

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pegasys, 135 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Peginterferon alfa-2a*.....135 mikrogramów
Każda fiolka zawiera 135 mikrogramów peginterferonu alfa-2a* w 1 ml roztworu. Moc roztworu świadczy o ilości interferonu alfa-2a w cząsteczce peginterferonu alfa-2a niepoddanego pegylacji.

*Substancja czynna, peginterferon alfa-2a, jest kowalencyjnie sprzężonym interferonem alfa-2a, wytwarzanym z użyciem technologii rekombinowanego DNA z *Escherichia coli*, z bis-monometoksyglikolem polietylenowym.

Siła działania produktu nie powinna być porównywana do innego pegylowanego lub niepegylowanego białka należącego do tej samej klasy terapeutycznej. W celu uzyskania dodatkowych informacji patrz punkt 5.1.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Substancja pomocnicza:
Alkohol benzylowy (10 mg/ 1 ml)

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (do wstrzykiwań).

Roztwór jest klarowny i bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:

Produkt Pegasys jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B z obecnością antygenu HBeAg i bez, u dorosłych pacjentów ze skompensowaną chorobą wątroby, z oznakami replikacji wirusowej i z podwyższoną aktywnością AlAT lub z potwierdzonym histologicznie zapaleniem i (lub) włóknieniem wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C:

Produkt Pegasys wskazany jest w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych, ze stwierdzonym HCV RNA w surowicy krwi, również w przypadkach z wyrównaną marskością wątroby i (lub) współistniejącym, klinicznie stabilnym zakażeniem HIV (patrz punkt 4.4).

Optymalnym sposobem leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C produktem Pegasys jest jego zastosowanie w skojarzeniu z rybawiryną. Skojarzone leczenie produktem Pegasys i rybawiryną jest zalecane u chorych wcześniej nieleczonych i u pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednio stosowane leczenie interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną.

Monoterapia jest wskazana głównie w przypadkach nietolerancji rybawiryny lub gdy jest ona przeciwwskazana.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C.

Przed zastosowaniem terapii skojarzonej produktem Pegasys z rybawiryną należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

Dawki i czas trwania leczenia

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:

W przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B z obecnością antygenu HBeAg jak i bez zaleca się stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu przez 48 tygodni, w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C - leczenie pacjentów wcześniej nieleczonych:

Zalecane jest stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów, podawanej jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda, w skojarzeniu z doustnie podaną rybawiryną lub w monoterapii.

Dawki rybawiryny zalecane w terapii skojarzonej z produktem Pegasys przedstawiono w Tabeli 1. Rybawiryna powinna być przyjmowana w trakcie posiłków.

Czas leczenia

Czas leczenia skojarzonego z rybawiryną w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C zależy od genotypu wirusa. Pacjenci zakażeni genotypem 1, którzy w 4. tygodniu mają wykrywalny HCV RNA, niezależnie od wartości wirerii przed leczeniem, powinni być leczeni przez okres 48 tygodni.

Leczenie trwające 24 tygodnie może być rozważone u pacjentów zakażonych

- genotypem 1, z niskim mianem wirusa przed leczeniem ($\leq 800\ 000$ j.m./ml)
- genotypem 4

u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu. Jednakże, leczenie trwające 24 tygodnie może być związane z większym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 48 tygodni (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów przed podjęciem decyzji o czasie trwania leczenia należy wziąć pod uwagę tolerancję leczenia skojarzonego oraz dodatkowe czynniki, takie jak stopień włóknienia. U pacjentów zakażonych genotypem 1 i wysokim mianem wirusa przed leczeniem ($>800\ 000$ j.m./ml), u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu, skrócenie czasu leczenia powinno być rozważone z większą ostrożnością, ponieważ dostępne ograniczone dane sugerują, że może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

Pacjenci zakażeni genotypem 2 lub 3, którzy mają wykrywalny HCV RNA w 4. tygodniu leczenia, niezależnie od wartości wirerii przed leczeniem, powinni otrzymywać leczenie przez 24 tygodnie. Leczenie trwające jedynie przez 16 tygodni może być rozważone u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 z niskim mianem wirusa ($\leq 800\ 000$ j.m./ml) przed leczeniem, u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV RNA jest ujemny. Ogólnie leczenie trwające 16 tygodni może być związane z niższą szansą uzyskania odpowiedzi wirusologicznej i wyższym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 24 tygodnie (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów tolerancja leczenia skojarzonego i obecność dodatkowych klinicznych lub prognostycznych czynników takich jak stopień włóknienia powinny być brane pod uwagę przy rozważaniu odstępstw od standardowej długości leczenia trwającej 24 tygodnie. Skrócenie czasu leczenia u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 z wysokim mianem wirusa HCV RNA ($>800\ 000$ j.m./ml) przed leczeniem, którzy mają niewykrywalne

HCV RNA w 4. tygodniu leczenia, powinno być rozważone z większą ostrożnością, gdyż może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (patrz Tabela 1).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów zakażonych genotypem 5 lub 6, dlatego zalecane jest u tych pacjentów leczenie skojarzone przez 48 tygodni dawką rybawiryny wynoszącą 1000/1200 mg na dobę.

Tabela 1. Zalecane dawkowanie w terapii skojarzonej u pacjentów zakażonych wirusem HCV

Genotyp	Dawka produktu Pegasys	Dawka rybawiryny	Czas terapii
Genotyp 1 z niską wiremią i RVR*	180 mikrogramów	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	24 tygodnie lub 48 tygodni
Genotyp 1 z wysoką wiremią i RVR*	180 mikrogramów	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 tygodni
Genotyp 4 z RVR*	180 mikrogramów	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	24 tygodnie lub 48 tygodni
Genotyp 1 lub 4 bez RVR*	180 mikrogramów	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 tygodni
Genotyp 2 lub 3 bez RVR**	180 mikrogramów	800 mg	24 tygodnie
Genotyp 2 lub 3 z niską wiremią z RVR**	180 mikrogramów	800 mg ^(a)	16 tygodni ^(a) lub 24 tygodnie
Genotyp 2 lub 3 z wysoką wiremią z RVR**	180 mikrogramów	800 mg	24 tygodnie

* RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV RNA niewykrywalny) w 4. i 24. tygodniu

**RVR = szybka odpowiedź wirusologiczna (ujemny HCV RNA) w 4. tygodniu

LVL= ≤800 000 j.m./ml; HVL= > 800 000 j.m./ml

^(a) Nie jest jasne czy większa dawka rybawiryny (np. 1000/1200 mg/dobę dawkowana na masę ciała) daje wyższe odsetki SVR, niż dawka 800 mg/dobę, wówczas gdy leczenie zostaje skrócone do 16 tygodni.

Ostateczny kliniczny wpływ skrócenia początkowego leczenia do 16 tygodni zamiast leczenia trwającego 24 tygodnie jest nieznany, biorąc pod uwagę potrzebę leczenia pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie i z nawrotem choroby po leczeniu.

Zalecany czas leczenia produktem Pegasys w monoterapii wynosi 48 tygodni.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C - pacjenci uprzednio leczeni:

Zalecaną dawką produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 µg podawane jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Dla pacjentów <75 kg i ≥75 kg, dawki rybawiryny powinny wynosić, niezależnie od genotypu, odpowiednio 1000 mg na dobę i 1200 mg na dobę. Pacjenci, u których wykryto wirusa w 12. tygodniu powinni zakończyć leczenie. Zalecany całkowity czas trwania terapii to 48 tygodni. Jeśli rozważa się leczenie u pacjentów zarażonych genotypem 1 wirusa, nieodpowiadających na poprzednie leczenie skojarzone peginterferonem i rybawiryną, zalecany całkowity czas trwania terapii to 72 tygodnie (patrz punkt 5.1).

Współistniejące zakażenia HIV-HCV

Zalecaną dawką produktu Pegasys stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 mikrogramów 1 raz w tygodniu podskórnie przez okres 48 tygodni. Dla pacjentów zarażonych wirusem HCV o genotypie 1 oraz masie ciała <75 kg i ≥75 kg, dawki rybawiryny powinny wynosić odpowiednio 1000 mg na dobę i 1200 mg na dobę. Pacjenci zarażeni wirusem HCV o genotypie innym niż 1 powinni otrzymywać 800 mg rybawiryny na dobę. Czas terapii krótszy niż 48 tygodni nie jest wystarczająco zbadany.

Przewidywanie odpowiedzi na leczenie i jej braku - u pacjentów wcześniej nieleczonych

Wczesna odpowiedź wirusologiczna po 12. tygodniu leczenia, definiowana jako spadek wirerii o 2 log lub obniżenie się poziomu HCV RNA poniżej progu wykrywalności, okazała się być wartością prognostyczną dla uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (patrz Tabele 2 i 6).

Tabela 2. Wartość prognostyczna odpowiedzi wirusologicznej po 12. tygodniu w przypadku stosowania zalecanego schematu dawkowania produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną

Genotyp	Wynik negatywny			Wynik pozytywny		
	Brak odpowiedzi po 12. tygodniu	Brak trwałej odpowiedzi wirusologicznej	Wartość prognostyczna	Odpowiedź po 12. tygodniu	Trwała odpowiedź wirusologiczna	Wartość prognostyczna
Genotyp 1 (n=569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genotyp 2 i 3 (n=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

W monoterapii produktem Pegasys negatywna wartość prognostyczna trwałej odpowiedzi wirusologicznej wynosi 98%.

Podobną negatywną wartość prognostyczną obserwowano u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV leczonych produktem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną (odpowiednio 100% (130/130) lub 98% (83/85)). Pozytywną wartość prognostyczną wynoszącą 45% (50/110) i 70% (59/84) obserwowano dla genotypu 1 i genotypu 2/3 u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV otrzymujących leczenie skojarzone.

Przewidywanie odpowiedzi na leczenie i jej braku - u pacjentów uprzednio leczonych

U pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii leczonych ponownie przez 48 lub 72 tygodnie, supresja wirusa w 12. tygodniu (niewykrywalny HCV RNA definiowany jako < 50 j.m./ml) okazała się być czynnikiem predyktoryjnym trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Prawdopodobieństwo nieosiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 48. lub 72. tygodniu leczenia, jeśli supresji wirusa nie uzyskano w 12. tygodniu, wyniosło odpowiednio 96% (363 z 380) i 96% (324 z 339). Prawdopodobieństwo osiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 48. lub 72. tygodniu leczenia, jeśli supresję wirusa uzyskano w 12. tygodniu, wyniosło odpowiednio 35% (20 z 57) i 57% (57 z 100).

Modyfikacja dawki w przypadku działań niepożądanych

Zasady ogólne

Jeżeli niezbędne jest zredukowanie dawki leku spowodowane przez średnio nasilone lub ciężkie działania niepożądane (kliniczne i(lub) stwierdzone w badaniach dodatkowych), zazwyczaj wystarczające jest jej początkowe zmniejszenie do 135 mikrogramów na tydzień. Niemniej jednak, w niektórych przypadkach, może być konieczna dalsza redukcja do 90 lub 45 mikrogramów. Ponowne zwiększanie dawki lub powrót do dawki początkowej można rozważyć po zmniejszeniu się stopnia nasilenia działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 oraz 4.8).

Układ krwiotwórczy (patrz także Tabela 3)

Redukcja dawki leku jest zalecana w przypadku zmniejszenia się liczby neutrofilów do wartości < 750/mm³. U chorych z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochnych (ANC) < 500/mm³ należy przerwać leczenie produktem Pegasys do czasu, gdy wartość ANC osiągnie > 1000/mm³. Leczenie można wówczas wznowić w początkowej dawce 90 mikrogramów i monitorować liczbę neutrofilów.

Redukcja dawki do 90 mikrogramów zalecana jest także w przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi do < 50 000/mm³. W przypadku zmniejszenia tej liczby do wartości < 25 000/mm³ zalecane jest przerwanie leczenia.

W razie wystąpienia niedokrwistości w trakcie terapii należy natychmiast postępować według poniższych zasad. Dawkę rybawiryny należy zredukować do 600 miligramów/dobę (200 miligramów

rano i 400 miligramów wieczorem), jeśli dojdzie do wystąpienia jednego z następujących objawów niepożądanych: (1) u chorego bez istotnych chorób układu sercowo–naczyniowego nastąpi zmniejszenie stężenia hemoglobiny do wartości <10 g/dl ale $\geq 8,5$ g/dl lub (2) u chorego ze stabilną chorobą układu sercowo–naczyniowego dojdzie do zmniejszenia stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl w trakcie 4 kolejnych tygodni w dowolnym okresie leczenia. Nie zaleca się powrotu do dawki początkowej rybawiryny. Leczenie rybawiryną powinno zostać całkowicie przerwane, jeśli dojdzie do wystąpienia jednego z następujących objawów niepożądanych: (1) u chorego bez istotnych chorób układu sercowo–naczyniowego nastąpi zmniejszenie stężenia hemoglobiny do wartości <8,5 g/dl; (2) u chorego ze stabilną chorobą układu sercowo–naczyniowego utrzymuje się stężenie hemoglobiny <12 g/dl pomimo 4 tygodni leczenia dawką zredukowaną. Jeżeli nieprawidłowość ustąpi, można wznowić leczenie rybawiryną w dawce 600 miligramów na dobę; dalsze zwiększanie dawki do 800 miligramów na dobę zależy od indywidualnej decyzji lekarza prowadzącego. Powrót do dawki początkowej nie jest zalecany.

Tabela 3. Dawkowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych (dalsze wskazówki – patrz tekst powyżej).

	Redukcja dawki rybawiryny do 600 mg	Odstawienie rybawiryny	Redukcja dawki produktu Pegasys do 135 lub 90 lub 45 mikrogramów	Odstawienie produktu Pegasys	Przerwanie leczenia skojarzonego
Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC)			<750/mm ³	<500/mm ³	
Liczba płytek krwi			<50 000/mm ³ >25 000/mm ³		<25 000/mm ³
Stężenie Hb - bez choroby układu sercowo–naczyniowego	<10 g/dl i $\geq 8,5$ g/dl	<8,5 g/dl			
Stężenie Hb - stabilna choroba układu sercowo–naczyniowego	spadek o ≥ 2 g/dl w trakcie kolejnych 4 tygodni w dowolnym okresie leczenia	<12 g/dl pomimo leczenia przez 4 tygodnie zredukowaną dawką			

W przypadku nietolerancji rybawiryny, leczenie produktem Pegasys należy kontynuować w monoterapii.

Czynność wątroby

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C często występują wahania nieprawidłowych wartości wyników badań czynności wątroby. Podobnie jak w przypadku leczenia innymi produktami interferonu alfa, również podczas stosowania produktu Pegasys obserwowano zwiększenie aktywności AlAT powyżej wartości początkowych, także u chorych, u których uzyskiwano odpowiedź wirusologiczną.

W badaniach klinicznych nad przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C u 8 spośród 451 pacjentów leczonych terapią skojarzoną, obserwowano izolowane zwiększenie aktywności AlAT (≥ 10 x górna granica wartości prawidłowych lub ≥ 2 x wartość początkowa dla chorych z wartością początkową AlAT ≥ 10 x górna granica wartości prawidłowych), które ustąpiło bez redukcji dawek stosowanych leków. Jeżeli jednak obserwowane jest stopniowe zwiększenie lub utrzymujące się w czasie zwiększenie aktywności AlAT, dawkę należy początkowo zredukować do 135 mikrogramów. Jeśli pomimo redukcji dawki nadal postępuje zwiększenie aktywności AlAT lub jeżeli oprócz zwiększenia aktywności AlAT występuje także zwiększenie stężenia bilirubiny lub objawy niewyrównanej niewydolności wątroby, leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B niezwykle rzadko stwierdza się przejściowe zwiększenia aktywności AlAT, czasem do poziomu dziesięciokrotnie przewyższającego górną granicę normy, co może być odzwierciedleniem klirensu immunologicznego. Leczenia nie należy na ogół rozpoczynać, jeżeli aktywność AlAT przekracza 10 razy górną granicę normy. Należy rozważyć kontynuowanie terapii z częstszą kontrolą czynności wątroby w momentach wzrostu aktywności AlAT. W razie obniżenia dawki produktu Pegasys lub przerwania stosowania tego leku leczenie można podjąć na nowo po powrocie prawidłowych wartości omawianego parametru (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy chorych

Chorzy w podeszłym wieku

Stosowanie produktu Pegasys u chorych w podeszłym wieku nie wymaga modyfikacji w stosunku do ogólnie zalecanego dawkowania 180 mikrogramów jeden raz na tydzień (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Tylko ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności są dostępne dla dzieci i młodzieży (6-18 lat) (patrz punkt 5.1). Pegasys jest przeciwwskazany u noworodków i dzieci poniżej 3 lat, ze względu na obecność w preparacie alkoholu benzylowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Chorzy z zaburzeniem czynności nerek

U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczenie zaczynać należy od dawki 135 mikrogramów (patrz punkt 5.2). Niezależnie od dawki początkowej oraz stopnia zaawansowania niewydolności nerek, należy ściśle monitorować stan pacjentów, a w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, odpowiednio zredukować dawkę.

Chorzy z zaburzeniem czynności wątroby

Wykazano bezpieczeństwo i skuteczność produktu Pegasys w przypadku stosowania u chorych z wyrównaną marskością wątroby (grupa A wg klasyfikacji Child-Pugh). Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności produktu Pegasys u chorych z niewyrównaną marskością wątroby (grupa B lub C w klasyfikacji Child-Pugh lub chorzy z krwawieniami z żyłaków przełyku) (patrz punkt 4.3).

Klasyfikacja Child-Pugh dzieli chorych na grupy A, B, C (z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim stopniem nasilenia objawów), co odpowiada wartościom skali punktowej odpowiednio: 5–6, 7–9 i 10–15.

Ocena zmodyfikowana

Oceniany parametr	Stopień zaawansowania	Wartość punktowa
Encefalopatia	Brak	1
	Stopień 1-2	2
	Stopień 3-4*	3
Wodobrzusze	Brak	1
	Niewielkie	2
	Średnio nasilone	3
Bilirubina w surowicy krwi (mg/dl)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
w jednostkach SI = $\mu\text{mol/l}$)	<34	1
	34-51	2
	>51	3
Stężenie albuminy w surowicy krwi (g/dl)	>3,5	1
	3,5-2,8	2
	<2,8	3
INR	<1,7	1
	1,7-2,3	2
	>2,3	3

* stopniowanie według Trey, Burns and Saunders (1966)

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, interferony alfa lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.
- Zapalenie wątroby o etiologii autoimmunologicznej.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub niewyrównana marskość wątroby.
- Noworodki i dzieci poniżej 3 lat, ze względu na obecność w preparacie alkoholu benzylowego (patrz punkt 4.4).
- Wywiad obciążony ciężką chorobą serca, w tym niestabilną lub niedostatecznie kontrolowaną chorobą serca w okresie ostatnich 6 miesięcy (patrz punkt 4.4).
- Rozpoczęcie leczenia produktem Pegasys jest przeciwwskazane u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV i marskością wątroby lub zmianami ≥ 6 w skali Child-Pugh, chyba, że zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej zostało wywołane wyłącznie przez takie leki jak atazanawir i indynawir.
- Leczenie skojarzone produktem Pegasys i telbivudyną (patrz punkt 4.5).

W przypadku planowania terapii skojarzonej produktem Pegasys z rybawiryną, należy zapoznać się również z przeciwwskazaniami do stosowania rybawiryny zamieszczonymi w jej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia psychiczne oraz ośrodkowego układu nerwowego (OUN): U niektórych pacjentów podczas leczenia produktem Pegasys, jak również, nawet po jego zakończeniu (w większości, w ciągu pierwszych sześciu miesięcy obserwacji po zakończeniu leczenia), opisywano występowanie ciężkich objawów ze strony OUN, w szczególności depresji, jak również myśli i prób samobójczych. Ponadto, podczas leczenia interferonami alfa, obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym zachowania agresywne (czasem skierowane wobec innych osób, takie jak wyobrażenia o popełnieniu morderstwa), zaburzenia dwubiegunowe, stan maniakałny, splątanie oraz zmiany stanu psychicznego. Pacjenci powinni być poddawani ścisłej obserwacji w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych świadczących o zaburzeniach psychicznych. W przypadku stwierdzenia takich objawów, lekarz prowadzący powinien rozważyć potencjalny stopień ciężkości tych działań niepożądanych leku i ocenić wskazania do zastosowania odpowiednich środków leczniczych. Jeśli objawy psychiczne utrzymują się lub ulegają nasileniu, lub też wystąpią myśli samobójcze, zaleca się przerwanie podawania produktu Pegasys, obserwację pacjenta i zapewnienie mu odpowiedniej pomocy psychiatrycznej.

Pacjenci chorujący obecnie lub w przeszłości na poważne choroby psychiczne: Jeśli leczenie produktem Pegasys u pacjenta chorującego obecnie lub w przeszłości na poważną chorobę psychiczną jest w opinii lekarza niezbędne, można je rozpocząć jedynie pod warunkiem zapewnienia pacjentowi odpowiedniej, zindywidualizowanej diagnostyki i terapii zaburzeń psychicznych.

W przypadku planowania terapii skojarzonej produktem Pegasys z rybawiryną, należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

Wszyscy chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C przed włączeniem do badań klinicznych, mieli wykonaną biopsję, ale w pewnych przypadkach (np. chorzy zakażeni genotypem 2 lub 3) podjęcie leczenia jest możliwe bez potwierdzenia histologicznego. Przed rozpoczęciem leczenia decyzję o wykonaniu biopsji należy podejmować w odniesieniu do aktualnie obowiązujących zaleceń.

U pacjentów z prawidłową aktywnością ALAT progresja włóknienia przebiega wolniej niż u pacjentów z podwyższoną aktywnością ALAT. Dlatego należy przed podjęciem decyzji o leczeniu rozważyć inne kryteria np. genotyp wirusa, wiek pacjenta, obecność pozawątrobowych manifestacji objawów, ryzyko przeniesienia zakażenia itp.

Substancja pomocnicza: Alkohol benzylowy. Pegasys jest przeciwwskazany u niemowląt oraz małych dzieci w wieku do 3 lat ze względu na zawartość alkoholu benzylowego.

Badania laboratoryjne przed rozpoczęciem leczenia oraz w czasie jego prowadzenia

U wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia produktem Pegasys zalecane jest wykonanie standardowego zestawu badań hematologicznych i biochemicznych.

Poniższe wartości mogą być uważane za początkowe dla rozpoczęcia leczenia:

- liczba płytek krwi $\geq 90000/\text{mm}^3$;
- bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$;
- prawidłowo kontrolowana czynność tarczycy (TSH i T4).

Badania hematologiczne należy powtarzać po 2 i 4 tygodniach, a badania biochemiczne – w 4. tygodniu leczenia. Dodatkowe badania należy wykonywać okresowo w trakcie całej terapii.

W badaniach klinicznych stwierdzono, że stosowanie produktu Pegasys wiązało się ze zmniejszeniem zarówno całkowitej liczby leukocytów jak i bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) we krwi obwodowej, zazwyczaj w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia (patrz punkt 4.8). Rzadko obserwowano dalsze zmniejszenie wymienionych parametrów po 8 tygodniach leczenia. Zmniejszenie wartości ANC było odwracalne po redukcji dawki leku lub jego odstawieniu (patrz punkt 4.2), większość pacjentów osiągała wartości mieszczące się w granicach normy w ciągu 8 tygodni, a wszyscy pacjenci po około 16 tygodniach osiąkali wartości sprzed leczenia.

W trakcie leczenia produktem Pegasys obserwowano zmniejszenie liczby płytek krwi; wartości te w okresie obserwacji po leczeniu, powracały do wartości sprzed rozpoczęcia terapii (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach może okazać się konieczna modyfikacja dawki leku (patrz punkt 4.2).

Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny <10 g/dl) obserwowano z częstością do 15% wśród pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C w badaniach klinicznych dotyczących leczenia skojarzonego produktem Pegasys i rybawiryną. Częstość zależała od czasu trwania terapii i dawki rybawiryny (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia niedokrwistości jest większe w populacji kobiet.

Podobnie jak w przypadku innych interferonów, w razie podawania produktu Pegasys w skojarzeniu z innymi lekami mogącymi hamować czynność szpiku, zachować należy szczególną ostrożność.

Jak podano w literaturze, pancytopenia i hamowanie czynności szpiku występują w ciągu 3 do 7 tygodni po podaniu peginterferonu i rybawiryny jednocześnie z azatiopryną. Ta mielotoksyczność była odwracalna w ciągu 4 do 6 tygodni po zaprzestaniu leczenia przeciwwirusowego HCV z jednocześnie stosowaną azatiopryną i nie powracała po ponownym rozpoczęciu monoterapii którymkolwiek z tych leków (patrz punkt 4.5).

Użycie produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną w przewlekłym zapaleniu wątroby typu C u pacjentów z niepowodzeniem po wcześniejszej terapii nie było wystarczająco zbadane u pacjentów, którzy przerwali poprzednią terapię z powodu działań niepożądanych ze strony układu krwiotwórczego. Lekarz rozważający decyzję o podjęciu leczenia u tych pacjentów powinien rozważyć ryzyko i korzyści płynące z ponownego leczenia.

Układ wewnętrzwydzielniczy

W trakcie podawania interferonów alfa, w tym produktu Pegasys, obserwowano zaburzenia czynności tarczycy lub nasilenie uprzednio istniejących zaburzeń ze strony tego narządu. Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić stężenie TSH i T4. Leczenie produktem Pegasys można rozpocząć lub kontynuować wówczas, gdy możliwe jest utrzymanie stężenia TSH w zakresie wartości prawidłowych stosując odpowiednie leczenie farmakologiczne. W trakcie leczenia należy oznaczać stężenie TSH, w przypadku wystąpienia objawów mogących sugerować zaburzenia czynności tarczycy (patrz punkt 4.8). Tak jak w przypadku innych interferonów, podczas leczenia produktem Pegasys obserwowano przypadki hipoglikemii, hiperglikemii i cukrzycy (patrz punkt 4.8). Pacjenci z powyższymi stanami chorobowymi, które nie są odpowiednio kontrolowane przez leki, nie powinni rozpoczynać monoterapii produktem Pegasys lub skojarzonej terapii produktem Pegasys z rybawiryną. Pacjenci, u których te stany rozwiną się podczas leczenia i nie mogą być kontrolowane lekami, powinni odstawić produkt Pegasys lub przerwać leczenie skojarzone produktem Pegasys z rybawiryną.

Układ sercowo-naczyniowy

W trakcie leczenia interferonem alfa, w tym produktem Pegasys, mogą wystąpić: nadciśnienie tętnicze, arytmie pochodzenia nadkomorowego, zastoinowa niewydolność serca, ból w klatce piersiowej i zawał serca. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia u chorych z rozpoznaną wcześniej chorobą serca wykonać badanie elektrokardiograficzne. Należy czasowo lub całkowicie zaprzestać leczenia w przypadku pogorszenia się czynności układu krążenia. Wskazaniem do zmniejszenia dawki rybawiryny lub zaprzestania jej podawania chorym ze współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, może być także wystąpienie niedokrwistości (patrz punkt 4.2).

Czynność wątroby

Leczenie przerwać należy u chorych, u których w trakcie terapii dojdzie do dekompensacji czynności wątroby. W trakcie leczenia produktem Pegasys, podobnie jak w przypadku innych produktów interferonu alfa, obserwuje się zwiększenie aktywności ALAT powyżej wartości początkowej, również u chorych z odpowiedzią wirusologiczną. Leczenie należy przerwać, jeżeli zwiększenie aktywności ALAT ma charakter postępujący i klinicznie istotny pomimo redukcji dawki lub jeśli towarzyszy mu zwiększenie stężenia bilirubiny bezpośredniej (patrz punkt 4.2 i 4.8).

W przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B, w odróżnieniu od przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, nierzadko dochodzi do zaostrzenia przebiegu choroby w trakcie leczenia, charakteryzującego się przejściowym i potencjalnie istotnym wzrostem aktywności ALAT w surowicy. W badaniach klinicznych nad stosowaniem produktu Pegasys u osób zakażonych wirusem HBV znacznym zwiększeniu aktywności transaminaz towarzyszyły łagodne zmiany innych wskaźników czynności wątroby ale bez oznak dekompensacji tej czynności. W około połowie przypadków podwyższenia aktywności transaminaz do poziomu dziesięciokrotnie przewyższającego górną granicę normy zredukowano dawkę produktu Pegasys lub odstawiono lek do chwili normalizacji omawianego parametru, podczas gdy u pozostałych pacjentów leczenie kontynuowano bez zmian. We wszystkich przypadkach zalecano częstsze kontrole czynności wątroby.

Nadwrażliwość na lek

W trakcie leczenia interferonem alfa rzadko obserwowano poważne, ostre reakcje nadwrażliwości (jak np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksja). W przypadku wystąpienia takich reakcji leczenie należy przerwać i natychmiast wdrożyć odpowiednie postępowanie. Przerwanie terapii nie wymaga przemieszczania wysypki skórnej.

Choroby autoimmunologiczne

U chorych otrzymujących produkty interferonu alfa obserwowano powstawanie antyprzeciwciał i zaburzeń autoimmunologicznych. Chorzy z predyspozycją do rozwoju zaburzeń autoimmunologicznych mogą należeć do grupy podwyższonego ryzyka. Chorzy z objawami charakterystycznymi dla zaburzeń autoimmunologicznych powinni zostać poddani dokładnej ocenie; w tej grupie chorych rozważyć należy powtórnie korzyści i ryzyko kontynuacji terapii interferonem (patrz również *Układ wewnętrzwydzielniczy* w punkcie 4.4 i 4.8).

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem były zgłaszane przypadki zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Ten zespół jest ziarniniakową chorobą o podłożu zapalnym dotyczącą oczu, narządu słuchu, opon i skóry. W przypadku podejrzenia zespołu VKH należy przerwać leczenie przeciwwirusowe i rozważyć terapię kortykosteroidami (patrz punkt 4.8).

Gorączka/infekcje

Chociaż gorączka może być związana z zespołem objawów grypopodobnych często zgłaszanym w przebiegu leczenia interferonem, należy wykluczyć inne przyczyny utrzymywania się gorączki, w szczególności ciężkie infekcje (bakteryjne, wirusowe, grzybicze) zwłaszcza u chorych z neutropenią. Podczas leczenia alfa-interferonami, w tym produktem Pegasys, donoszono o ciężkich infekcjach (bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych) i posocznicy. W takim przypadku należy natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie zakażenia i rozważyć zakończenie terapii.

Zmiany w narządzie wzroku

Podobnie jak w przypadku leczenia innymi interferonami, również podczas leczenia produktem Pegasys donoszono w rzadkich przypadkach o retinopatii, w tym o krwotokach do siatkówki, „kłębków waty”, obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, neuropatii nerwu wzrokowego oraz niedrożności tętnicy lub żyły siatkówki, które mogą doprowadzić do utraty widzenia. Przed rozpoczęciem leczenia wszyscy chorzy powinni mieć wykonane badanie okulistyczne. Każdy chory zgłaszający osłabienie lub utratę wzroku musi mieć przeprowadzone właściwe i pełne badanie okulistyczne. W trakcie terapii produktem Pegasys chorzy ze stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami wzroku (np. chorzy z retinopatią cukrzycową lub nadciśnieniową), powinni mieć wykonywane okresowo badanie okulistyczne. Leczenie produktem Pegasys powinno zostać przerwane w przypadkach nasilenia się lub wystąpienia nowych zaburzeń wzroku.

Zmiany w płucach

Podobnie jak w przypadku leczenia innymi produktami interferonu alfa, również podczas leczenia produktem Pegasys obserwowano objawy płucne, takie jak duszność, nacieki w tkance płucnej, zapalenie płuc i śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych. Leczenie należy przerwać w przypadku utrzymujących się nacieków w tkance płucnej, nacieków o niejasnym pochodzeniu lub zaburzonej czynności płuc.

Zmiany skórne

Leczenie interferonami alfa może wiązać się z zaostrzeniem przebiegu lub ujawnieniem się łuszczycy lub sarkoidozy. U chorych z łuszczycą Pegasys stosować należy ostrożnie; w przypadku wystąpienia lub nasilenia się objawów łuszczycy rozważyć należy przerwanie terapii.

Przeszczep narządów

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Pegasys z rybawiryną u pacjentów z przeszczepioną wątrobą i innymi narządami. Podczas leczenia produktem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną zgłaszano odrzucenia przeszczepów wątroby i nerek.

Współistnienie zakażenia HCV i HIV

Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego leków przeciwwirusowych, które są stosowane jednocześnie z interferonem i/lub rybawiryną, w szczególności z działaniami niepożądanymi i objawami toksyczności dla każdego produktu i ewentualną możliwością nasilenia toksyczności ze strony produktu Pegasys stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z rybawiryną. W badaniu NR 15961, u pacjentów stosujących jednocześnie stawudynę i interferon z lub bez rybawiryny, częstość występowania zapalenia trzustki i/lub kwasicy mleczanowej wynosiła 3% (12/398).

U chorych ze współistniejącym zakażeniem HIV, u których stosuje się intensywne leczenie antyretrowirusowe (HAART - Highly Active Anti-Retroviral Therapy), może wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej. Dlatego też w tej grupie chorych, w przypadku wprowadzania terapii produktem Pegasys i rybawiryną, należy zachować szczególną ostrożność (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla rybawiryny).

Chorzy z zakażeniem HIV i zaawansowaną marskością wątroby, u których stosuje się jednocześnie HAART oraz rybawirynę w skojarzeniu z interferonem, w tym z produktem Pegasys, mają także zwiększone ryzyko rozwoju niewyrównanej niewydolności wątroby i zgonu. Wartości wyjściowe u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem, które mogą być związane z dekompensacją czynności wątroby obejmują: podwyższony poziom bilirubiny, obniżone stężenie hemoglobiny, zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej lub zmniejszenie liczby płytek krwi oraz leczenie dydanozyną (ddI).

Jednoczesne podawanie rybawiryny i zydowudyny nie jest zalecane ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju niedokrwistości (patrz punkt 4.5).

Podczas leczenia, u pacjentów, u których występuje zakażenie HIV i HCV, należy prowadzić ścisłą obserwację objawów podmiotowych i przedmiotowych dekompensacji czynności wątroby (w tym obrzęków, encefalopatii, krwawienia z żyłaków przełyku, zaburzeń czynności syntetyzujących wątroby; np. skala Child-Pugh oceniana na 7 lub więcej). Na ocenę w skali Child-Pugh mogą wpływać czynniki związane z leczeniem (hiperbilirubinemia pośrednia, zmniejszenie stężenia albumin) oraz niekoniecznie związane z dekompensacją czynności wątroby. Leczenie produktem Pegasys należy natychmiast przerwać u pacjentów z dekompensacją czynności wątroby.

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z liczbą limfocytów CD4 poniżej 200 komórek/ μ l. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku leczenia pacjentów z małą liczbą limfocytów CD4.

Zaburzenia zębów i okolicy zębów

U pacjentów otrzymujących produkt Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i okolicy zębów, które mogą prowadzić do wypadania zębów. Ponadto występująca suchość błony śluzowej jamy ustnej może mieć szkodliwy wpływ na zęby oraz błonę śluzową jamy ustnej podczas długotrwałego skojarzonego leczenia produktem Pegasys oraz rybawiryną. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy dziennie i regularnie kontrolować stan uzębienia u dentysty. Ponadto, u niektórych pacjentów mogą występować wymioty. W przypadku wystąpienia takiej reakcji należy poradzić pacjentom, aby dokładnie płukali jamę ustną po wymiotowaniu.

Zastosowanie peginterferonu jako długookresowej monoterapii podtrzymującej (niezarejestrowane zastosowanie)

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu (HALT-C) przeprowadzonym w USA na grupie pacjentów z HCV nieodpowiadających na leczenie i z różnym stopniem zwłóknienia wątroby, w czasie 3,5-letniej terapii produktem Pegasys w dawce 90 mikrogramów podawanym raz na tydzień w monoterapii nie obserwowano istotnego zmniejszenia odsetka zwłóknień lub związanych z tym klinicznie istotnych wydarzeń.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji z innymi lekami zostały przeprowadzone tylko u osób dorosłych.

U zdrowych mężczyzn stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów 1 raz w tygodniu przez 4 tygodnie nie powodowało jakiegokolwiek wpływu na właściwości farmakokinetyczne mefenytoiny, dapsonu, debryzochiny i tolbutamidu, co sugeruje, że Pegasys w warunkach *in vivo* nie wpływa na czynność izoenzymów 3A4, 2C9, 2C19 i 2D6 cytochromu P 450.

W tym samym badaniu obserwowano zwiększenie o 25% wartości AUC dla teofiliny, będącej wskaźnikiem aktywności izoenzymu 1A2 cytochromu P450, co wykazuje, że Pegasys jest inhibitorem właśnie tego izoenzymu. U chorych otrzymujących jednocześnie Pegasys i teofilinę należy monitorować stężenie teofiliny w surowicy krwi i odpowiednio modyfikować jej dawkę. Interakcje pomiędzy teofiliną i produktem Pegasys przejawiać się mogą najsilniej po upływie ponad 4 tygodni leczenia.

Pacjenci zakażeni wyłącznie wirusem HCV i pacjenci zakażeni wyłącznie wirusem HBV

W badaniu farmakokinetycznym u 24 pacjentów zakażonych HCV, którzy otrzymywali jednocześnie metadon w leczeniu podtrzymującym (mediana dawki to 95 mg; zakres od 30 mg do 150 mg) oraz produkt Pegasys podskórnie, w dawce 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu przez 4 tygodnie, średnie stężenia metadonu były od 10 do 15% większe w porównaniu z wartościami na początku leczenia. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane, niemniej jednak pacjenci powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności metadonu. Szczególnie u pacjentów otrzymujących duże dawki metadonu należy rozważyć ryzyko wydłużenia odstępu QTc.

Rybawiryna, hamując aktywność dehydrogenazy monofosforanu inozyny, może wpływać na metabolizm azatiopryny, prawdopodobnie prowadząc do nagromadzenia monofosforanu 6-metylotioinozyny (6-MTIMP), który wiąże się z wystąpieniem mielotoksyczności u pacjentów leczonych azatiopryną. Należy unikać stosowania peginterferonu alfa-2a i rybawiryny jednocześnie z azatiopryną. W przypadkach, gdzie korzyści z podawania rybawiryny jednocześnie z azatiopryną uzasadniają potencjalne ryzyko, zaleca się ścisłą hematologiczną kontrolę podczas jednoczesnego stosowania azatiopryny, aby rozpoznać objawy mielotoksyczności, kiedy będzie konieczne zakończenie leczenia tymi lekami (patrz punkt 4.4).

Wyniki analizy parametrów farmakokinetycznych oznaczanych w trakcie głównych badań III fazy nie wykazały interakcji pomiędzy produktem Pegasys i lamiwudyną u pacjentów zakażonych wirusem HBV oraz produktem Pegasys i rybawiryną u pacjentów zakażonych wirusem HCV.

W badaniu klinicznym dotyczącym terapii skojarzonej telbiwudyną w dawce 600 mg na dobę z pegylowanym interferonem alfa-2a w dawce 180 mikrogramów, podawanym w leczeniu HBV podskórnie raz na tydzień, wykazano, iż ta skojarzona terapia związana jest ze zwiększonym ryzykiem powstania neuropatii obwodowej. Mechanizm tych zjawisk nie jest znany; zatem leczenie skojarzone telbiwudyny z innymi interferonami (pegylowanymi lub klasycznymi) może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem. Ponadto korzyści z terapii skojarzonej telbiwudyny z interferonem alfa (pegylowanym lub klasycznym) obecnie nie są ustalone. Zatem, leczenie skojarzone produktem Pegasys z telbiwudyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

U 47 pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, którzy ukończyli trwające 12 tygodni badanie farmakokinetyczne mające na celu ocenę wpływu rybawiryny na procesy fosforyzacji wewnątrzkomórkowej niektórych nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (lamiwudyny i zydowudyny lub stawudyny), nie obserwowano oznak interakcji międzylekowych. Aczkolwiek, z powodu dużej różnorodności, przedział ufności był szeroki. Jednoczesne podawanie nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTIs) nie wydaje się wpływać na ekspozycję osoczną rybawiryny.

Jednoczesne podawanie rybawiryny i dydanozyny nie jest zalecane. Podczas jednoczesnego podawania rybawiryny i dydanozyny w warunkach *in vitro*, zwiększa się ekspozycja na dydanozynę lub jej aktywny metabolit (5-trójfosforan dideoksyadenozyne). Donoszono o przypadkach niewydolności wątroby zakończonych zgonem, jak również obwodowej neuropatii, zapaleniu trzustki i objawowej kwasicy mleczanowej podczas stosowania rybawiryny.

Podczas stosowania zydowudyny jako części schematu leczenia stosowanego w terapii HIV, zgłaszano nasilenie niedokrwistości spowodowanej stosowaniem rybawiryny, pomimo że dokładny mechanizm pozostaje do wyjaśnienia. Równoczesne stosowanie rybawiryny i zydowudyny nie jest zalecane z powodu zwiększonego ryzyka niedokrwistości (patrz punkt 4.4). Wskazana jest rozważa w przypadku zastępowania zydowudyny w schemacie ART, jeśli już został ustalony. Jest to szczególnie ważne u pacjentów z niedokrwistością, wywołaną przez stosowanie zydowudyny, w wywiadzie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak jest odpowiednich danych klinicznych dotyczących stosowania peginterferonu alfa-2a u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone z interferonem alfa-2a na zwierzętach nie wykazały jego toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3), lecz potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Produkt Pegasys można stosować w ciąży tylko wtedy, kiedy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Nie wiadomo, czy składniki produktu leczniczego przenikają do mleka kobiecego. Ze względu na możliwe potencjalnie wystąpić reakcje niepożądane u dzieci karmionych piersią, przed rozpoczęciem leczenia należy zaprzestać karmienia piersią.

Stosowanie z rybawiryną

Wykazano istotne działanie teratogenne i (lub) embriotoksyczne u zwierząt poddanych działaniu rybawiryny. Rybawiryna jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży. W celu uniknięcia ciąży u kobiet lub partnerek mężczyzn leczonych produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną, należy podjąć wszelkie środki ostrożności. Pacjentki mogące potencjalnie zajść w ciążę muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci lub ich partnerki muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pegasys wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Chorzy, u których wystąpią zawroty głowy, dezorientacja, senność lub zmęczenie muszą być ostrzeżeni, że nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenie z badań klinicznych

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Częstość i nasilenie najczęściej zgłaszanych reakcji niepożądanych w przypadku produktu Pegasys jest podobna do występujących w przypadku interferonu alfa-2a (patrz Tabela 4). Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane z produktem Pegasys 180 mikrogramów miały w większości przypadków nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie wymagały modyfikacji dawki lub przerwania terapii.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

W badaniach klinicznych obejmujących 48 tygodni leczenia i 24 tygodnie obserwacji parametry bezpieczeństwa stosowania produktu Pegasys u osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B były podobne do stwierdzanych u osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Z wyjątkiem gorączki, częstość występowania większości zgłaszanych reakcji niepożądanych była zauważalnie mniejsza u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B leczonych produktem Pegasys w monoterapii w porównaniu do pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych produktem Pegasys w monoterapii (patrz Tabela 4). Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 88% chorych leczonych produktem Pegasys wobec 53% pacjentów w grupie porównawczej leczonej lamiwudyną, przy czym ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły w trakcie badań u 6% osób leczonych produktem Pegasys i 4% osób leczonych lamiwudyną. Zdarzenia niepożądane lub nieprawidłowe wartości wyników laboratoryjnych doprowadziły do przerwania leczenia u 5% pacjentów leczonych produktem Pegasys, podczas gdy mniej niż 1% wycofało się z leczenia lamiwudyną z tych samych powodów. Częstość wycofania się z próby pacjentów z marskością wątroby była podobna do stwierdzanej w populacji ogólnej w każdej z leczonych grup.

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C u pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie

Ogólnie profil bezpieczeństwa dla produktu Pegasys w terapii skojarzonej z rybawiryną u pacjentów nieodpowiadających na leczenie był podobny do profilu u pacjentów wcześniej nieleczonych. W badaniach klinicznych u pacjentów nieodpowiadających na leczenie pegylowanym interferonem alfa 2b z rybawiryną, w których ekspozycja pacjentów na leczenie trwała 48 lub 72 tygodnie, częstość przerwań terapii z powodu działań niepożądanych lub nieprawidłowości laboratoryjnych w czasie leczenia produktem Pegasys i rybawiryną wyniosła odpowiednio 6 i 7%, w ramieniu otrzymującym 48 tygodniowe leczenie, oraz 12 i 13% w ramieniu z 72 tygodniowym leczeniem. Podobnie u pacjentów z marskością lub w stadium przed marskością częstość przerwań w trakcie leczenia produktem Pegasys z rybawiryną była wyższa w ramionach z leczeniem trwającym 72 tygodnie (13 i 15%) niż w trakcie leczenia trwającego 48 tygodni (6 i 6%). Pacjenci, którzy przerwali wcześniejszą terapię pegylowanym interferonem alfa 2b z rybawiryną z powodu toksycznego wpływu na układ krwiotwórczy byli wyłączeni z rekrutacji do badania.

W innym badaniu klinicznym, u pacjentów nieodpowiadających na leczenie z zaawansowanym włóknieniem lub marskością (wskaźnik Ishak od 3 do 6) i wyjściową liczbą płytek krwi o wartości $50\,000/\text{mm}^3$ byli leczeni przez 48 tygodni. Nieprawidłowości hematologicznych badań laboratoryjnych obserwowane podczas pierwszych 20 tygodni obejmowały niedokrwistość (26% pacjentów z poziomem hemoglobiny $<10\text{ g/dl}$), neutropenię (30% pacjentów z liczbą neutrofilów $<750/\text{mm}^3$) i trombocytopenię (13% z liczbą płytek $<50\,000/\text{mm}^3$) (patrz punkt 4.4).

Współistniejące zakażenie HIV-HCV

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, profil kliniczny działań niepożądanych produktu Pegasys stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną był podobny do obserwowanego u pacjentów z monoinfekcją HCV. U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, u których stosuje się leczenie skojarzone produktem Pegasys i rybawiryną, zgłaszano

następujące działania niepożądane występujące z częstością ≥ 1 i 2%: zwiększenie stężenia kwasu mlekowego/kwasica mleczanowa, grypa, zapalenie płuc, chwiejność emocjonalna, apatia, szum uszny, ból krtaniowo-gardłowy, zapalenie czerwieni warg, nabyta lipodystrofia i chromaturia. Leczenie produktem Pegasys było związane ze zmniejszeniem całkowitej liczby limfocytów CD4+ w okresie pierwszych 4 tygodni bez zmniejszenia odsetka limfocytów CD4+. Efekt ten był odwracalny i ustępował po redukcji dawki lub zaprzestaniu terapii. Stosowanie produktu Pegasys nie miało negatywnego wpływu na wartości kontrolne HIV RNA podczas leczenia lub w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia. Ograniczone dane są dostępne u pacjentów z liczbą limfocytów CD4+ <200 μ l.

Tabela 4 stanowi podsumowanie działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C produktem Pegasys w monoterapii oraz podczas leczenia skojarzonego produktem Pegasys z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Tabela 4. Objawy niepożądane zgłaszane podczas monoterapii produktem Pegasys osób zakażonych wirusem HBV lub HCV lub w terapii skojarzonej z rybawiryną pacjentów zakażonych wirusem HCV w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Układ, narząd	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, zakażenia o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej	zapalenie płuc, zakażenie skóry	zapalenie wsierdza, zapalenie ucha zewnętrznego,		posocznica
Nowotwory łagodne i złośliwe			nowotwór wątroby			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		małopłytkowość, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych		pancytopenia	niedokrwistość aplastyczna	wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego
Zaburzenia układu immunologicznego			sarkoidoza, zapalenie tarczycy	anafilaksja tocznia rumieniowatego, reumatoidalne zapalenie stawów	samoistna lub zakrzepowa płamica małopłytkowa	odrzućcie przeszczepu wątroby i nerek, choroba Vogt-Koyanagi-Harada
Zaburzenia endokrynologiczne		niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy	cukrzyca	cukrzycowa kwasica ketonowa		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	anoreksja		odwodnienie			

Układ, narząd	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1000	Bardzo rzadko <1/10 000	Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	depresja*, niepokój, bezsenność*	Zaburzenia emocjonalne, zmiany nastroju, agresja, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego	myśli samobójcze, omamy	samobójstwa, zaburzenia psychiatryczne		stan maniakalny, zaburzenia dwubiegowe, myśli mordercze
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty*, zaburzenia koncentracji	Zaburzenia pamięci, omdlenia, osłabienie, migrena, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenie, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność	neuropatia obwodowa	śpiączka, drgawki, porażenie nerwu twarzowego		niedokrwienie mózgu
Zaburzenia oka		niewyraźne widzenie, ból oczu, zapalenie oczu, zeskórnienie spojówek	krwotok do siatkówki	neuropatia nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zaburzenia naczyniowe siatkówki, retinopatia, owrzodzenie rogówki	utrata widzenia	surowicze odwarstwienie siatkówki
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy, ból uszu	utrata słuchu			
Zaburzenia serca		tachykardia, kołatanie serca, obrzęki obwodowe		zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, dławica, częstoskurcz nadkomorowy, zaburzenia rytmu, migotanie przedsionków, zapalenie osierdzia, kardiomiopatia		
Zaburzenia naczyniowe		Nagłe zaostrzenie	nadciśnienie	krwotok mózgowy, zapalenie naczyń		obwodowe niedokrwienie

Układ, narząd	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1000	Bardzo rzadko <1/10 000	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpierśa	duszność, kaszel	Duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosogardzieli, przekrwienie zatok, przekrwienie śluzówki nosa, nieżyt nosa, ból gardła	sapanie	śródmiażdżowe zapalenie płuc z zejściem śmiertelnym, zator tętnicy płucnej		
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka*, nudności*, ból brzucha*	wymioty, niestrawność, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, suchość błony śluzowej jamy ustnej	krwawienia z przewodu pokarmowego	wrzód trawienny, zapalenie trzustki		niedokrwie- nne zapalenie jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zaburzenia czynności wątroby	niewydolność wątroby, zapalenie dróg żółciowych, stłuszczenie wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry	wysypka, wzmoczone pocenie się, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty			toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevens- Johnsona, obrzęk naczynio- ruchowy, rumień wieloposta- ciowy	
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni, bóle stawów	ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo- szkieletowe, skurcze mięśni		zapalenie mięśni		rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				niewydolność nerek		

Układ, narząd	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbędnie często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$	Częstość nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Impotencja				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze*, ból*, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia*, drażliwość*	ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie				
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała				
Urazy i zatrucia				przedawkowanie leku		

* Te reakcje niepożądane występowały często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B leczonych produktem Pegasys w monoterapii.

Wyniki badań laboratoryjnych

Leczenie produktem Pegasys wiązało się z odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych. Obserwowano zwiększenie aktywności AlAT, podwyższenie stężenia bilirubiny, zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemię, hipokalcemię, hipofosfatemię), hiperglikemię, hipoglikemię i zwiększenie stężenia trójglicerydów (patrz punkt 4.4). Do 2% chorych leczonych produktem Pegasys, zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej z rybawiryną, wymagało modyfikacji dawki lub odstawienia leku z powodu zwiększenia aktywności AlAT.

Leczenie produktem Pegasys było związane ze zmniejszeniem wartości parametrów hematologicznych (leukopenia, neutropenia, limfopenia, trombocytopenia i zmniejszenie stężenia hemoglobiny), które zazwyczaj ulegały poprawie po modyfikacji dawki i powracały do wartości sprzed leczenia po 4–8 tygodniach po zakończeniu terapii (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Umiarkowana (ANC w zakresie $0,749 - 0,5 \times 10^9/l$) oraz ciężka (ANC: $< 0,5 \times 10^9/l$) neutropenia wystąpiły odpowiednio u 24% (216/887) i 5% (41/887) chorych, u których stosowano 48-tygodniowe leczenie skojarzone produktem Pegasys (180 mikrogramów) z rybawiryną (1000 lub 1200 miligramów).

Przeciwciała przeciwinterferonowe

Do wytworzenia neutralizujących przeciwciał przeciwinterferonowych dochodziło u 1–5% chorych leczonych produktem Pegasys. Podobnie jak w przypadku innych interferonów, większą częstość występowania tego powikłania obserwowano u osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Jednak nie stwierdzono korelacji pomiędzy obecnością przeciwciał i brakiem reakcji na leczenie w żadnej z omawianych chorób.

Czynność tarczycy

Leczenie produktem Pegasys wiązało się z klinicznie istotnymi odchyleniami w wynikach badań czynności tarczycy, co wymagało podjęcia odpowiedniego leczenia (patrz punkt 4.4). Częstość występowania tych zaburzeń wyniosła 4,9% w grupie chorych, u których stosowano leczenie skojarzone produktem Pegasys i rybawiryną (badanie NV15801) i była podobna do obserwowanej w przypadku leczenia innymi interferonami.

Wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

Chociaż objawy hematologiczne, takie jak neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość występowały częściej u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, większość z nich można było opanować poprzez modyfikację dawkowania lub stosowanie czynników wzrostowych, rzadko trzeba było przedwcześnie zakończyć leczenie. Obserwowano zmniejszenie ANC poniżej 500 kom/mm^3 u 13% pacjentów otrzymujących produkt Pegasys w monoterapii oraz u 11% otrzymujących leczenie skojarzone z rybawiryną. Zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej $50\,000/\text{mm}^3$ obserwowano u 10% pacjentów otrzymujących produkt Pegasys w monoterapii oraz 8% otrzymujących leczenie skojarzone z rybawiryną. Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny $<10 \text{ g/dl}$) obserwowano u, odpowiednio, 7 i 14% pacjentów.

4.9 Przedawkowanie

Podczas leczenia produktem Pegasys opisano przypadki przedawkowania leku po podaniu dwóch dawek przez dwa kolejne dni (zamiast po przerwie tygodniowej) oraz podawania dawek codziennie przez tydzień (łącznie dawki 1260 mikrogramów w ciągu tygodnia). U żadnego chorego, u którego doszło do przedawkowania leku, nie wystąpiły nieoczekiwane, poważne lub uniemożliwiające dalsze leczenie zdarzenia niepożądane. Dawki do 540 mikrogramów na tydzień podawano w próbach klinicznych leczenia raka nerki, a dawki do 630 mikrogramów na tydzień – w przewlekłych białaczkach szpikowych. Obserwowanymi objawami toksyczności ograniczającymi dawkowanie były: zmęczenie, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, neutropenia i małopłytkowość – objawy charakterystyczne dla terapii interferonem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek immunostymulujący/cytokina, kod ATC: L03A B11

Pegylowana postać interferonu alfa-2a (Pegasys) powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksyglikolu polietylenowego). Produkt Pegasys wykazuje w warunkach *in vitro* działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a.

Interferon alfa-2a jest sprzężony z bis-monometoksyglikolem polietylenowym w sposób polegający na kowalencyjnym podstawieniu jednego mola polimeru/mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 60 000, z czego cząsteczka białkowa stanowi w przybliżeniu 20 000.

U chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C odpowiadających na leczenie produktem Pegasys w dawce 180 mikrogramów do zmniejszenia miana HCV RNA dochodzi w dwóch fazach. W fazie pierwszej miano to zmniejsza się w ciągu 24 do 36 godzin od podania pierwszej dawki produktu Pegasys. W drugiej fazie (w kolejnych 4 do 16 tygodniach) do zmniejszenia miana dochodzi u tych chorych, którzy ostatecznie osiągają trwałą odpowiedź wirusologiczną. Rybawiryna w leczeniu skojarzonym z pegylowanym interferonem alfa-2a lub interferonem alfa nie wywiera znaczącego wpływu na kinetykę wirusa w ciągu pierwszych 4-6 tygodni.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:

Wyniki badań klinicznych

Do wszystkich badań klinicznych kwalifikowano pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, u których występowała aktywna replikacja wirusowa stwierdzana na podstawie obecności DNA HBV, podwyższonej aktywności ALAT oraz wyniku biopsji wątroby wskazującego na przewlekłe zapalenie tego narządu. Do badania WV16240 kwalifikowano pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg, natomiast do badania WV16241 – pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg i dodatnim wynikiem oznaczenia przeciwciała anti-HBe. W obu badaniach leczenie było prowadzone przez 48 tygodni, po czym następował 24-tygodniowy okres obserwacji bez leczenia. W obu badaniach porównywano produkt Pegasys w skojarzeniu z

placebo z produktem Pegasys w skojarzeniu z lamiwudyną oraz z lamiwudyną w monoterapii. Do tych badań klinicznych nie włączano chorych ze współwystępującym zakażeniem wirusami HBV/ HIV.

Odsetki odpowiedzi pod koniec okresu obserwacji obu badań przedstawiono w tabeli 5. W badaniu WV 16240 pierwotnym punktem końcowym oceny skuteczności była serokonwersja HBeAg i HBV-DNA poniżej 10^5 kopii/ml. W badaniu WV 16241 pierwotnym punktem końcowym oceny skuteczności była normalizacja aktywności AlAT i HBV-DNA poniżej 2×10^4 kopii/ml. DNA HBV oznaczano przy użyciu testu COBAS AMPLICOR HBV MONITOR (granica wykrywalności: 200 kopii/ml).

Ogółem, u 283 pacjentów ze 1351 (21%) występowało zaawansowane włóknienie lub marskość, u 85 ze 1351 (6%) – marskość. Nie wykazano różnic w odpowiedzi pomiędzy tą grupą a pacjentami bez zaawansowanego włóknienia lub marskości.

Tabela 5: Odpowiedź serologiczna, wirusologiczna i biochemiczna u chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B

	Z obecnością antygenu HBeAg Badanie WV16240			Bez antygenu HBeAg/z obecnością przeciwciała anti-HBe Badanie WV16241		
Parametr odpowiedzi	Pegasys 180 µg i placebo (N=271)	Pegasys 180 µg i lamiwudyna 100 mg (N=271)	Lamiwudyna 100 mg (N=272)	Pegasys 180 µg i placebo (N=177)	Pegasys 180 µg i lamiwudyna 100 mg (N=179)	Lamiwudyna 100 mg (N=181)
Serokonwersja HBeAg	32% [#]	27%	19%	N/A	N/A	N/A
Odpowiedź ze strony HBV DNA*	32% [#]	34%	22%	43% [#]	44%	29%
Normalizacja AlAT	41% [#]	39%	28%	59% [#]	60%	44%
Serokonwersja HBsAg	3% [#]	3%	0%	3%	2%	0%

* U pacjentów z obecnością antygenu HBeAg: HBV DNA $<10^5$ kopii/ml

U pacjentów bez antygenu HBeAg / z obecnością przeciwciała anti-HBe: HBV DNA $<2 \times 10^4$ kopii/ml

[#] wartość p (w porównaniu do lamiwudyny) $\leq 0,01$ (stratyfikowany test Cochran-Mantel-Haenszela)

Odpowiedź histologiczna była podobna w trzech grupach leczonych w każdym z badań, jednak u pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią po 24 tygodniach od zakończenia leczenia istniało istotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia również poprawy wyników badań histologicznych.

Wszyscy pacjenci, którzy zakończyli fazę III badania zakwalifikowali się do długoterminowego badania obserwacyjnego (WV 16866). Wśród pacjentów z badania WV 16240, którzy otrzymywali Pegasys w monoterapii i weszli do długoterminowego badania obserwacyjnego, odsetek trwałej serokonwersji HBeAg ocenianej po 12 miesiącach po zakończeniu leczenia wyniósł 48% (73/153). U pacjentów, którzy otrzymywali Pegasys w monoterapii w badaniu WV 16241, odsetek odpowiedzi HBV-DNA i normalizacji aktywności AlAT ocenianych 12 miesięcy po zakończeniu leczenia wyniósł odpowiednio 42% (41/97) i 59% (58/99).

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Przewidywanie reakcji na leczenie

Patrz punkt 4.2, Tabela 2.

Zależność efektu terapeutycznego od dawki w monoterapii

W bezpośrednim porównaniu z dawką 90 mikrogramów dawka 180 mikrogramów charakteryzowała się z lepszą trwałą odpowiedzią wirusologiczną u chorych z marskością wątroby. U chorych bez marskości wątroby bardzo podobne efekty terapeutyczne obserwowano zarówno w przypadku zastosowania dawki 135 jak i 180 mikrogramów.

Badania kliniczne u pacjentów wcześniej nieleczonych

Do wszystkich badań klinicznych włączano chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, wcześniej nieleczonych, z potwierdzonym mianem HCV RNA w surowicy krwi, zwiększoną aktywnością AlAT (z wyjątkiem badania NR 16071) i potwierdzonym w badaniu biopsyjnym wątroby przewlekłym zapaleniem wątroby. Około 80% chorych z marskością i około 20% pacjentów z dokonującą się marskością zostało włączonych do badania NV15495. Tylko pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV zostali włączeni do badania NR 15961 (patrz tabela 14). Pacjenci ci byli w fazie stabilnej zakażenia HIV i ze średnią liczbą limfocytów CD4 wynoszącą około 500 komórek/ μ l.

Schematy dawkowania, czas trwania terapii i wyniki badań u pacjentów z monoinfekcją HCV, jak i współistniejącym zakażeniem HIV-HCV przedstawiono w tabelach 6, 7, 8 i 14. Odpowiedź wirusologiczna została zdefiniowana jako niewykrywalna wartość HCV RNA mierzona testem COBAS AMPLICOR™ HCV Test, wersja 2.0 (limit wykrywalności 100 kopii/ml, co odpowiada 50 międzynarodowym jednostkom/ml), a trwała odpowiedź wirusologiczna – jako negatywny wynik HCV RNA ok. 6 miesięcy po zakończeniu terapii.

Tabela 6. Odpowiedź wirusologiczna u pacjentów zakażonych wirusem HCV

	Pegasys w monoterapii		Pegasys w monoterapii		Pegasys w terapii skojarzonej		
	pacjenci bez marskości i z marskością		pacjenci z marskością		pacjenci bez marskości i z marskością		
	Badanie NV15496 + NV15497 + NV15801		Badanie NV15495		Badanie NV15942	Badanie NV 15801	
	Pegasys 180 μ g (N=701) 48 tyg.	Interferon alfa-2a 6 mln j.m./3 mln j.m. i 3 mln j.m. (N=478) 48 tyg.	Pegasys 180 μ g (N=87) 48 tyg.	Interferon alfa-2a 3 mln j.m. (N=88) 48 tyg.	Pegasys 180 μ g i rybawiryna 1000/1200 mg (N=436) 48 tyg.	Pegasys 180 μ g i rybawiryna 1000/1200 mg (N=453) 48 tyg.	Interferon alfa-2b 3 mln j.m. i rybawiryna 1000/1200 mg (N=444) 48 tyg.
Odpowiedź na koniec leczenia	55 - 69%	22 - 28%	44%	14%	68%	69%	52%
Całkowita trwała odpowiedź	28 - 39%	11 - 19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

* 95% CI dla różnic: 11% do 33% wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,001

** 95% CI dla różnic: 3% do 16% wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,003

Wyniki dotyczące odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów z monoinfekcją HCV leczonych produktem Pegasys w monoterapii i terapii skojarzonej z rybawiryną w zależności od genotypu i wartości wirerii przed leczeniem oraz w zależności od genotypu, wartości wirerii przed leczeniem i szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w 4. tygodniu zestawione są odpowiednio w tabeli 7 i 8. Wyniki badania NV15942 dostarczyły podstawę dla zaleceń dotyczących schematów dawkowania w oparciu o genotyp, wartość wirerii przed leczeniem i odpowiedź wirusologiczną w 4. tygodniu (patrz Tabele 1, 7 i 8).

Obecność lub brak marskości w zasadzie nie miały wpływu na różnice w schematach dawkowania, dlatego też zalecenia terapeutyczne dla genotypu 1, 2 czy 3 są niezależne od tej początkowej charakterystyki.

Tabela 7. Trwała odpowiedź wirusologiczna z uwzględnieniem genotypu i początkowej wiremii po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z zakażeniem HCV

	Badanie NV15942				Badanie NV15801	
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni	Interferon alfa-2b 3 mln j.m. i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni
Genotyp 1	29% (29/101)	42% (49/118)*	41% (102/250)*	52% (142/271)*	45% (134/298)	36% (103/285)
Niska wiremia	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Wysoka wiremia	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Genotyp 2/3	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Niska wiremia	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Wysoka wiremia	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
Genotyp 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Niska wiremia = ≤800 000 j.m./ml; wysoka wiremia = > 800 000 j.m./ml

* Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg, 48 tygodni vs. Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg, 48 tygodni: Iloraz szans (95% CI) = 1,52 (1,07 do 2,17), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,020

* Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg, 48 tygodni vs. Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg, 24 tygodnie: Iloraz szans (95% CI) = 2,12 (1,30 do 3,46), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,002

Możliwość skrócenia leczenia do 24 tygodni u pacjentów zakażonych genotypem 1 i 4 badano na podstawie utrzymywania się szybkiej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów, którzy w 4. tygodniu leczenia uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną w badaniach NV15942 i ML17131 (patrz tabela 8).

Tabela 8. Trwała odpowiedź wirusologiczna z uwzględnieniem szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w 4. tygodniu u pacjentów zakażonych genotypem 1 i 4 HCV po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną

	Badanie NV15942		Badanie ML 17131
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 24 tygodnie
Genotyp 1 z RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Niska wiremia	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Wysoka wiremia	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Genotyp 1 bez RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Niska wiremia	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Wysoka wiremia	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Genotyp 4 z RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Genotyp 4 bez RVR	(3/6)	(4/6)	-

Niska wiremia = ≤800 000 j.m./ml; wysoka wiremia = >800 000 j.m./ml

RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV RNA niewykrywalny) w 4. i 24. tygodniu

Jakkolwiek wyniki wskazują, że skrócenie czasu leczenia do 24 tygodni może być związane z większym ryzykiem nawrotu (patrz tabela 9).

Tabela 9. Nawroty na koniec okresu leczenia u pacjentów, którzy uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną

	Badanie NV15942		Badanie NV15801
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni
Genotyp 1 z RVR	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Niska wiremia	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Wysoka wiremia	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7 %)
Genotyp 4 z RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Możliwość skrócenia czasu leczenia do 16 tygodni u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 wirusa badana była na podstawie uzyskanej trwałej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów, którzy uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną w 4. tygodniu leczenia w badaniu NV 17317 (patrz Tabela 10).

W badaniu NV17317 u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 wirusa, wszyscy pacjenci otrzymywali Pegasys 180 µg podskórnym raz w tygodniu i rybawirynę w dawce 800 mg i byli przydzielani losowo do leczenia 16 tygodniowego lub 24 tygodniowego. Ogółem leczenie trwające 16 tygodni dawało niższe odsetki trwałej odpowiedzi wirusologicznej (65%) od leczenia trwającego 24 tygodnie (76%) ($p < 0,0001$).

Trwała odpowiedź wirusologiczna uzyskana w czasie 16-tygodniowego i 24 tygodniowego leczenia badana była również na podstawie retrospektywnej analizy podgrup pacjentów, którzy wykazywali nieoznaczalne HCV RNA w 4. tygodniu leczenia i niski poziom wiremii przed leczeniem, (patrz Tabela 10).

Tabela 10. Trwała odpowiedź wirusologiczna ogólnie i z uwzględnieniem szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w tygodniu 4 u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 wirusa po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną

Badanie NV17317				
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 16 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 24 tygodnie	Różnica w sposobach leczenia 95 %CI	Wartość p
Genotyp 2 lub 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5% ; -0,06%]	P<0,0001
Genotyp 2 lub 3, RVR	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% [-12,8% ; -3,7%]	P=0,0006
Niska wiremia (LVL)	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% [-12% ; 0,9%]	P=0,11
Wysoka wiremia (HVL)	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% [-15,9% ; -3,6%]	P=0,002

Niska wiremia = $\leq 800\ 000$ j.m./ml; wysoka wiremia = $> 800\ 000$ j.m./ml

RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV RNA niewykrywalny) w 4. tygodniu

Nie jest jasne czy większa dawka rybawiryny (np. 1000/1200 mg/dobę dawkowana na masę ciała) daje wyższe odsetki SVR, niż dawka 800 mg/dobę, wówczas gdy leczenie zostaje skrócone do 16 tygodni.

Dane wskazują, że skrócenie leczenia do 16 tygodni jest związane z większym ryzykiem nawrotu choroby (patrz Tabela 11).

Tabela 11: Nawroty na koniec okresu leczenia u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 wirusa, którzy uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną

Badanie NV17317				
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 16 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 24 tygodnie	Różnica w sposobach leczenia 95%CI	Wartość p
Genotyp 2 lub 3, RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2 ; 13,6%]	P<0,0001
Niska wiremia	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6% ; 10,3%]	P=0,04
Wysoka wiremia	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6% ; 17,4%]	P=0,0002

Niska wiremia = $\leq 800\ 000$ j.m./ml; wysoka wiremia = $> 800\ 000$ j.m./ml

RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV RNA niewykrywalny) w 4. tygodniu

Większą skuteczność produktu Pegasys w porównaniu do interferonu alfa-2a wykazano również pod względem odpowiedzi histologicznej, w tym u chorych z marskością i (lub) współistniejącym zakażeniem HIV-HCV.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie

W badaniu MV17150 pacjenci, którzy nie odpowiadali na wcześniejsze leczenie pegylowanym interferonem alfa 2b i rybawiryną byli przydzielani metodą randomizacji do 4 różnych sposobów leczenia:

- Pegasys 360 µg/tydzień przez 12 tygodni a następnie leczeni dawką 180 µg/tydzień przez kolejne 60 tygodni
- Pegasys 360 µg/tydzień przez 12 tygodni a następnie w dawce 180 µg/tydzień przez kolejne 36 tygodni
- Pegasys 180 µg/tydzień przez 72 tygodnie
- Pegasys 180 µg/tydzień przez 48 tygodni

Wszyscy pacjenci otrzymywali rybawirynę (1000 lub 1200 mg/dobę) w skojarzeniu z produktem Pegasys. Wszystkie ramiona leczenia miały 24 tygodniowy okres obserwacji po zakończeniu leczenia. Wieloczynnikowa analiza regresyjna i zbiorcza analiza grup oceniała wpływ czasu leczenia i użycie dawki indukcyjnej jasno określiła czas trwania leczenia wynoszący 72 tygodnie jako podstawowy dla uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Różnice w trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) oparte na czasie trwania leczenia, czynnikach demograficznych i najlepszych odpowiedziach na poprzednie leczenie przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12. Tydzień 12 odpowiedź wirusologiczna (VR) i trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) u pacjentów z odpowiedzią wirusologiczną w 12. tygodniu, po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów nieodpowiadających na leczenie skojarzone peginterferonem alfa-2b i rybawiryną.

	Pegasys 360/180 lub 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 72 lub 48 tygodni (N = 942) Pacjenci z VR w 12^a tyg (N = 876)	Pegasys 360/180 lub 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 72 tygodnie (N = 473) SVR u pacjentów z VR w 12^b tyg (N = 100)	Pegasys 360/180 lub 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni (N = 469) SVR u pacjentów z VR w 12^b tyg (N = 57)
Całkowita	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Niska wiremia (LVL)	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
Wysoka wiremia (HVL)	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
Genotyp 1 lub 4	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Niska wiremia (LVL)	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
Wysoka wiremia (HVL)	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
Genotyp 2 lub 3	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Niska wiremia (LVL)	(2/5)	—	(1/2)
Wysoka wiremia (HVL)	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Obecność martwicy wątroby			
Martwica wątroby	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Brak martwicy wątroby	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
Najlepsza odpowiedź podczas ostatniego leczenia			
≥2log ₁₀ spadek HCV RNA	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
<2log ₁₀ spadek HCV RNA	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Brak najlepszej odpowiedzi podczas ostatniego leczenia	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Niska wiremia = ≤ 800 000 j.m./ml; wysoka wiremia = > 800 000 j.m./ml

a Uważa się, że pacjenci, którzy osiągnęli supresję wirusa (HCV RNA niewykrywalny, <50 j.m./ml) w 12. tygodniu uzyskali odpowiedź wirusologiczną w 12. tygodniu Pacjenci z nieoznaczonym w 12. tygodniu HCV RNA byli wyłączeni z rekrutacji do badania

b Pacjenci, którzy osiągnęli supresję wirusa w 12. tygodniu, ale nie mają oznaczonego HCV RNA pod koniec okresu obserwacji, są uważani za nieodpowiadających na leczenie

W badaniu HALT-C pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C i zaawansowanym włóknieniem lub marskością, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie interferonem alfa lub pegylowanym interferonem alfa w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną byli leczeni produktem Pegasys 180 µg i rybawiryną w dawce 1000/1200 mg/dzień. Pacjenci, u których HCV RNA był niewykrywalny po 20 tygodniach leczenia produktem Pegasys z rybawiryną pozostali na leczeniu skojarzonym przez 48 tygodni i mieli 24 tygodniowy okres obserwacji po zakończeniu leczenia. Prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej zależało od różnych schematów poprzedniego leczenia, patrz tabela 13.

Tabela 13 Trwała odpowiedź wirusologiczna w badaniu HALT –C w zależności od poprzedniego leczenia w populacji z brakiem odpowiedzi.

Poprzednie leczenie	Pegasys 180 µg i Rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni
Interferon	27% (70/255)
Interferon pegylowany	34% (13/38)
Interferon i rybawiryna	13% (90/692)
Pegylowany interferon i rybawiryna	11% (7/61)

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

W tabeli 14 przedstawiono odpowiedź wirusologiczną u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, leczonych produktem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, w zależności od genotypu wirusa i wartości wirerii przed leczeniem.

Tabela 14. Trwała odpowiedź wirusologiczna z uwzględnieniem genotypu i początkowej wirerii po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV.

Badanie 15961			
	Interferon alfa-2a 3 mln j.m. i rybawiryna 800 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i placebo 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 48 tygodni
Wszyscy pacjenci	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
Genotyp 1	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)
Niska wiremia	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
Wysoka wiremia	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
Genotyp 2/3	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
Niska wiremia	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
Wysoka wiremia	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Niska wiremia = ≤ 800 000 j.m./ml; wysoka wiremia = > 800 000 j.m./ml

* Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg, vs. Interferon alfa-2a 3 mln j.m i rybawiryna 800 mg.: Iloraz szans (95% CI) = 5,40 (3,42 do 8,54), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) =< 0,0001

* Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg, vs. Pegasys 180 µg: Iloraz szans (95% CI) = 2,89 (1,93 do 4,32), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) =< 0,0001

* Interferon alfa-2a 3 mln j.m i rybawiryna 800 mg, vs. Pegasys 180 µg: Iloraz szans (95% CI) = 0,53 (0,33 do 0,85), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) =< 0,0084

W późniejszym badaniu (NV18209) u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem C o genotypie 1 i zakażeniem HIV porównano leczenie produktem Pegasys 180 µg na tydzień z rybawiryną w dawce 800 mg lub 1000 mg (<75 kg)/1200 mg (≥75 kg) na dobę przez 48 tygodni. Badanie to nie zostało zaprojektowane do oceny skuteczności. Dane dotyczące bezpieczeństwa w obu grupach leczonych rybawiryną były zgodne z ogólnie znanym profilem bezpieczeństwa produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną oraz nie wykazywały żadnych istotnych różnic, z wyjątkiem niewielkiego zwiększenia ryzyka niedokrwistości w ramieniu leczonym dużymi dawkami rybawiryny.

Pacjenci zakażeni wirusem C z prawidłową aktywnością ALAT

W badaniu NR 16071 pacjenci zakażeni wirusem C z prawidłową aktywnością ALAT przydzieleni byli losowo do grup otrzymujących Pegasys 180 mikrogramów tygodniowo i rybawirynę w dawce 800 mg/dobę i leczonych przez 24 lub 48 tygodni z następowym 24 tygodniowym okresem obserwacji lub do grupy nieotrzymującej żadnego leczenia przez 72 tygodnie. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) uzyskana w obu ramionach otrzymujących leczenie była podobna do uzyskanej w badaniu NV 15942.

Dzieci i młodzież

W finansowanym przez badacza badaniu CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study- Międzynarodowym Pediatricznym Badaniu w Przewlekłym Zapaleniu Wątroby typu C) 65 dzieci i młodzieży (6 -18 lat) z przewlekłym zakażeniem HCV było leczonych peginterferonem alfa-2a 100 µg/m² podawanym podskórnie raz w tygodniu i rybawiryną w dawce 15 mg/kg/dobę przez 24 tygodnie (genotyp 2 lub 3), lub 48 tygodni (wszystkie pozostałe genotypy). Wstępne i ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa wykazały brak oczywistych odstępstw od ogólnie znanego profilu bezpieczeństwa u dorosłych z przewlekłym zakażeniem HCV. Ważne, iż potencjalny wpływ na wzrost nie był zgłaszany. Wyniki dotyczące skuteczności były podobne do tych uzyskanych u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U zdrowych ochotników, po podaniu pojedynczej dawki 180 mikrogramów produktu Pegasys we wstrzyknięciu podskórnym peginterferon alfa-2a był wykrywalny w surowicy krwi po 3-6 godzinach. W ciągu 24 godzin stężenie leku w surowicy osiągało ok. 80 % wartości maksymalnej. Absorpcja leku jest przedłużona w czasie, a maksymalne stężenie w surowicy krwi osiągane jest po 72-96 godzinach od podania. Całkowita biodostępność produktu Pegasys wynosi 84 %, podobnie jak biodostępność interferonu alfa-2a.

Po podaniu dożylnym u ludzi peginterferon alfa-2a jest wykrywany głównie we krwi i płynie pozakomórkowym, a objętość dystrybucji (V_d) w stanie stacjonarnym wynosi 6 do 14 litrów. Z badań bilansu masy, dystrybucji tkankowej oraz badań autoradioluminograficznych całego ciała przeprowadzonych na szczurach wynika, że peginterferon alfa-2a poza osiągnięciem dużego stężenia we krwi, znajduje się także w wątrobie, nerkach i szpiku kostnym.

Nie opisano w pełni metabolizmu produktu Pegasys, niemniej badania na szczurach wskazują, że głównym narządem eliminującym znakowany radioaktywnie produkt są nerki. U ludzi klirens peginterferonu alfa-2a jest około 100 razy wolniejszy w porównaniu z klirensiem endogenego interferonu alfa-2a. Po podaniu dożylnym, okres półtrwania peginterferonu alfa-2a wynosi u zdrowych osobników około 60-80 godzin, podczas gdy standardowego interferonu – około 3-4 godzin. U pacjentów okres półtrwania po podaniu podskórnym jest dłuższy i wynosi średnio 160 godzin (84-353 godziny). Okres półtrwania może odzwierciedlać nie tylko fazę eliminacji związku, ale także przedłużone wchłanianie produktu Pegasys.

Po podaniu raz w tygodniu, zarówno u osób zdrowych, jak i u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, obserwowano proporcjonalny do dawki wzrost ekspozycji na Pegasys.

W porównaniu do dawki jednorazowej, stosowanie u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C produktu Pegasys jeden raz w tygodniu przez pierwsze 6-8 tygodni prowadzi do 2-3 krotnego zwiększenia stężenia peginterferonu alfa-2a w surowicy krwi. W przypadku dalszego stosowania (ponad 8 tygodni, jedna dawka na tydzień) nie obserwuje się dalszej kumulacji. Stosunek stężenia maksymalnego do minimalnego po 48 tygodniach leczenia wynosi 1,5 do 2,0. Stężenie peginterferonu alfa-2a utrzymuje się w surowicy krwi przez cały tydzień (168 godzin).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Zaburzenie czynności nerek wiąże się z niewielkim zmniejszeniem wartości całkowitego klirensu oraz wydłużeniem okresu półtrwania produktu Pegasys. U 3 chorych z wartością klirensu kreatyniny pomiędzy 20 i 40 ml/min, średnia wartość całkowitego klirensu była mniejsza o 25 % w porównaniu do chorych z prawidłową czynnością nerek. U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializą, klirens leku jest zmniejszony o 25 do 45 %. W przypadku stosowania dawki 135 mikrogramów osiągnano podobną ekspozycję na lek, jak w przypadku podawania 180 mikrogramów u chorych z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2).

Zaleca się także zapoznanie się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) rybawiryny przed zastosowaniem produktu Pegasys w terapii skojarzonej z rybawiryną.

Płeć

U zdrowych kobiet i mężczyzn farmakokinetyka produktu Pegasys po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym jest podobna.

Osoby w wieku podeszłym

W porównaniu do młodych zdrowych ochotników, u chorych powyżej 62. roku życia wchłanianie produktu Pegasys po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 180 mikrogramów było nieco opóźnione, ale nadal stałe (t_{max} 115 godzin u osób w wieku powyżej 62 lat vs. 82 godziny u młodszych). Wartość pola powierzchni pod krzywą stężenia leku w surowicy krwi (AUC) była nieznacznie większa u osób w podeszłym wieku (1663 w porównaniu do 1295 ng x godz/ml), ale maksymalne stężenie w surowicy krwi było podobne u osób powyżej 62. roku życia i młodych (9,1 w porównaniu do 10,3 ng/ml). Wyniki analizy ekspozycji na lek, odpowiedzi farmakodynamicznej oraz tolerancji leku pozwalają na stwierdzenie, że nie ma konieczności stosowania mniejszych dawek produktu Pegasys u chorych w wieku podeszłym (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Farmakokinetyka produktu Pegasys jest podobna u zdrowych ochotników i chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Podobną ekspozycję na lek oraz profil farmakokinetyczny obserwowano zarówno u pacjentów z marskością (grupa A według Child-Pugh) jak i bez marskości.

Miejsce podawania leku

Miejsce wstrzykiwania podskórnego produktu Pegasys powinno być ograniczone do okolicy brzucha i ud, ponieważ wielkość wchłaniania obliczona w oparciu o krzywą AUC wskazuje, że po wstrzyknięciu w okolicę brzucha i ud wchłanianie jest o około 20 – 30% większe. W porównaniu do podania w okolicę brzucha i ud, podanie w okolicę ramienia prowadziło do zmniejszonej ekspozycji na Pegasys.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wartość badań nieklinicznych dotyczących toksyczności produktu Pegasys jest ograniczona ze względu na indywidualną, gatunkową wrażliwość na interferony. Przeprowadzone u małp cynomolgus badania toksyczności ostrej i przewlekłej wykazały, że wyniki uzyskane dla peginterferonu były podobne do wyników uzyskanych w badaniach interferonu alfa-2a.

Nie przeprowadzono badań dotyczących toksycznego wpływu produktu Pegasys na procesy rozrodcze. Podobnie jak miało to miejsce w przypadku innych interferonów alfa, u samic małp otrzymujących peginterferon alfa-2a obserwowano przedłużenie cyklu miesięczkowego. Leczenie interferonem alfa-2a powodowało statystycznie znamiennej większą częstość poronień u małp rezus. Jakkolwiek u noworodków małp urodzonych o czasie nie obserwowano działań teratogennych, nie można wykluczyć ich wystąpienia u ludzi.

Pegasys z rybawiryną

Stosując leczenie produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u małp nie obserwowano żadnych nowych objawów, które nie występowałyby wcześniej w przypadku podawania każdego z leków osobno. Głównym objawem niepożądanym związanym z leczeniem skojarzonym była łagodna lub umiarkowana przemijająca niedokrwistość, a jej stopień nasilenia był większy, niż w przypadku podawania każdego z produktów osobno.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu
polisorbat 80
alkohol benzylowy (10 mg/ 1 ml)
octan sodu
kwas octowy
woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań dotyczących niezgodności, produktu tego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.
Fiolki należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 ml roztworu do wstrzykiwań w fiolce (szkło typu 1) z korkiem (z gumy butylowej). Dostępne w opakowaniach zawierających 1 lub 4 fiolki. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do wstrzykiwań wyłącznie do jednorazowego użycia. Przed użyciem należy skontrolować wizualnie, czy roztwór nie zawiera cząstek lub nie ma zmienionej barwy.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/001
EU/1/02/221/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

20 czerwca 2002/ 20 czerwca 2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pegasys, 180 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Peginterferon alfa-2a*.....180 mikrogramów
Każda fiolka zawiera 180 mikrogramów peginterferonu alfa-2a* w 1 ml roztworu. Moc roztworu świadczy o ilości interferonu alfa-2a w cząsteczce peginterferonu alfa-2a niepoddanego pegylacji.

*Substancja czynna, peginterferon alfa-2a, jest kowalencyjnie sprzężonym interferonem alfa-2a, wytwarzanym z użyciem technologii rekombinowanego DNA z *Escherichia coli*, z bis-monometoksyglikolem polietylenowym.

Siła działania produktu nie powinna być porównywana do innego pegylowanego lub niepegylowanego białka należącego do tej samej klasy terapeutycznej. W celu uzyskania dodatkowych informacji patrz punkt 5.1.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Substancja pomocnicza:
Alkohol benzylowy (10 mg/ 1 ml)

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (do wstrzykiwań).

Roztwór jest klarowny i bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:

Produkt Pegasys jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B z obecnością antygenu HBeAg i bez, u dorosłych pacjentów ze skompensowaną chorobą wątroby, z oznakami replikacji wirusowej i z podwyższoną aktywnością AlAT lub z potwierdzonym histologicznie zapaleniem i (lub) włóknieniem wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C:

Produkt Pegasys wskazany jest w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych, ze stwierdzonym HCV RNA w surowicy krwi, również w przypadkach z wyrównaną marskością wątroby i (lub) współistniejącym klinicznie stabilnym zakażeniem HIV (patrz punkt 4.4).

Optymalnym sposobem leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C produktem Pegasys jest jego zastosowanie w skojarzeniu z rybawiryną. Skojarzone leczenie produktem Pegasys i rybawiryną jest zalecane u chorych wcześniej nieleczonych i u pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednio stosowane leczenie interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną.

Monoterapia jest wskazana głównie w przypadkach nietolerancji rybawiryny lub gdy jest ona przeciwwskazana.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C.

Przed zastosowaniem terapii skojarzonej produktem Pegasys z rybawiryną należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

Dawki i czas trwania leczenia

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:

W przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B z obecnością antygenu HBeAg jak i bez zaleca się stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu przez 48 tygodni, w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C - leczenie pacjentów wcześniej nieleczonych:

Zalecane jest stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów, podawanej jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda, w skojarzeniu z doustnie podaną rybawiryną lub w monoterapii.

Dawki rybawiryny zalecane w terapii skojarzonej z produktem Pegasys przedstawiono w Tabeli 1. Rybawiryna powinna być przyjmowana w trakcie posiłków.

Czas leczenia

Czas leczenia skojarzonego z rybawiryną w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C zależy od genotypu wirusa. Pacjenci zakażeni genotypem 1, którzy w 4. tygodniu mają wykrywalny HCV RNA, niezależnie od wartości wirerii przed leczeniem, powinni być leczeni przez okres 48 tygodni.

Leczenie trwające 24 tygodnie może być rozważone u pacjentów zakażonych

- genotypem 1, z niskim mianem wirusa przed leczeniem ($\leq 800\ 000$ j.m./ml)
- genotypem 4

u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu. Jednakże, leczenie trwające 24 tygodnie może być związane z większym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 48 tygodni (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów przed podjęciem decyzji o czasie trwania leczenia należy wziąć pod uwagę tolerancję leczenia skojarzonego oraz dodatkowe czynniki, takie jak stopień włóknienia. U pacjentów zakażonych genotypem 1 i wysokim mianem wirusa przed leczeniem ($>800\ 000$ j.m./ml), u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu, skrócenie czasu leczenia powinno być rozważone z większą ostrożnością, ponieważ dostępne ograniczone dane sugerują, że może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

Pacjenci zakażeni genotypem 2 lub 3, którzy mają wykrywalny HCV RNA w 4. tygodniu leczenia, niezależnie od wartości wirerii przed leczeniem, powinni otrzymywać leczenie przez 24 tygodnie. Leczenie trwające jedynie przez 16 tygodni może być rozważone u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 z niskim mianem wirusa ($\leq 800\ 000$ j.m./ml) przed leczeniem, u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV RNA jest ujemny. Ogólnie leczenie trwające 16 tygodni może być związane z niższą szansą uzyskania odpowiedzi wirusologicznej i wyższym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 24 tygodnie (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów tolerancja leczenia skojarzonego i obecność dodatkowych klinicznych lub prognostycznych czynników takich jak stopień włóknienia powinny być brane pod uwagę przy rozważaniu odstępstw od standardowej długości leczenia trwającej 24 tygodnie. Skrócenie czasu leczenia u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 z wysokim mianem wirusa HCV RNA ($> 800\ 000$ j.m./ml) przed leczeniem, którzy mają

niewykrywalne HCV RNA w 4. tygodniu leczenia, powinno być rozważone z większą ostrożnością, gdyż może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (patrz Tabela 1).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów zakażonych genotypem 5 lub 6, dlatego zalecane jest u tych pacjentów leczenie skojarzone przez 48 tygodni dawką rybawiryny wynoszącą 1000/1200 mg na dobę.

Tabela 1. Zalecane dawkowanie w terapii skojarzonej u pacjentów zakażonych wirusem HCV

Genotyp	Dawka produktu Pegasys	Dawka rybawiryny	Czas terapii
Genotyp 1 z niską wiremią i RVR*	180 mikrogramów	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 tygodnie lub 48 tygodni
Genotyp 1 z wysoką wiremią i RVR*	180 mikrogramów	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 tygodni
Genotyp 4 z RVR*	180 mikrogramów	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 tygodnie lub 48 tygodni
Genotyp 1 lub 4 bez RVR*	180 mikrogramów	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 tygodni
Genotyp 2 lub 3 bez RVR**	180 mikrogramów	800 mg	24 tygodnie
Genotyp 2 lub 3 z niską wiremią z RVR**	180 mikrogramów	800 mg ^(a)	16 tygodni ^(a) lub 24 tygodnie
Genotyp 2 lub 3 z wysoką wiremią z RVR**	180 mikrogramów	800 mg	24 tygodnie

* RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV RNA niewykrywalny) w 4. i 24. tygodniu

**RVR = szybka odpowiedź wirusologiczna (ujemny HCV RNA) w 4. tygodniu

LVL= ≤ 800 000 j.m./ml; HVL= > 800 000 j.m./ml

^(a) Nie jest jasne czy większa dawka rybawiryny (np. 1000/1200 mg/dobę dawkowana na masę ciała) daje wyższe odsetki SVR, niż dawka 800 mg/dobę, wówczas gdy leczenie zostaje skrócone do 16 tygodni.

Ostateczny kliniczny wpływ skrócenia początkowego leczenia do 16 tygodni zamiast leczenia trwającego 24 tygodnie jest nieznany, biorąc pod uwagę potrzebę leczenia pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie i z nawrotem choroby po leczeniu.

Zalecany czas leczenia produktem Pegasys w monoterapii wynosi 48 tygodni.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C - pacjenci uprzednio leczeni:

Zalecaną dawką produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 µg podawane jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Dla pacjentów <75 kg i ≥75 kg, dawki rybawiryny. powinny wynosić, niezależnie od genotypu, odpowiednio 1000 mg na dobę i 1200 mg na dobę. Pacjenci, u których wykryto wirusa w 12. tygodniu powinni zakończyć leczenie. Zalecany całkowity czas trwania terapii to 48 tygodni. Jeśli rozważa się leczenie u pacjentów zarażonych genotypem 1 wirusa, nieodpowiadających na poprzednie leczenie skojarzone peginterferonem i rybawiryną, zalecany całkowity czas trwania terapii to 72 tygodnie (patrz punkt 5.1).

Współistniejące zakażenia HIV-HCV

Zalecaną dawką produktu Pegasys stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 mikrogramów 1 raz w tygodniu podskórnie przez okres 48 tygodni. Dla pacjentów zarażonych wirusem HCV o genotypie 1 oraz masie ciała <75 kg i ≥75 kg, dawki rybawiryny powinny wynosić odpowiednio 1000 mg na dobę i 1200 mg na dobę. Pacjenci zarażeni wirusem HCV o genotypie innym niż 1 powinni otrzymywać 800 mg rybawiryny na dobę. Czas terapii krótszy niż 48 tygodni nie jest wystarczająco zbadany.

Przewidywanie odpowiedzi na leczenie i jej braku - u pacjentów wcześniej nieleczonych

Wczesna odpowiedź wirusologiczna po 12. tygodniu leczenia, definiowana jako spadek wirerii o 2 log lub obniżenie się poziomu HCV RNA poniżej progu wykrywalności, okazała się być wartością prognostyczną dla uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (patrz Tabele 2 i 6).

Tabela 2. Wartość prognostyczna odpowiedzi wirusologicznej po 12. tygodniu w przypadku stosowania zalecanego schematu dawkowania produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną

Genotyp	Wynik negatywny			Wynik pozytywny		
	Brak odpowiedzi po 12. tygodniu	Brak trwałej odpowiedzi wirusologicznej	Wartość prognostyczna	Odpowiedź po 12. tygodniu	Trwała odpowiedź wirusologiczna	Wartość prognostyczna
Genotyp 1 (n=569)	102	97	95 % (97/102)	467	271	58 % (271/467)
Genotyp 2 i 3 (n=96)	3	3	100 % (3/3)	93	81	87 % (81/93)

W monoterapii produktem Pegasys negatywna wartość prognostyczna trwałej odpowiedzi wirusologicznej wynosi 98 %.

Podobną negatywną wartość prognostyczną obserwowano u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV leczonych produktem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną (odpowiednio 100 % (130/130) lub 98 % (83/85)). Pozytywną wartość prognostyczną wynoszącą 45 % (50/110) i 70 % (59/84) obserwowano dla genotypu 1 i genotypu 2/3 u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV otrzymujących leczenie skojarzone.

Przewidywanie odpowiedzi na leczenie i jej braku - u pacjentów uprzednio leczonych

U pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii leczonych ponownie przez 48 lub 72 tygodnie, supresja wirusa w 12. tygodniu (niewykrywalny HCV RNA definiowany jako < 50 j.m./ml) okazała się być czynnikiem predyktoryjnym trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Prawdopodobieństwo nieosiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 48. lub 72. tygodniu leczenia, jeśli supresji wirusa nie uzyskano w 12. tygodniu, wyniosło odpowiednio 96 % (363 z 380) i 96 % (324 z 339). Prawdopodobieństwo osiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 48. lub 72. tygodniu leczenia, jeśli supresję wirusa uzyskano w 12. tygodniu, wyniosło odpowiednio 35 % (20 z 57) i 57 % (57 z 100).

Modyfikacja dawki w przypadku działań niepożądanych

Zasady ogólne

Jeżeli niezbędne jest zredukowanie dawki leku spowodowane przez średnio nasilone lub ciężkie działania niepożądane (kliniczne i(lub) stwierdzone w badaniach dodatkowych), zazwyczaj wystarczające jest jej początkowe zmniejszenie do 135 mikrogramów na tydzień. Niemniej jednak, w niektórych przypadkach, może być konieczna dalsza redukcja do 90 lub 45 mikrogramów. Ponowne zwiększanie dawki lub powrót do dawki początkowej można rozważyć po zmniejszeniu się stopnia nasilenia działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 oraz 4.8).

Układ krwiotwórczy (patrz także Tabela 3)

Redukcja dawki leku jest zalecana w przypadku zmniejszenia się liczby neutrofilów do wartości < 750/mm³. U chorych z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych (ANC) < 500/mm³ należy przerwać leczenie produktem Pegasys do czasu, gdy wartość ANC osiągnie > 1000/mm³. Leczenie można wówczas wznowić w początkowej dawce 90 mikrogramów i monitorować liczbę neutrofilów.

Redukcja dawki do 90 mikrogramów zalecana jest także w przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi do < 50 000/mm³. W przypadku zmniejszenia tej liczby do wartości < 25 000/mm³ zalecane jest przerwanie leczenia.

W razie wystąpienia niedokrwistości w trakcie terapii należy natychmiast postępować według poniższych zasad. Dawkę rybawiryny należy zredukować do 600 miligramów/dobę (200 miligramów rano i 400 miligramów wieczorem), jeśli dojdzie do wystąpienia jednego z następujących objawów niepożądanych: (1) u chorego bez istotnych chorób układu sercowo–naczyniowego nastąpi zmniejszenie stężenia hemoglobiny do wartości < 10 g/dl ale $\geq 8,5$ g/dl lub (2) u chorego ze stabilną chorobą układu sercowo–naczyniowego dojdzie do zmniejszenia stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl w trakcie 4 kolejnych tygodni w dowolnym okresie leczenia. Nie zaleca się powrotu do dawki początkowej rybawiryny. Leczenie rybawiryną powinno zostać całkowicie przerwane, jeśli dojdzie do wystąpienia jednego z następujących objawów niepożądanych: (1) u chorego bez istotnych chorób układu sercowo–naczyniowego nastąpi zmniejszenie stężenia hemoglobiny do wartości $< 8,5$ g/dl; (2) u chorego ze stabilną chorobą układu sercowo–naczyniowego utrzymuje się stężenie hemoglobiny < 12 g/dl pomimo 4 tygodni leczenia dawką zredukowaną. Jeżeli nieprawidłowość ustąpi, można wznowić leczenie rybawiryną w dawce 600 miligramów na dobę; dalsze zwiększanie dawki do 800 miligramów na dobę zależy od indywidualnej decyzji lekarza prowadzącego. Powrót do dawki początkowej nie jest zalecany.

Tabela 3. Dawkowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych (dalsze wskazówki – patrz tekst powyżej).

	Redukcja dawki rybawiryny do 600 mg	Odstawienie rybawiryny	Redukcja dawki produktu Pegasys do 135 lub 90 lub 45 mikrogramów	Odstawienie produktu Pegasys	Przerwanie leczenia skojarzonego
Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC)			$< 750/\text{mm}^3$	$< 500/\text{mm}^3$	
Liczba płytek krwi			$< 50\,000/\text{mm}^3$ $> 25\,000/\text{mm}^3$		$< 25\,000/\text{mm}^3$
Stężenie Hb - bez choroby układu sercowo–naczyniowego	< 10 g/dl i $\geq 8,5$ g/dl	$< 8,5$ g/dl			
Stężenie Hb - stabilna choroba układu sercowo–naczyniowego	spadek o ≥ 2 g/dl w trakcie kolejnych 4 tygodni w dowolnym okresie leczenia	< 12 g/dl pomimo leczenia przez 4 tygodnie zredukowaną dawką			

W przypadku nietolerancji rybawiryny, leczenie produktem Pegasys należy kontynuować w monoterapii.

Czynność wątroby

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C często występują wahania nieprawidłowych wartości wyników badań czynności wątroby. Podobnie jak w przypadku leczenia innymi produktami interferonu alfa, również podczas stosowania produktu Pegasys obserwowano zwiększenie aktywności AlAT powyżej wartości początkowych, także u chorych, u których uzyskiwano odpowiedź wirusologiczną.

W badaniach klinicznych nad przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C u 8 spośród 451 pacjentów leczonych terapią skojarzoną, obserwowano izolowane zwiększenie aktywności AlAT ($\geq 10 \times$ górna granica wartości prawidłowych lub $\geq 2 \times$ wartość początkowa dla chorych z wartością początkową AlAT $\geq 10 \times$ górna granica wartości prawidłowych), które ustąpiło bez redukcji dawek stosowanych leków. Jeżeli jednak obserwowane jest stopniowe zwiększenie lub utrzymujące się w czasie zwiększenie aktywności AlAT, dawkę należy początkowo zredukować do 135 mikrogramów. Jeśli pomimo redukcji dawki nadal postępuje zwiększenie aktywności AlAT lub jeżeli oprócz

zwiększenia aktywności AlAT występuje także zwiększenie stężenia bilirubiny lub objawy niewyrównanej niewydolności wątroby, leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B nierzadko stwierdza się przejściowe zwiększenia aktywności AlAT, czasem do poziomu dziesięciokrotnie przewyższającego górną granicę normy, co może być odzwierciedleniem klirensu immunologicznego. Leczenia nie należy na ogół rozpoczynać, jeżeli aktywność AlAT przekracza 10 razy górną granicę normy. Należy rozważyć kontynuowanie terapii z częstszą kontrolą czynności wątroby w momentach wzrostu aktywności AlAT. W razie obniżenia dawki produktu Pegasys lub przerwania stosowania tego leku leczenie można podjąć na nowo po powrocie prawidłowych wartości omawianego parametru (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy chorych

Chorzy w podeszłym wieku

Stosowanie produktu Pegasys u chorych w podeszłym wieku nie wymaga modyfikacji w stosunku do ogólnie zalecanego dawkowania 180 mikrogramów jeden raz na tydzień (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Tylko ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności są dostępne dla dzieci i młodzieży (6-18 lat) (patrz punkt 5.1). Pegasys jest przeciwwskazany u noworodków i dzieci poniżej 3 lat, ze względu na obecność w preparacie alkoholu benzylowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Chorzy z zaburzeniem czynności nerek

U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczenie zaczynać należy od dawki 135 mikrogramów (patrz punkt 5.2). Niezależnie od dawki początkowej oraz stopnia zaawansowania niewydolności nerek, należy ściśle monitorować stan pacjentów, a w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, odpowiednio zredukować dawkę.

Chorzy z zaburzeniem czynności wątroby

Wykazano bezpieczeństwo i skuteczność produktu Pegasys w przypadku stosowania u chorych z wyrównaną marskością wątroby (grupa A wg klasyfikacji Child-Pugh). Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności produktu Pegasys u chorych z niewyrównaną marskością wątroby (grupa B lub C w klasyfikacji Child-Pugh lub chorzy z krwawieniami z żyłaków przełyku) (patrz punkt 4.3).

Klasyfikacja Child-Pugh dzieli chorych na grupy A, B, C (z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim stopniem nasilenia objawów), co odpowiada wartościom skali punktowej odpowiednio: 5–6, 7–9 i 10–15.

Ocena zmodyfikowana

Oceniany parametr	Stopień zaawansowania	Wartość punktowa
Encefalopatia	Brak	1
	Stopień 1-2	2
	Stopień 3-4*	3
Wodobrzusze	Brak	1
	Niewielkie	2
	Średnio nasilone	3
Bilirubina w surowicy krwi (mg/dl)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
w jednostkach SI = $\mu\text{mol/l}$)	<34	1
	34-51	2
	>51	3
Stężenie albuminy w surowicy krwi (g/dl)	>3,5	1
	3,5-2,8	2
	<2,8	3
INR	<1,7	1
	1,7-2,3	2
	>2,3	3

* stopniowanie według Trey, Burns and Saunders (1966)

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, interferony alfa lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.
- Zapalenie wątroby o etiologii autoimmunologicznej.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub niewyrównana marskość wątroby.
- Noworodki i dzieci poniżej 3 lat, ze względu na obecność w preparacie alkoholu benzylowego (patrz punkt 4.4).
- Wywiad obciążony ciężką chorobą serca, w tym niestabilną lub niedostatecznie kontrolowaną chorobą serca w okresie ostatnich 6 miesięcy (patrz punkt 4.4).
- Rozpoczęcie leczenia produktem Pegasys jest przeciwwskazane u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV i marskością wątroby lub zmianami ≥ 6 w skali Child-Pugh, chyba, że zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej zostało wywołane wyłącznie przez takie leki jak atazanawir i indynawir.
- Leczenie skojarzone produktem Pegasys i telbivudyną (patrz punkt 4.5).

W przypadku planowania terapii skojarzonej produktem Pegasys z rybawiryną, należy zapoznać się również z przeciwwskazaniami do stosowania rybawiryny zamieszczonymi w jej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia psychiczne oraz ośrodkowego układu nerwowego (OUN): U niektórych pacjentów podczas leczenia produktem Pegasys, jak również, nawet po jego zakończeniu (w większości, w ciągu pierwszych sześciu miesięcy obserwacji po zakończeniu leczenia), opisywano występowanie ciężkich objawów ze strony OUN, w szczególności depresji, jak również myśli i prób samobójczych. Ponadto, podczas leczenia interferonami alfa, obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym zachowania agresywne (czasem skierowane wobec innych osób, takie jak wyobrażenia o popełnianiu morderstwa), zaburzenia dwubiegunowe, stan maniakałny, splątanie oraz zmiany stanu psychicznego. Pacjenci powinni być poddawani ścisłej obserwacji w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych świadczących o zaburzeniach psychicznych. W przypadku stwierdzenia takich objawów, lekarz prowadzący powinien rozważyć potencjalny stopień ciężkości tych działań niepożądanych leku i ocenić wskazania do zastosowania odpowiednich środków leczniczych. Jeśli objawy psychiczne utrzymują się lub ulegają nasileniu, lub też wystąpią myśli samobójcze, zaleca się przerwanie podawania produktu Pegasys, obserwację pacjenta i zapewnienie mu odpowiedniej pomocy psychiatrycznej.

Pacjenci chorujący obecnie lub w przeszłości na poważne choroby psychiczne: Jeśli leczenie produktem Pegasys u pacjenta chorującego obecnie lub w przeszłości na poważną chorobę psychiczną jest w opinii lekarza niezbędne, można je rozpocząć jedynie pod warunkiem zapewnienia pacjentowi odpowiedniej, zindywidualizowanej diagnostyki i terapii zaburzeń psychicznych.

W przypadku planowania terapii skojarzonej produktem Pegasys z rybawiryną, należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

Wszyscy chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C przed włączeniem do badań klinicznych, mieli wykonaną biopsję, ale w pewnych przypadkach (np. chorzy zakażeni genotypem 2 lub 3) podjęcie leczenia jest możliwe bez potwierdzenia histologicznego. Przed rozpoczęciem leczenia decyzję o wykonaniu biopsji należy podejmować w odniesieniu do aktualnie obowiązujących zaleceń.

U pacjentów z prawidłową aktywnością ALAT progresja włóknienia przebiega wolniej niż u pacjentów z podwyższoną aktywnością ALAT. Dlatego należy przed podjęciem decyzji o leczeniu rozważyć inne kryteria np. genotyp wirusa, wiek pacjenta, obecność pozawątrobowych manifestacji objawów, ryzyko przeniesienia zakażenia itp.

Substancja pomocnicza: Alkohol benzylowy. Pegasys jest przeciwwskazany u niemowląt oraz małych dzieci w wieku do 3 lat ze względu na zawartość alkoholu benzylowego.

Badania laboratoryjne przed rozpoczęciem leczenia oraz w czasie jego prowadzenia

U wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia produktem Pegasys zalecane jest wykonanie standardowego zestawu badań hematologicznych i biochemicznych.

Poniższe wartości mogą być uważane za początkowe dla rozpoczęcia leczenia:

- liczba płytek krwi $\geq 90000/\text{mm}^3$;
- bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$;
- prawidłowo kontrolowana czynność tarczycy (TSH i T4).

Badania hematologiczne należy powtarzać po 2 i 4 tygodniach, a badania biochemiczne – w 4. tygodniu leczenia. Dodatkowe badania należy wykonywać okresowo w trakcie całej terapii.

W badaniach klinicznych stwierdzono, że stosowanie produktu Pegasys wiązało się ze zmniejszeniem zarówno całkowitej liczby leukocytów jak i bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) we krwi obwodowej, zazwyczaj w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia (patrz punkt 4.8). Rzadko obserwowano dalsze zmniejszenie wymienionych parametrów po 8 tygodniach leczenia. Zmniejszenie wartości ANC było odwracalne po redukcji dawki leku lub jego odstawieniu (patrz punkt 4.2), większość pacjentów osiągała wartości mieszczące się w granicach normy w ciągu 8 tygodni, a wszyscy pacjenci po około 16 tygodniach osiąkali wartości sprzed leczenia.

W trakcie leczenia produktem Pegasys obserwowano zmniejszenie liczby płytek krwi; wartości te w okresie obserwacji po leczeniu, powracały do wartości sprzed rozpoczęcia terapii (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach może okazać się konieczna modyfikacja dawki leku (patrz punkt 4.2).

Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny < 10 g/dl) obserwowano z częstością do 15 % wśród pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C w badaniach klinicznych dotyczących leczenia skojarzonego produktem Pegasys i rybawiryną. Częstość zależała od czasu trwania terapii i dawki rybawiryny (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia niedokrwistości jest większe w populacji kobiet.

Podobnie jak w przypadku innych interferonów, w razie podawania produktu Pegasys w skojarzeniu z innymi lekami mogącymi hamować czynność szpiku, zachować należy szczególną ostrożność.

Jak podano w literaturze, pancytopenia i hamowanie czynności szpiku występują w ciągu 3 do 7 tygodni po podaniu peginterferonu i rybawiryny jednocześnie z azatiopryną. Ta mielosupresyjność była odwracalna w ciągu 4 do 6 tygodni po zaprzestaniu leczenia przeciwwirusowego HCV z jednocześnie stosowaną azatiopryną i nie powracała po ponownym rozpoczęciu monoterapii którymkolwiek z tych leków (patrz punkt 4.5).

Użycie produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną w przewlekłym zapaleniu wątroby typu C u pacjentów z niepowodzeniem po wcześniejszej terapii nie było wystarczająco zbadane u pacjentów, którzy przerwali poprzednią terapię z powodu działań niepożądanych ze strony układu krwiotwórczego. Lekarz rozważający decyzję o podjęciu leczenia u tych pacjentów powinien brać pod uwagę ryzyko i korzyści płynące z ponownego leczenia.

Układ wewnętrzny

W trakcie podawania interferonów alfa, w tym produktu Pegasys, obserwowano zaburzenia czynności tarczycy lub nasilenie uprzednio istniejących zaburzeń ze strony tego narządu. Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić stężenie TSH i T4. Leczenie produktem Pegasys można rozpocząć lub kontynuować wówczas, gdy możliwe jest utrzymanie stężenia TSH w zakresie wartości prawidłowych stosując odpowiednie leczenie farmakologiczne. W trakcie leczenia należy oznaczać stężenie TSH, w przypadku wystąpienia objawów mogących sugerować zaburzenia czynności tarczycy (patrz punkt 4.8). Tak jak w przypadku innych interferonów, podczas leczenia produktem Pegasys obserwowano przypadki hipoglikemii, hiperglikemii i cukrzycy (patrz punkt 4.8). Pacjenci z powyższymi stanami chorobowymi, które nie są odpowiednio kontrolowane przez leki nie powinni rozpoczynać monoterapii produktem Pegasys lub skojarzonej terapii produktem Pegasys z rybawiryną. Pacjenci, u których te stany rozwiną się podczas leczenia i nie mogą być kontrolowane lekami, powinni odstawić produkt Pegasys lub przerwać leczenie skojarzone produktem Pegasys z rybawiryną.

Układ sercowo-naczyniowy

W trakcie leczenia interferonem alfa, w tym produktem Pegasys, mogą wystąpić: nadciśnienie tętnicze, arytmie pochodzenia nadkomorowego, zastoinowa niewydolność serca, ból w klatce piersiowej i zawał serca. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia u chorych z rozpoznaną wcześniej chorobą serca wykonać badanie elektrokardiograficzne. Należy czasowo lub całkowicie zaprzestać leczenia w przypadku pogorszenia się czynności układu krążenia. Wskazaniem do zmniejszenia dawki rybawiryny lub zaprzestania jej podawania chorym ze współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, może być także wystąpienie niedokrwistości (patrz punkt 4.2).

Czynność wątroby

Leczenie przerwać należy u chorych, u których w trakcie terapii dojdzie do dekompensacji czynności wątroby. W trakcie leczenia produktem Pegasys, podobnie jak w przypadku innych produktów interferonu alfa, obserwuje się zwiększenie aktywności ALAT powyżej wartości początkowej, również u chorych z odpowiedzią wirusologiczną. Leczenie należy przerwać, jeżeli zwiększenie aktywności ALAT ma charakter postępujący i klinicznie istotny pomimo redukcji dawki lub jeśli towarzyszy mu zwiększenie stężenia bilirubiny bezpośredniej (patrz punkt 4.2 i 4.8).

W przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B, w odróżnieniu od przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, nierzadko dochodzi do zaostrzenia przebiegu choroby w trakcie leczenia, charakteryzującego się przejściowym i potencjalnie istotnym wzrostem aktywności ALAT w surowicy. W badaniach klinicznych nad stosowaniem produktu Pegasys u osób zakażonych wirusem HBV znacznym zwiększeniu aktywności transaminaz towarzyszyły łagodne zmiany innych wskaźników czynności wątroby ale bez oznak dekompensacji tej czynności. W około połowie przypadków podwyższenia aktywności transaminaz do poziomu dziesięciokrotnie przewyższającego górną granicę normy zredukowano dawkę produktu Pegasys lub odstawiono lek do chwili normalizacji omawianego parametru, podczas gdy u pozostałych pacjentów leczenie kontynuowano bez zmian. We wszystkich przypadkach zalecano częstsze kontrole czynności wątroby.

Nadwrażliwość na lek

W trakcie leczenia interferonem alfa rzadko obserwowano poważne, ostre reakcje nadwrażliwości (jak np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksja). W przypadku wystąpienia takich reakcji leczenie należy przerwać i natychmiast wdrożyć odpowiednie postępowanie. Przerwanie terapii nie wymaga przemieszczania wysypki skórnej.

Choroby autoimmunologiczne

U chorych otrzymujących produkty interferonu alfa obserwowano powstawanie antyprzeciwciał i zaburzeń autoimmunologicznych. Chorzy z predyspozycją do rozwoju zaburzeń autoimmunologicznych mogą należeć do grupy podwyższonego ryzyka. Chorzy z objawami charakterystycznymi dla zaburzeń autoimmunologicznych powinni zostać poddani dokładnej ocenie; w tej grupie chorych rozważyć należy powtórnie korzyści i ryzyko kontynuacji terapii interferonem (patrz również *Układ wewnętrzwydzielniczy* w punkcie 4.4. i 4.8).

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem były zgłaszane przypadki zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Ten zespół jest ziarniniakową chorobą o podłożu zapalnym dotyczącą oczu, narządu słuchu, opon i skóry. W przypadku podejrzenia zespołu VKH należy przerwać leczenie przeciwwirusowe i rozważyć terapię kortykosteroidami (patrz punkt 4.8).

Gorączka/infekcje

Chociaż gorączka może być związana z zespołem objawów grypopodobnych często zgłaszanym w przebiegu leczenia interferonem, należy wykluczyć inne przyczyny utrzymywania się gorączki, w szczególności ciężkie infekcje (bakteryjne, wirusowe, grzybicze), zwłaszcza u chorych z neutropenią. Podczas leczenia alfa-interferonami, w tym produktem Pegasys, donoszono o ciężkich infekcjach (bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych) i posocznicy. W takim przypadku należy natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie zakażenia i rozważyć zakończenie terapii.

Zmiany w narządzie wzroku

Podobnie jak w przypadku leczenia innymi interferonami, również podczas leczenia produktem Pegasys donoszono w rzadkich przypadkach o retinopatii, w tym o krwotokach do siatkówki, „kłębków waty”, obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, neuropatii nerwu wzrokowego oraz niedrożności tętnicy lub żyły siatkówki, które mogą doprowadzić do utraty widzenia. Przed rozpoczęciem leczenia wszyscy chorzy powinni mieć wykonane badanie okulistyczne. Każdy chory zgłaszający osłabienie lub utratę wzroku musi mieć przeprowadzone właściwe i pełne badanie okulistyczne. W trakcie terapii produktem Pegasys chorzy ze stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami wzroku (np. chorzy z retinopatią cukrzycową lub nadciśnieniową), powinni mieć wykonywane okresowo badanie okulistyczne. Leczenie produktem Pegasys powinno zostać przerwane w przypadkach nasilenia się lub wystąpienia nowych zaburzeń wzroku.

Zmiany w płucach

Podobnie jak w przypadku leczenia innymi produktami interferonu alfa, również podczas leczenia produktem Pegasys obserwowano objawy płucne, takie jak duszność, nacieki w tkance płucnej, zapalenie płuc i śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych. Leczenie należy przerwać w przypadku utrzymujących się nacieków w tkance płucnej, nacieków o niejasnym pochodzeniu lub zaburzonej czynności płuc.

Zmiany skórne

Leczenie interferonami alfa może wiązać się z zaostrzeniem przebiegu lub ujawnieniem się łuszczycy lub sarkoidozy. U chorych z łuszczycą Pegasys stosować należy ostrożnie; w przypadku wystąpienia lub nasilenia się objawów łuszczycy rozważyć należy przerwanie terapii.

Przeszczep narządów

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Pegasys z rybawiryną u pacjentów z przeszczepioną wątrobą i innymi narządami. Podczas leczenia produktem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną zgłaszano odrzucenia przeszczepów wątroby i nerek.

Współistnienie zakażenia HCV i HIV

Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego leków przeciwwirusowych, które są stosowane jednocześnie z interferonem i/lub rybawiryną, w szczególności z działaniami niepożądanymi i objawami toksyczności dla każdego produktu i ewentualną możliwością nasilenia toksyczności ze strony produktu Pegasys stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z rybawiryną. W badaniu NR 15961, u pacjentów stosujących jednocześnie stawudynę i interferon z lub bez rybawiryny, częstość występowania zapalenia trzustki i/lub kwasicy mleczanowej wynosiła 3 % (12/398).

U chorych ze współistniejącym zakażeniem HIV, u których stosuje się intensywne leczenie antyretrowirusowe (HAART - Highly Active Anti-Retroviral Therapy), może wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej. Dlatego też w tej grupie chorych, w przypadku wprowadzania terapii produktem Pegasys i rybawiryną, należy zachować szczególną ostrożność (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla rybawiryny).

Chorzy z zakażeniem HIV i zaawansowaną marskością wątroby, u których stosuje się jednocześnie HAART oraz rybawirynę w skojarzeniu z interferonem, w tym z produktem Pegasys, mają także zwiększone ryzyko rozwoju niewyrównanej niewydolności wątroby i zgonu. Wartości wyjściowe u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem, które mogą być związane z dekompensacją czynności wątroby obejmują: podwyższony poziom bilirubiny, obniżone stężenie hemoglobiny, zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej lub zmniejszenie liczby płytek krwi oraz leczenie dydanozyną (ddI).

Jednoczesne podawanie rybawiryny i zydowudyny nie jest zalecane ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju niedokrwistości (patrz punkt 4.5).

Podczas leczenia, u pacjentów, u których występuje zakażenie HIV i HCV, należy prowadzić ścisłą obserwację objawów podmiotowych i przedmiotowych dekompensacji czynności wątroby (w tym obrzęków, encefalopatii, krwawienia z żyłaków przełyku, zaburzeń czynności syntetyzujących wątroby; np. skala Child-Pugh oceniana na 7 lub więcej). Na ocenę w skali Child-Pugh mogą wpływać czynniki związane z leczeniem (hiperbilirubinemia pośrednia, zmniejszenie stężenia albumin) oraz niekoniecznie związane z dekompensacją czynności wątroby. Leczenie produktem Pegasys należy natychmiast przerwać u pacjentów z dekompensacją czynności wątroby.

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z liczbą limfocytów CD4 poniżej 200 komórek/ μ l. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku leczenia pacjentów z małą liczbą limfocytów CD4.

Zaburzenia zębów i okolicy zębów

U pacjentów otrzymujących produkt Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i okolicy zębów, które mogą prowadzić do wypadania zębów. Ponadto występująca suchość błony śluzowej jamy ustnej może mieć szkodliwy wpływ na zęby oraz błonę śluzową jamy ustnej podczas długotrwałego skojarzonego leczenia produktem Pegasys oraz rybawiryną. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy dziennie i regularnie kontrolować stan uzębienia u dentysty. Ponadto, u niektórych pacjentów mogą występować wymioty. W przypadku wystąpienia takiej reakcji należy poradzić pacjentom, aby dokładnie płukali jamę ustną po wymiotowaniu.

Zastosowanie peginterferonu jako długookresowej monoterapii podtrzymującej (niezarejestrowane zastosowanie)

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu (HALT-C) przeprowadzonym w USA na grupie pacjentów z HCV nieodpowiadających na leczenie i z różnym stopniem zwłóknienia wątroby, w czasie 3,5-letniej terapii produktem Pegasys w dawce 90 mikrogramów podawanym raz na tydzień w monoterapii nie obserwowano istotnego zmniejszenia odsetka zwłóknień lub związanych z tym klinicznie istotnych wydarzeń.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji z innymi lekami zostały przeprowadzone tylko u osób dorosłych.

U zdrowych mężczyzn stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów 1 raz w tygodniu przez 4 tygodnie nie powodowało jakiegokolwiek wpływu na właściwości farmakokinetyczne mefenytoiny, dapsonu, debryzochiny i tolbutamidu, co sugeruje, że Pegasys w warunkach *in vivo* nie wpływa na czynność izoenzymów 3A4, 2C9, 2C19 i 2D6 cytochromu P 450.

W tym samym badaniu obserwowano zwiększenie o 25 % wartości AUC dla teofiliny, będącej wskaźnikiem aktywności izoenzymu 1A2 cytochromu P450, co wykazuje, że Pegasys jest inhibitorem właśnie tego izoenzymu. U chorych otrzymujących jednocześnie Pegasys i teofilinę należy monitorować stężenie teofiliny w surowicy krwi i odpowiednio modyfikować jej dawkę. Interakcje pomiędzy teofiliną i produktem Pegasys przejawiać się mogą najsilniej po upływie ponad 4 tygodni leczenia.

Pacjenci zakażeni wyłącznie wirusem HCV i pacjenci zakażeni wyłącznie wirusem HBV

W badaniu farmakokinetycznym u 24 pacjentów zakażonych HCV, którzy otrzymywali jednocześnie leczenie podtrzymujące metadonem (mediana dawki 95 mg; od 30 mg do 150 mg) oraz produkt Pegasys podskórnym w dawce 180 mcg jeden raz w tygodniu przez 4 tygodnie, średnie stężenia metadonu były od 10 do 15 % wyższe w porównaniu z wartością na początku leczenia. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane, niemniej jednak pacjenci powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia objawów toksyczności metadonu. Szczególnie u pacjentów otrzymujących wysokie dawki metadonu należy rozważyć ryzyko wydłużenia odstępu QTc.

Rybawiryna, hamując aktywność dehydrogenazy monofosforanu inozyny, może wpływać na metabolizm azatiopryny, prawdopodobnie prowadząc do nagromadzenia monofosforanu 6- metyloinozyny (6-MTIMP), który wiąże się z wystąpieniem mielotoksyczności u pacjentów leczonych azatiopryną. Należy unikać stosowania peginterferonu alfa-2a i rybawiryny jednocześnie z azatiopryną. W przypadkach, gdzie korzyści z podawania rybawiryny jednocześnie z azatiopryną uzasadniają potencjalne ryzyko, zaleca się ścisłą hematologiczną kontrolę podczas jednoczesnego stosowania azatiopryny, aby rozpoznać objawy mielotoksyczności, kiedy będzie konieczne zakończenie leczenia tymi lekami (patrz punkt 4.4).

Wyniki analizy parametrów farmakokinetycznych oznaczanych w trakcie głównych badań III fazy nie wykazały interakcji pomiędzy produktem Pegasys i lamiwudyną u pacjentów zakażonych wirusem HBV oraz produktem Pegasys i rybawiryną u pacjentów zakażonych wirusem HCV.

W badaniu klinicznym dotyczącym terapii skojarzonej telbivudyną w dawce 600 mg na dobę z pegylovanym interferonem alfa-2a w dawce 180 mikrogramów, podawanym w leczeniu HBV podskórnym raz na tydzień, wykazano, iż ta skojarzona terapia związana jest ze zwiększonym ryzykiem powstania neuropatii obwodowej. Mechanizm tych zjawisk nie jest znany; zatem leczenie skojarzone telbivudyny z innymi interferonami (pegylowanymi lub klasycznymi) może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem. Ponadto korzyści z terapii skojarzonej telbivudyny z interferonem alfa (pegylovanym lub klasycznym) obecnie nie są ustalone. Zatem, leczenie skojarzone produktem Pegasys z telbivudyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

U 47 pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, którzy ukończyli trwające 12 tygodni badanie farmakokinetyczne mające na celu ocenę wpływu rybawiryny na procesy fosforyzacji wewnątrzkomórkowej niektórych nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (lamiwudyny i zydowudyny lub stawudyny), nie obserwowano oznak interakcji międzylekowych. Aczkolwiek, z powodu dużej różnorodności, przedział ufności był szeroki. Jednoczesne podawanie nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTIs) nie wydaje się wpływać na ekspozycję osoczną rybawiryny.

Jednoczesne podawanie rybawiryny i dydanozyny nie jest zalecane. Podczas jednoczesnego podawania rybawiryny i dydanozyny w warunkach *in vitro*, zwiększa się ekspozycja na dydanozynę lub jej aktywny metabolit (5-trójfosforan dideoksyadenozyne). Donoszono o przypadkach niewydolności wątroby zakończonych zgonem, jak również obwodowej neuropatii, zapaleniu trzustki i objawowej kwasicy mleczanowej podczas stosowania rybawiryny.

Podczas stosowania zydowudyny jako części schematu leczenia stosowanego w terapii HIV, zgłaszano nasilenie niedokrwistości spowodowanej stosowaniem rybawiryny, pomimo że dokładny mechanizm pozostaje do wyjaśnienia. Równoczesne stosowanie rybawiryny i zydowudyny nie jest zalecane z powodu zwiększonego ryzyka niedokrwistości (patrz punkt 4.4). Wskazana jest rozważa w przypadku zastępowania zydowudyny w schemacie ART, jeśli już został ustalony. Jest to szczególnie ważne u pacjentów z niedokrwistością, wywołaną przez stosowanie zydowudyny, w wywiadzie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak jest odpowiednich danych klinicznych dotyczących stosowania peginterferonu alfa-2a u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone z interferonem alfa-2a na zwierzętach nie wykazały jego toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3), lecz potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Produkt Pegasys można stosować w ciąży tylko wtedy, kiedy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Nie wiadomo, czy składniki produktu leczniczego przenikają do mleka kobiecego. Ze względu na możliwe potencjalnie wystąpić reakcje niepożądane u dzieci karmionych piersią, przed rozpoczęciem leczenia należy zaprzestać karmienia piersią.

Stosowanie z rybawiryną

Wykazano istotne działanie teratogenne i (lub) embriotoksyczne u zwierząt poddanych działaniu rybawiryny. Rybawiryna jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży. W celu uniknięcia ciąży u kobiet lub partnerek mężczyzn leczonych produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną, należy podjąć wszelkie środki ostrożności. Pacjentki mogące potencjalnie zajść w ciążę muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci lub ich partnerki muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pegasys wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Chorzy, u których wystąpią zawroty głowy, dezorientacja, senność lub zmęczenie muszą być ostrzeżeni, że nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenie z badań klinicznych

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Częstość i nasilenie najczęściej zgłaszanych reakcji niepożądanych w przypadku produktu Pegasys jest podobna do występujących w przypadku interferonu alfa-2a (patrz Tabela 4). Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane z produktem Pegasys 180 mikrogramów miały w większości przypadków nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie wymagały modyfikacji dawki lub przerwania terapii.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

W badaniach klinicznych obejmujących 48 tygodni leczenia i 24 tygodnie obserwacji parametry bezpieczeństwa stosowania produktu Pegasys u osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B były podobne do stwierdzanych u osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Z wyjątkiem gorączki, częstość występowania większości zgłaszanych reakcji niepożądanych była zauważalnie mniejsza u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B leczonych produktem Pegasys w monoterapii w porównaniu do pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych produktem Pegasys w monoterapii (patrz Tabela 4). Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 88 % chorych leczonych produktem Pegasys wobec 53 % pacjentów w grupie porównawczej leczonej lamiwudyną, przy czym ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły w trakcie badań u 6 % osób leczonych produktem Pegasys i 4 % osób leczonych lamiwudyną. Zdarzenia niepożądane lub nieprawidłowe wartości wyników laboratoryjnych doprowadziły do przerwania leczenia u 5 % pacjentów leczonych produktem Pegasys, podczas gdy mniej niż 1 % wycofało się z leczenia lamiwudyną z tych samych powodów. Częstość wycofania się z próby pacjentów z marskością wątroby była podobna do stwierdzanej w populacji ogólnej w każdej z leczonych grup.

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C u pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie

Ogólnie profil bezpieczeństwa dla produktu Pegasys w terapii skojarzonej z rybawiryną u pacjentów nieodpowiadających na leczenie był podobny do profilu u pacjentów wcześniej nieleczonych. W badaniach klinicznych u pacjentów nieodpowiadających na leczenie pegylowanym interferonem alfa 2b z rybawiryną, w których ekspozycja pacjentów na leczenie trwała 48 lub 72 tygodnie, częstość przerwań terapii z powodu działań niepożądanych lub nieprawidłowości laboratoryjnych w czasie leczenia produktem Pegasys i rybawiryną wyniosła odpowiednio 6 % i 7 %, w ramieniu otrzymującym 48 tygodniowe leczenie, oraz 12 % i 13 % w ramieniu z 72 tygodniowym leczeniem. Podobnie u pacjentów z marskością lub w stadium przed marskością częstość przerwań w trakcie leczenia produktem Pegasys z rybawiryną była wyższa w ramionach z leczeniem trwającym 72 tygodnie (13 % i 15 %) niż w trakcie leczenia trwającego 48 tygodni (6 % i 6 %). Pacjenci, którzy przerwali wcześniejszą terapię pegylowanym interferonem alfa 2b z rybawiryną z powodu toksycznego wpływu na układ krwiotwórczy byli wyłączeni z rekrutacji do badania.

W innym badaniu klinicznym, u pacjentów nieodpowiadających na leczenie z zaawansowanym włóknieniem lub marskością (wskaźnik Ishak od 3 do 6) i wyjściową liczbą płytek krwi o wartości $50\,000/\text{mm}^3$ byli leczeni przez 48 tygodni. Nieprawidłowości hematologicznych badań laboratoryjnych obserwowane podczas pierwszych 20 tygodni obejmowały niedokrwistość (26 % pacjentów z poziomem hemoglobiny $<10\text{ g/dl}$), neutropenię (30 % pacjentów z liczbą neutrofili $<750/\text{mm}^3$) i trombocytopenię (13 % z liczbą płytek $<50\,000/\text{mm}^3$) (patrz punkt 4.4).

Współistniejące zakażenie HIV-HCV

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, profil kliniczny działań niepożądanych produktu Pegasys stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, był podobny do obserwowanego u pacjentów z monoinfekcją HCV. U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, u których stosuje się leczenie skojarzone produktem Pegasys i rybawiryną, zgłaszano

następujące działania niepożądane występujące z częstością $\geq 1\%$ i 2% : zwiększenie stężenia kwasu mlekowego/kwasica mleczanowa, grypa, zapalenie płuc, chwiejność emocjonalna, apatia, szum uszny, ból krtaniowo-gardłowy, zapalenie czerwieni warg, nabyta lipodystrofia i chromaturia. Leczenie produktem Pegasys było związane ze zmniejszeniem całkowitej liczby limfocytów CD4+ w okresie pierwszych 4 tygodni bez zmniejszenia odsetka limfocytów CD4+. Efekt ten był odwracalny i ustępował po redukcji dawki lub zaprzestaniu terapii. Stosowanie produktu Pegasys nie miało negatywnego wpływu na wartości kontrolne HIV RNA podczas leczenia lub w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia. Ograniczone dane są dostępne u pacjentów z liczbą limfocytów CD4+ $< 200 \mu\text{l}$.

Tabela 4 stanowi podsumowanie działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C produktem Pegasys w monoterapii oraz podczas leczenia skojarzonego produktem Pegasys z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Tabela 4. Objawy niepożądane zgłaszane podczas monoterapii produktem Pegasys osób zakażonych wirusem HBV lub HCV lub w terapii skojarzonej z rybawiryną pacjentów zakażonych wirusem HCV w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Układ, narząd	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, zakażenia o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej	zapalenie płuc, zakażenie skóry	zapalenie wsierdza, zapalenie ucha zewnętrznego,		posocznica
Nowotwory łagodne i złośliwe			nowotwór wątroby			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		małopłytkowość, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych		pancytopenia	niedokrwistość aplastyczna	wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego
Zaburzenia układu immunologicznego			sarkoidoza, zapalenie tarczycy	anafilaksja, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów	samoistna lub zakrzepowa płamica małopłytkowa	odrzućenie przeszczepu wątroby i nerek, choroba Vogt-Koyanagi-Harada
Zaburzenia endokrynologiczne		niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy	cukrzyca	cukrzycowa kwasica ketonowa		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	anoreksja		odwodnienie			

Układ, narząd	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	depresja*, niepokój, bezsenność*	zaburzenia emocjonalne, zmiany nastroju, agresja, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego	myśli samobójcze, omamy	samobójstwa, zaburzenia psychiatryczne		stan maniacki, zaburzenia dwubiegowe, myśli mordercze
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty*, zaburzenia koncentracji	zaburzenia pamięci, omdlenia, osłabienie, migrena, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenie, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność	neuropatia obwodowa,	śpiączka, drgawki, porażenie nerwu twarzowego		niedokrwienie mózgu
Zaburzenia oka		niewyraźne widzenie, ból oczu, zapalenie oczu, zeskórnienie spojówek	krwotok do siatkówki	neuropatia nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zaburzenia naczyniowe siatkówki, retinopatia, owrzodzenie rogówki	utrata widzenia	surowicze odwarstwienie siatkówki
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy, ból uszu	utrata słuchu			
Zaburzenia serca		tachykardia, kołatanie serca, obrzęki obwodowe		zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, dławica, częstoskurcz nadkomorowy, zaburzenia rytmu, migotanie przedsionków, zapalenie osierdzia, kardiomiopatia		
Zaburzenia naczyniowe		nagłe zacinienie	nadciśnienie	krwotok mózgowy, zapalenie naczyń		obwodowe niedokrwienie

Układ, narząd	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥1/100 do < 1/10	Niezbyst często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, kaszel	duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosogardzieli, przekrwienie zatok, przekrwienie śluzówki nosa, nieżyt nosa, ból gardła	sapanie	śródmiażdżowe zapalenie płuc z zejściem śmiertelnym, zator tętnicy płucnej		
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka*, nudności*, ból brzucha*	wymioty, niestrawność, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, suchość błony śluzowej jamy ustnej	krwawienia z przewodu pokarmowego	wrzód trawienny, zapalenie trzustki		niedokrwienne zapalenie jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zaburzenia czynności wątroby	niewydolność wątroby, zapalenie dróg żółciowych, stłuszczenie wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry	wysypka, wzmożone pocenie się, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty			toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevens-Johnsona, obrzęk naczyńioruchowy, rumień wielopostaciowy	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni, bóle stawów	ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśni		zapalenie mięśni		rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				niewydolność nerek		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		impotencja				

Układ, narząd	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze*, ból*, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia*, drażliwość*	ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie				
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała				
Urazy i zatrucia				przedawkowanie leku		

* Te reakcje niepożądane występowały często (≥ 1/100 do < 1/10) u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B leczonych produktem Pegasys w monoterapii.

Wyniki badań laboratoryjnych

Leczenie produktem Pegasys wiązało się z odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych. Obserwowano zwiększenie aktywności AlAT, podwyższenie stężenia bilirubiny, zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemię, hipokalcemię, hipofosfatemię), hiperglikemię, hipoglikemię i zwiększenie stężenia trójglicerydów (patrz punkt 4.4). Do 2 % chorych leczonych produktem Pegasys, zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej z rybawiryną, wymagało modyfikacji dawki lub odstawienia leku z powodu zwiększenia aktywności AlAT.

Leczenie produktem Pegasys było związane ze zmniejszeniem wartości parametrów hematologicznych (leukopenia, neutropenia, limfopenia, trombocytopenia i zmniejszenie stężenia hemoglobiny), które zazwyczaj ulegały poprawie po modyfikacji dawki i powracały do wartości sprzed leczenia po 4–8 tygodniach po zakończeniu terapii (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Umiarkowana (ANC w zakresie $0,749 - 0,5 \times 10^9/l$) oraz ciężka (ANC: $< 0,5 \times 10^9/l$) neutropenia wystąpiły odpowiednio u 24 % (216/887) i 5 % (41/887) chorych, u których stosowano 48-tygodniowe leczenie skojarzone produktem Pegasys (180 mikrogramów) z rybawiryną (1000 lub 1200 miligramów).

Przeciwciała przeciwinterferonowe

Do wytworzenia neutralizujących przeciwciał przeciwinterferonowych dochodziło u 1–5 % chorych leczonych produktem Pegasys. Podobnie jak w przypadku innych interferonów, większą częstość występowania tego powikłania obserwowano u osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Jednak nie stwierdzono korelacji pomiędzy obecnością przeciwciał i brakiem reakcji na leczenie w żadnej z omawianych chorób.

Czynność tarczycy

Leczenie produktem Pegasys wiązało się z klinicznie istotnymi odchyleniami w wynikach badań czynności tarczycy, co wymagało podjęcia odpowiedniego leczenia (patrz punkt 4.4). Częstość występowania tych zaburzeń wyniosła 4,9 % w grupie chorych, u których stosowano leczenie skojarzone produktem Pegasys i rybawiryną (badanie NV15801) i była podobna do obserwowanej w przypadku leczenia innymi interferonami.

Wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

Chociaż objawy hematologiczne, takie jak neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość występowały częściej u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, większość z nich można było opanować poprzez modyfikację dawkowania lub stosowanie czynników wzrostowych, rzadko trzeba było przedwcześnie zakończyć leczenie. Obserwowano zmniejszenie ANC poniżej 500 kom/mm^3 u 13 % pacjentów otrzymujących produkt Pegasys w monoterapii oraz u 11 %

otrzymujących leczenie skojarzone z rybawiryną. Zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej $50\,000/\text{mm}^3$ obserwowano u 10 % pacjentów otrzymujących produkt Pegasys w monoterapii oraz 8 % otrzymujących leczenie skojarzone z rybawiryną. Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny $< 10\text{ g/dl}$) obserwowano u, odpowiednio, 7 i 14 % pacjentów.

4.9 Przedawkowanie

Podczas leczenia produktem Pegasys opisano przypadki przedawkowania leku po podaniu dwóch dawek przez dwa kolejne dni (zamiast po przerwie tygodniowej) oraz podawania dawek codziennie przez tydzień (łącznie dawki 1260 mikrogramów w ciągu tygodnia). U żadnego chorego, u którego doszło do przedawkowania leku, nie wystąpiły nieoczekiwane, poważne lub uniemożliwiające dalsze leczenie zdarzenia niepożądane. Dawki do 540 mikrogramów na tydzień podawano w próbach klinicznych leczenia raka nerki, a dawki do 630 mikrogramów na tydzień – w przewlekłych białaczkach szpikowych. Obserwowanymi objawami toksyczności ograniczającymi dawkowanie były: zmęczenie, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, neutropenia i małopłytkowość – objawy charakterystyczne dla terapii interferonem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek immunostymulujący/cytokina, kod ATC: L03A B11

Pegylowana postać interferonu alfa-2a (Pegasys) powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksyglikolu polietylenowego). Produkt Pegasys wykazuje w warunkach *in vitro* działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a.

Interferon alfa-2a jest sprzężony z bis-monometoksyglikolem polietylenowym w sposób polegający na kowalencyjnym podstawieniu jednego mola polimeru/mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 60 000, z czego cząsteczka białkowa stanowi w przybliżeniu 20 000.

U chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C odpowiadających na leczenie produktem Pegasys w dawce 180 mikrogramów do zmniejszenia miana HCV RNA dochodzi w dwóch fazach. W fazie pierwszej miano to zmniejsza się w ciągu 24 do 36 godzin od podania pierwszej dawki produktu Pegasys. W drugiej fazie (w kolejnych 4 do 16 tygodniach) do zmniejszenia miana dochodzi u tych chorych, którzy ostatecznie osiągają trwałą odpowiedź wirusologiczną. Rybawiryna w leczeniu skojarzonym z pegylowanym interferonem alfa-2a lub interferonem alfa nie wywiera znaczącego wpływu na kinetykę wirusa w ciągu pierwszych 4-6 tygodni.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:

Wyniki badań klinicznych

Do wszystkich badań klinicznych kwalifikowano pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, u których występowała aktywna replikacja wirusowa stwierdzana na podstawie obecności DNA HBV, podwyższonej aktywności AlAT oraz wyniku biopsji wątroby wskazującego na przewlekłe zapalenie tego narządu. Do badania WV16240 kwalifikowano pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia antygenu HBeAg, natomiast do badania WV16241 – pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia antygenu HBeAg i dodatnim wynikiem oznaczenia przeciwciała anti-HBe. W obu badaniach leczenie było prowadzone przez 48 tygodni, po czym następował 24-tygodniowy okres obserwacji bez leczenia. W obu badaniach porównywano produkt Pegasys w skojarzeniu z placebo z produktem Pegasys w skojarzeniu z lamiwudyną oraz z lamiwudyną w monoterapii. Do tych badań klinicznych nie włączano chorych ze współwystępującym zakażeniem wirusami HBV/ HIV.

Odsetki odpowiedzi pod koniec okresu obserwacji obu badań przedstawiono w tabeli 5. W badaniu WV 16240 pierwotnym punktem końcowym oceny skuteczności była serokonwersja HBeAg i HBV-DNA poniżej 10^5 kopii/ml. W badaniu WV 16241 pierwotnym punktem końcowym oceny

skuteczności była normalizacja aktywności AlAT i HBV-DNA poniżej 2×10^4 kopii/ml. DNA HBV oznaczano przy użyciu testu COBAS AMPLICOR HBV MONITOR (granica wykrywalności: 200 kopii/ml).

Ogółem, u 283 pacjentów ze 1351 (21 %) występowało zaawansowane włóknienie lub marskość, u 85 ze 1351 (6 %) – marskość. Nie wykazano różnic w odpowiedzi pomiędzy tą grupą a pacjentami bez zaawansowanego włóknienia lub marskości.

Tabela 5: Odpowiedź serologiczna, wirusologiczna i biochemiczna u chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B

	Z obecnością antygenu HBeAg Badanie WV16240			Bez antygenu HBeAg/z obecnością przeciwciała anti-HBe Badanie WV16241		
Parametr odpowiedzi	Pegasys 180 µg i placebo (N=271)	Pegasys 180 µg i lamiwudyna 100 mg (N=271)	Lamiwudyna 100 mg (N=272)	Pegasys 180 µg i placebo (N=177)	Pegasys 180 µg i lamiwudyna 100 mg (N=179)	Lamiwudyna 100 mg (N=181)
Serokonwersja HBeAg	32 % [#]	27 %	19 %	N/A	N/A	N/A
Odpowiedź ze strony HBV DNA*	32 % [#]	34 %	22 %	43 % [#]	44 %	29 %
Normalizacja AlAT	41 % [#]	39 %	28 %	59 % [#]	60 %	44 %
Serokonwersja HBsAg	3 % [#]	3 %	0 %	3 %	2 %	0 %

* U pacjentów z obecnością antygenu HBeAg: HBV DNA < 10^5 kopii/ml

U pacjentów bez antygenu HBeAg / z obecnością przeciwciała anti-HBe: HBV DNA < 2×10^4 kopii/ml

wartość p (w porównaniu do lamiwudyny) ≤ 0,01 (stratyfikowany test Cochrań-Mantela-Haenszela)

Odpowiedź histologiczna była podobna w trzech grupach leczonych w każdym z badań, jednak u pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią po 24 tygodniach od zakończenia leczenia istniało istotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia również poprawy wyników badań histologicznych.

Wszyscy pacjenci, którzy zakończyli fazę III badania zakwalifikowali się do długoterminowego badania obserwacyjnego (WV 16866). Wśród pacjentów z badania WV 16240, którzy otrzymywali Pegasys w monoterapii i weszli do długoterminowego badania obserwacyjnego, odsetek trwałej serokonwersji HBeAg ocenianej po 12 miesiącach po zakończeniu leczenia wyniósł 48 % (73/153). U pacjentów, którzy otrzymywali Pegasys w monoterapii w badaniu WV 16241, odsetek odpowiedzi HBV-DNA i normalizacji aktywności AlAT ocenianych 12 miesięcy po zakończeniu leczenia wyniósł odpowiednio 42 % (41/97) i 59 % (58/99).

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Przewidywanie reakcji na leczenie

Patrz punkt 4.2, Tabela 2.

Zależność efektu terapeutycznego od dawki w monoterapii

W bezpośrednim porównaniu z dawką 90 mikrogramów dawka 180 mikrogramów charakteryzowała się z lepszą trwałą odpowiedzią wirusologiczną u chorych z marskością wątroby. U chorych bez marskości wątroby bardzo podobne efekty terapeutyczne obserwowano zarówno w przypadku zastosowania dawki 135 jak i 180 mikrogramów.

Badania kliniczne u pacjentów wcześniej nieleczonych

Do wszystkich badań klinicznych włączano chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, wcześniej nieleczonych, z potwierdzonym mianem HCV RNA w surowicy krwi, zwiększoną aktywnością AlAT (z wyjątkiem badania NR 16071) i potwierdzonym w badaniu biopsyjnym wątroby przewlekłym zapaleniem wątroby. Około 80 % chorych z marskością i około 20 % pacjentów z dokonującą się marskością zostało włączonych do badania NV15495. Tylko pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV zostali włączeni do badania NR 15961 (patrz tabela 14). Pacjenci ci byli w fazie stabilnej zakażenia HIV i ze średnią liczbą limfocytów CD4 wynoszącą około 500 komórek/ μ l.

Schematy dawkowania, czas trwania terapii i wyniki badań u pacjentów z monoinfekcją HCV, jak i współistniejącym zakażeniem HIV-HCV przedstawiono w tabelach 6, 7, 8 i 14. Odpowiedź wirusologiczna została zdefiniowana jako niewykrywalna wartość HCV RNA mierzona testem COBAS AMPLICOR™ HCV Test, wersja 2.0 (limit wykrywalności 100 kopii/ml, co odpowiada 50 międzynarodowym jednostkom/ml), a trwała odpowiedź wirusologiczna – jako negatywny wynik HCV RNA ok. 6 miesięcy po zakończeniu terapii.

Tabela 6. Odpowiedź wirusologiczna u pacjentów zakażonych wirusem HCV

	Pegasys w monoterapii		Pegasys w monoterapii		Pegasys w terapii skojarzonej		
	pacjenci bez marskości i z marskością		pacjenci z marskością		pacjenci bez marskości i z marskością		
	Badanie NV15496 + NV15497 + NV15801		Badanie NV15495		Badanie NV15942	Badanie NV 15801	
	Pegasys 180 μ g (N=701) 48 tyg.	Interferon alfa-2a 6 mln j.m./3 mln j.m. i 3 mln j.m. (N=478) 48 tyg.	Pegasys 180 μ g (N=87) 48 tyg.	Interferon alfa-2a 3 mln j.m. (N=88) 48 tyg.	Pegasys 180 μ g i rybawiryna 1000/1200 mg (N=436) 48 tyg.	Pegasys 180 μ g i rybawiryna 1000/1200 mg (N=453) 48 tyg.	Interferon alfa-2b 3 mln j.m. i rybawiryna 1000/1200 mg (N=444) 48 tyg.
Odpowiedź na koniec leczenia	55 - 69 %	22 - 28 %	44 %	14 %	68 %	69 %	52 %
Całkowita trwała odpowiedź	28 - 39 %	11 - 19 %	30 %*	8 %*	63 %	54 %**	45 %**

* 95 % CI dla różnic: 11 % do 33 % wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,001

** 95 % CI dla różnic: 3 % do 16 % wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,003

Wyniki dotyczące odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów z monoinfekcją HCV leczonych produktem Pegasys w monoterapii i terapii skojarzonej z rybawiryną w zależności od genotypu i wartości wirerii przed leczeniem oraz w zależności od genotypu, wartości wirerii przed leczeniem i szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w 4. tygodniu zestawione są odpowiednio w tabeli 7 i 8. Wyniki badań NV15942 dostarczyły podstawę dla zaleceń dotyczących schematów dawkowania w oparciu o genotyp, wartość wirerii przed leczeniem i odpowiedź wirusologiczną w 4. tygodniu (patrz Tabele 1, 7 i 8).

Obecność lub brak marskości w zasadzie nie miały wpływu na różnice w schematach dawkowania, dlatego też zalecenia terapeutyczne dla genotypu 1, 2 czy 3 są niezależne od tej początkowej charakterystyki.

Tabela 7. Trwała odpowiedź wirusologiczna z uwzględnieniem genotypu i początkowej wiremii po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z zakażeniem HCV

	Badanie NV15942				Badanie NV15801	
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni	Interferon alfa-2b 3 mln j.m. i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni
Genotyp 1	29 % (29/101)	42 % (49/118)*	41 % (102/250)*	52 % (142/271)*	45 % (134/298)	36 % (103/285)
Niska wiremia	41 % (21/51)	52 % (37/71)	55 % (33/60)	65 % (55/85)	53 % (61/115)	44 % (41/94)
Wysoka wiremia	16 % (8/50)	26 % (12/47)	36 % (69/190)	47 % (87/186)	40 % (73/182)	33 % (62/189)
Genotyp 2/3	84 % (81/96)	81 % (117/144)	79 % (78/99)	80 % (123/153)	71 % (100/140)	61 % (88/145)
Niska wiremia	85 % (29/34)	83 % (39/47)	88 % (29/33)	77 % (37/48)	76 % (28/37)	65 % (34/52)
Wysoka wiremia	84 % (52/62)	80 % (78/97)	74 % (49/66)	82 % (86/105)	70 % (72/103)	58 % (54/93)
Genotyp 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Niska wiremia = $\leq 800\ 000$ j.m./ml; wysoka wiremia = $> 800\ 000$ j.m./ml

* Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg, 48 tygodni vs. Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg, 48 tygodni: Iloraz szans (95 % CI) = 1,52 (1,07 do 2,17), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,020

* Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg, 48 tygodni vs. Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg, 24 tygodnie: Iloraz szans (95 % CI) = 2,12 (1,30 do 3,46), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,002

Możliwość skrócenia leczenia do 24 tygodni u pacjentów zakażonych genotypem 1 i 4 badano na podstawie utrzymywania się szybkiej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów, którzy w 4. tygodniu leczenia uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną w badaniach NV15942 i ML17131 (patrz tabela 8).

Tabela 8. Trwała odpowiedź wirusologiczna z uwzględnieniem szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w 4. tygodniu u pacjentów zakażonych genotypem 1 i 4 HCV po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną

	Badanie NV15942		Badanie ML 17131
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 24 tygodnie
Genotyp 1 z RVR	90 % (28/31)	92 % (47/51)	77 % (59/77)
Niska wiremia	93 % (25/27)	96 % (26/27)	80 % (52/65)
Wysoka wiremia	75 % (3/4)	88 % (21/24)	58 % (7/12)
Genotyp 1 bez RVR	24 % (21/87)	43 % (95/220)	-
Niska wiremia	27 % (12/44)	50 % (31/62)	-
Wysoka wiremia	21 % (9/43)	41 % (64/158)	-
Genotyp 4 z RVR	(5/6)	(5/5)	92 % (22/24)
Genotyp 4 bez RVR	(3/6)	(4/6)	-

Niska wiremia = $\leq 800\ 000$ j.m./ml; wysoka wiremia = $> 800\ 000$ j.m./ml

RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV RNA niewykrywalny) w 4. i 24. tygodniu

Jakkolwiek wyniki wskazują, że skrócenie czasu leczenia do 24 tygodni może być związane z większym ryzykiem nawrotu (patrz tabela 9).

Tabela 9. Nawroty na koniec okresu leczenia u pacjentów, którzy uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną

	Badanie NV15942		Badanie NV15801
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni
Genotyp 1 z RVR	6,7 % (2/30)	4,3 % (2/47)	0 % (0/24)
Niska wiremia	3,8 % (1/26)	0 % (0/25)	0 % (0/17)
Wysoka wiremia	25 % (1/4)	9,1 % (2/22)	0 % (0/7 %)
Genotyp 4 z RVR	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

Możliwość skrócenia czasu leczenia do 16 tygodni u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 wirusa badana była na podstawie uzyskanej trwałej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów, którzy uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną w 4. tygodniu leczenia w badaniu NV 17317 (patrz Tabela 10).

W badaniu NV17317 u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 wirusa, wszyscy pacjenci otrzymywali Pegasys 180 µg podskórnym raz w tygodniu i rybawirynę w dawce 800 mg i byli przydzielani losowo do leczenia 16 tygodniowego lub 24 tygodniowego. Ogółem leczenie trwające 16 tygodni dawało niższe odsetki trwałej odpowiedzi wirusologicznej (65 %) od leczenia trwającego 24 tygodnie (76 %) ($p < 0,0001$).

Trwała odpowiedź wirusologiczna uzyskana w czasie 16-tygodniowego i 24 tygodniowego leczenia badana była również na podstawie retrospektywnej analizy podgrup pacjentów, którzy wykazywali nieoznaczalne HCV RNA w 4. tygodniu leczenia i niski poziom wiremii przed leczeniem, (patrz Tabela 10).

Tabela 10. Trwała odpowiedź wirusologiczna ogólnie i z uwzględnieniem szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w tygodniu 4 u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 wirusa po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną

Badanie NV17317				
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 16 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 24 tygodnie	Różnica w sposobach leczenia 95 %CI	Wartość p
Genotyp 2 lub 3	65 % (443/679)	76 % (478/630)	-10,6 % [-15,5 % ; - 0,06 %]	P<0,0001
Genotyp 2 lub 3, RVR	82 % (378/461)	90 %	-8,2 % [-12,8 % ; -3,7 %]	P=0,0006
Niska wiremia (LVL)	89 % (147/166)	(370/410)	-5,4 % [-12 % ; 0,9 %]	P=0,11
Wysoka wiremia (HVL)	78 % (231/295)	94 % (141/150) 88 % (229/260)	-9,7 % [-15,9 % ; -3,6 %]	P=0,002

Niska wiremia = $\leq 800\ 000$ j.m./ml; wysoka wiremia = $> 800\ 000$ j.m./ml

RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV RNA niewykrywalny) w 4. tygodniu

Nie jest jasne czy większa dawka rybawiryny (np. 1000/1200 mg/dobę dawkowana na masę ciała) daje wyższe odsetki SVR, niż dawka 800 mg/dobę, wówczas gdy leczenie zostaje skrócone do 16 tygodni.

Dane wskazują, że skrócenie leczenia do 16 tygodni jest związane z większym ryzykiem nawrotu choroby (patrz Tabela 11).

Tabela 11: Nawroty na koniec okresu leczenia u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 wirusa, którzy uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną

Badanie NV17317				
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 16 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 24 tygodnie	Różnica w sposobach leczenia 95 %CI	Wartość p
Genotyp 2 lub 3, RVR	15 % (67/439)	6 % (23/386)	9,3 % [5,2 % ; 13,6 %]	P<0,0001
Niska wiremia	6 % (10/155)	1 % (2/141)	5 % [0,6 % ; 10,3 %]	P=0,04
Wysoka wiremia	20 % (57/284)	9 % (21/245)	11,5 % [5,6 % ; 17,4 %]	P=0,0002

Niska wiremia = $\leq 800\ 000$ j.m./ml; wysoka wiremia = $> 800\ 000$ j.m./ml

RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV RNA niewykrywalny) w 4. tygodniu

Większą skuteczność produktu Pegasys w porównaniu do interferonu alfa-2a wykazano również pod względem odpowiedzi histologicznej, w tym u chorych z marskością i (lub) współistniejącym zakażeniem HIV-HCV.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie

W badaniu MV17150 pacjenci, którzy nie odpowiadali na wcześniejsze leczenie pegylowanym interferonem alfa 2b i rybawiryną byli przydzielani metodą randomizacji do 4 różnych sposobów leczenia:

- Pegasys 360 µg/tydzień przez 12 tygodni a następnie leczeni dawką 180 µg/tydzień przez kolejne 60 tygodni
- Pegasys 360 µg/tydzień przez 12 tygodni a następnie w dawce 180 µg/tydzień przez kolejne 36 tygodni
- Pegasys 180 µg/tydzień przez 72 tygodnie
- Pegasys 180 µg/tydzień przez 48 tygodni

Wszyscy pacjenci otrzymywali rybawirynę (1000 lub 1200 mg/dobę) w skojarzeniu z produktem Pegasys. Wszystkie ramiona leczenia miały 24 tygodniowy okres obserwacji po zakończeniu leczenia.

Wieloczynnikowa analiza regresyjna i zbiorcza analiza grup oceniała wpływ czasu leczenia i użycie dawki indukcyjnej jasno określiła czas trwania leczenia wynoszący 72 tygodnie jako podstawowy dla uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Różnice w trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) oparte na czasie trwania leczenia, czynnikach demograficznych i najlepszych odpowiedziach na poprzednie leczenie przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12. Tydzień 12 odpowiedź wirusologiczna (VR) i trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) u pacjentów z odpowiedzią wirusologiczną w 12. tygodniu, po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów nieodpowiadających na leczenie skojarzone peginterferonem alfa-2b i rybawiryną.

	Pegasys 360/180 lub 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 72 lub 48 tygodni (N = 942) Pacjenci z VR w 12^a tyg (N = 876)	Pegasys 360/180 lub 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 72 tygodnie (N = 473) SVR u pacjentów z VR w 12^b tyg (N = 100)	Pegasys 360/180 lub 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni (N = 469) SVR u pacjentów z VR w 12^b tyg (N = 57)
Całkowita	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Niska wiremia (LVL)	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
Wysoka wiremia (HVL)	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
Genotyp 1 lub 4	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Niska wiremia (LVL)	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
Wysoka wiremia (HVL)	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
Genotyp 2 lub 3	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Niska wiremia (LVL)	(2/5)	—	(1/2)
Wysoka wiremia (HVL)	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Obecność martwicy wątroby			
Martwica wątroby	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Brak martwicy wątroby	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
Najlepsza odpowiedź podczas ostatniego leczenia			
≥2log ₁₀ spadek HCV RNA	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
<2log ₁₀ spadek HCV RNA	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Brak najlepszej odpowiedzi podczas ostatniego leczenia	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Niska wiremia = ≤ 800 000 j.m./ml; wysoka wiremia = > 800 000 j.m./ml

a Uważa się, że pacjenci, którzy osiągnęli supresję wirusa (HCV RNA niewykrywalny, <50 j.m./ml) w 12. tygodniu uzyskali odpowiedź wirusologiczną w 12. tygodniu Pacjenci z nieoznaczonym w 12. tygodniu HCV RNA byli wyłączeni z rekrutacji do badania

b Pacjenci, którzy osiągnęli supresję wirusa w 12. tygodniu, ale nie mają oznaczonego HCV RNA pod koniec okresu obserwacji, są uważani za nieodpowiadających na leczenie.

W badaniu HALT-C pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C i zaawansowanym włóknieniem lub marskością, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie interferonem alfa lub pegylowanym interferonem alfa w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną byli leczeni produktem Pegasys 180 µg i rybawiryną w dawce 1000/1200 mg/dzień. Pacjenci, u których HCV RNA był niewykrywalny po 20 tygodniach leczenia produktem Pegasys z rybawiryną pozostali na leczeniu skojarzonym przez 48 tygodni i mieli 24 tygodniowy okres obserwacji po zakończeniu leczenia. Prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej zależało od różnych schematów poprzedniego leczenia, patrz tabela 13.

Tabela 13 Trwała odpowiedź wirusologiczna w badaniu HALT –C w zależności od poprzedniego leczenia w populacji z brakiem odpowiedzi.

Poprzednie leczenie	Pegasys 180 mcg i Rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni
Interferon	27 % (70/255)
Interferon pegylowany	34 % (13/38)
Interferon i rybawiryna	13 % (90/692)
Pegylowany interferon i rybawiryna	11 % (7/61)

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

W tabeli 14 przedstawiono odpowiedź wirusologiczną u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, leczonych produktem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, w zależności od genotypu wirusa i wartości wirerii przed leczeniem.

Tabela 14. Trwała odpowiedź wirusologiczna z uwzględnieniem genotypu i początkowej wirerii po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

Badanie 15961			
	Interferon alfa-2a 3 mln j.m. i rybawiryna 800 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i placebo 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 48 tygodni
Wszyscy pacjenci	12 % (33/285)*	20 % (58/286)*	40 % (116/289)*
Genotyp 1	7 % (12/171)	14 % (24/175)	29 % (51/176)
Niska wiremia	19 % (8/42)	38 % (17/45)	61 % (28/46)
Wysoka wiremia	3 % (4/129)	5 % (7/130)	18 % (23/130)
Genotyp 2/3	20 % (18/89)	36 % (32/90)	62 % (59/95)
Niska wiremia	27 % (8/30)	38 % (9/24)	61 % (17/28)
Wysoka wiremia	17 % (10/59)	35 % (23/66)	63 % (42/67)

Niska wiremia = $\leq 800\ 000$ j.m./ml; wysoka wiremia = $> 800\ 000$ j.m./ml

* Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg, vs. Interferon alfa-2a 3 mln j.m i rybawiryna 800 mg.: Iloraz szans (95 % CI) = 5,40 (3,42 do 8,54), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0001$

* Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg, vs. Pegasys 180 µg: Iloraz szans (95 % CI) = 2,89 (1,93 do 4,32), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0001$

* Interferon alfa-2a 3 mln j.m i rybawiryna 800 mg, vs. Pegasys 180 µg: Iloraz szans (95 % CI) = 0,53 (0,33 do 0,85), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0084$

W późniejszym badaniu (NV18209) u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem C o genotypie 1 i zakażeniem HIV porównano leczenie produktem Pegasys 180 µg na tydzień z rybawiryną w dawce 800 mg lub 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg) na dobę przez 48 tygodni. Badanie to nie zostało zaprojektowane do oceny skuteczności. Dane dotyczące bezpieczeństwa w obu grupach leczonych rybawiryną były zgodne z ogólnie znanym profilem bezpieczeństwa produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną oraz nie wykazywały żadnych istotnych różnic, z wyjątkiem niewielkiego zwiększenia ryzyka niedokrwistości w ramieniu leczonym dużymi dawkami rybawiryny.

Pacjenci zakażeni wirusem C z prawidłową aktywnością ALAT

W badaniu NR 16071 pacjenci zakażeni wirusem C z prawidłową aktywnością ALAT przydzieleni byli losowo do grup otrzymujących Pegasys 180 mikrogramów tygodniowo i rybawirynę w dawce 800 mg/dobę i leczonych przez 24 lub 48 tygodni z następowym 24 tygodniowym okresem obserwacji lub do grupy nieotrzymującej żadnego leczenia przez 72 tygodnie. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) uzyskana w obu ramionach otrzymujących leczenie była podobna do uzyskanej w badaniu NV 15942.

Dzieci i młodzież

W finansowanym przez badacza badaniu CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study- Międzynarodowym Pediatrycznym Badaniu w Przewlekłym Zapaleniu Wątroby typu C) 65 dzieci i młodzieży (6 -18 lat) z przewlekłym zakażeniem HCV było leczonych peginterferonem alfa-2a 100 µg/m² podawanym podskórnie raz w tygodniu i rybawiryną w dawce 15 mg/kg/dobę przez 24 tygodnie (genotyp 2 lub 3), lub 48 tygodni (wszystkie pozostałe genotypy). Wstępne i ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa wykazały brak oczywistych odstępstw od ogólnie znanego profilu bezpieczeństwa u dorosłych z przewlekłym zakażeniem HCV. Ważne, iż potencjalny wpływ na wzrost nie był zgłaszany. Wyniki dotyczące skuteczności były podobne do tych uzyskanych u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U zdrowych ochotników, po podaniu pojedynczej dawki 180 mikrogramów produktu Pegasys we wstrzyknięciu podskórnym peginterferon alfa-2a był wykrywalny w surowicy krwi po 3-6 godzinach. W ciągu 24 godzin stężenie leku w surowicy osiągało ok. 80 % wartości maksymalnej. Absorpcja leku jest przedłużona w czasie, a maksymalne stężenie w surowicy krwi osiągane jest po 72-96 godzinach od podania. Całkowita biodostępność produktu Pegasys wynosi 84 %, podobnie jak biodostępność interferonu alfa-2a.

Po podaniu dożylnym u ludzi peginterferon alfa-2a jest wykrywany głównie we krwi i płynie pozakomórkowym, a objętość dystrybucji (V_d) w stanie stacjonarnym wynosi 6 do 14 litrów. Z badań bilansu masy, dystrybucji tkankowej oraz badań autoradioluminograficznych całego ciała przeprowadzonych na szczurach wynika, że peginterferon alfa-2a poza osiągnięciem dużego stężenia we krwi, znajduje się także w wątrobie, nerkach i szpiku kostnym.

Nie opisano w pełni metabolizmu produktu Pegasys, niemniej badania na szczurach wskazują, że głównym narządem eliminującym znakowany radioaktywnie produkt są nerki. U ludzi klirens peginterferonu alfa-2a jest około 100 razy wolniejszy w porównaniu z klirensiem endogenego interferonu alfa-2a. Po podaniu dożylnym, okres półtrwania peginterferonu alfa-2a wynosi u zdrowych osobników około 60-80 godzin, podczas gdy standardowego interferonu – około 3-4 godzin. U pacjentów okres półtrwania po podaniu podskórnym jest dłuższy i wynosi średnio 160 godzin (84-353 godziny). Okres półtrwania może odzwierciedlać nie tylko fazę eliminacji związku, ale także przedłużone wchłanianie produktu Pegasys.

Po podaniu raz w tygodniu, zarówno u osób zdrowych, jak i u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, obserwowano proporcjonalny do dawki wzrost ekspozycji na Pegasys.

W porównaniu do dawki jednorazowej, stosowanie u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C produktu Pegasys jeden raz w tygodniu przez pierwsze 6-8 tygodni prowadzi do 2-3 krotnego zwiększenia stężenia peginterferonu alfa-2a w surowicy krwi. W przypadku dalszego stosowania (ponad 8 tygodni, jedna dawka na tydzień) nie obserwuje się dalszej kumulacji. Stosunek stężenia maksymalnego do minimalnego po 48 tygodniach leczenia wynosi 1,5 do 2,0. Stężenie peginterferonu alfa-2a utrzymuje się w surowicy krwi przez cały tydzień (168 godzin).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Zaburzenie czynności nerek wiąże się z niewielkim zmniejszeniem wartości całkowitego klirensu oraz wydłużeniem okresu półtrwania produktu Pegasys. U 3 chorych z wartością klirensu kreatyniny pomiędzy 20 i 40 ml/min, średnia wartość całkowitego klirensu była mniejsza o 25 % w porównaniu do chorych z prawidłową czynnością nerek. U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializą, klirens leku jest zmniejszony o 25 do 45 %. W przypadku stosowania dawki 135 mikrogramów osiągnęto podobną ekspozycję na lek, jak w przypadku podawania 180 mikrogramów u chorych z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2).

Zaleca się także zapoznanie się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) rybawiryny przed zastosowaniem produktu Pegasys w terapii skojarzonej z rybawiryną

Płeć

U zdrowych kobiet i mężczyzn farmakokinetyka produktu Pegasys po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym jest podobna.

Osoby w wieku podeszłym

W porównaniu do młodych zdrowych ochotników, u chorych powyżej 62. roku życia wchłanianie produktu Pegasys po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 180 mikrogramów było nieco opóźnione, ale nadal stałe (t_{max} 115 godzin u osób w wieku powyżej 62. roku życia vs. 82 godziny u młodszych). Wartość pola powierzchni pod krzywą stężenia leku w surowicy krwi (AUC) była nieznacznie większa u osób w podeszłym wieku (1663 w porównaniu do 1295 ng x godz/ml), ale maksymalne stężenie w surowicy krwi było podobne u osób powyżej 62. roku życia i młodych (9,1 w porównaniu do 10,3 ng/ml). Wyniki analizy ekspozycji na lek, odpowiedzi farmakodynamicznej oraz tolerancji leku pozwalają na stwierdzenie, że nie ma konieczności stosowania mniejszych dawek produktu Pegasys u chorych w wieku podeszłym (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Farmakokinetyka produktu Pegasys jest podobna u zdrowych ochotników i chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Podobną ekspozycję na lek oraz profil farmakokinetyczny obserwowano zarówno u pacjentów z marskością (grupa A według Child-Pugh) jak i bez marskości.

Miejsce podawania leku

Miejsce wstrzykiwania podskórnego produktu Pegasys powinno być ograniczone do okolicy brzucha i ud, ponieważ wielkość wchłaniania obliczona w oparciu o krzywą AUC wskazuje, że po wstrzyknięciu w okolicę brzucha i ud wchłanianie jest o około 20 – 30 % większe. W porównaniu do podania w okolicę brzucha i ud, podanie w okolicę ramienia prowadziło do zmniejszonej ekspozycji na Pegasys.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wartość badań nieklinicznych dotyczących toksyczności produktu Pegasys jest ograniczona ze względu na indywidualną, gatunkową wrażliwość na interferony. Przeprowadzone u małp cynomolgus badania toksyczności ostrej i przewlekłej wykazały, że wyniki uzyskane dla peginterferonu były podobne do wyników uzyskanych w badaniach interferonu alfa-2a.

Nie przeprowadzono badań dotyczących toksycznego wpływu produktu Pegasys na procesy rozrodcze. Podobnie jak miało to miejsce w przypadku innych interferonów alfa, u samic małp otrzymujących peginterferon alfa-2a obserwowano przedłużenie cyklu miesięczkowego. Leczenie interferonem alfa-2a powodowało statystycznie znamiennej większą częstość poronień u małp rezus. Jakkolwiek u noworodków małp urodzonych o czasie nie obserwowano działań teratogennych, nie można wykluczyć ich wystąpienia u ludzi.

Pegasys z rybawiryną

Stosując leczenie produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u małp nie obserwowano żadnych nowych objawów, które nie występowałyby wcześniej w przypadku podawania każdego z leków osobno. Głównym objawem niepożądanym związanym z leczeniem skojarzonym była łagodna lub umiarkowana przemijająca niedokrwistość, a jej stopień nasilenia był większy, niż w przypadku podawania każdego z produktów osobno.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu
polisorbat 80
alkohol benzylowy (10 mg/ 1 ml)
octan sodu
kwas octowy
woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań dotyczących niezgodności, produktu tego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.
Fiolki należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 ml roztworu do wstrzykiwań w fiolce (szkło typu 1) z korkiem (z gumy butylowej). Dostępne w opakowaniach zawierających 1 lub 4 fiolki. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do wstrzykiwań wyłącznie do jednorazowego użycia. Przed użyciem należy skontrolować wizualnie, czy roztwór nie zawiera cząstek lub nie ma zmienionej barwy.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/003
EU/1/02/221/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

20 czerwca 2002/ 20 czerwca 2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pegasys, 135 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułkostrzykawka zawiera

peginterferon alfa-2a*.....135 mikrogramów

Każda ampułkostrzykawka zawiera 135 mikrogramów peginterferonu alfa-2a* w 0,5 ml roztworu.

Moc roztworu świadczy o ilości interferonu alfa-2a w cząsteczce peginterferonu alfa-2a niepoddanego pegylacji.

*Substancja czynna, peginterferon alfa-2a, jest kowalencyjnie sprzężonym interferonem alfa-2a, wytwarzanym z użyciem technologii rekombinowanego DNA z *Escherichia coli*, z bis-monometoksyglikolem polietylenowym.

Siła działania produktu nie powinna być porównywana do innego pegylowanego lub niepegylowanego białka należącego do tej samej klasy terapeutycznej. W celu uzyskania dodatkowych informacji patrz punkt 5.1.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Substancja pomocnicza:

Alkohol benzylowy (10 mg/ 1 ml)

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (do wstrzykiwań).

Roztwór jest klarowny i bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:

Produkt Pegasys jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B z obecnością antygenu HBeAg i bez, u dorosłych pacjentów ze skompensowaną chorobą wątroby, z oznakami replikacji wirusowej i z podwyższoną aktywnością AlAT lub z potwierdzonym histologicznie zapaleniem i (lub) włóknieniem wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C:

Produkt Pegasys wskazany jest w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych, ze stwierdzonym HCV RNA w surowicy krwi, również w przypadkach z wyrównaną marskością wątroby i (lub) współistniejącym klinicznie stabilnym zakażeniem HIV (patrz punkt 4.4).

Optymalnym sposobem leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C produktem Pegasys jest jego zastosowanie w skojarzeniu z rybawiryną. Skojarzone leczenie produktem Pegasys i rybawiryną jest zalecane u chorych wcześniej nieleczonych i u pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednio stosowane leczenie interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną.

Monoterapia jest wskazana głównie w przypadkach nietolerancji rybawiryny lub gdy jest ona przeciwwskazana.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C.

Przed zastosowaniem terapii skojarzonej produktem Pegasys z rybawiryną należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

Dawki i czas trwania leczenia

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:

W przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B z obecnością antygenu HBeAg jak i bez zaleca się stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu przez 48 tygodni, w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C- leczenie pacjentów wcześniej nieleczonych:

Zalecane jest stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów, podawanej jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda, w skojarzeniu z doustnie podaną rybawiryną lub w monoterapii.

Dawki rybawiryny zalecane w terapii skojarzonej z produktem Pegasys przedstawiono w Tabeli 1. Rybawiryna powinna być przyjmowana w trakcie posiłków.

Czas leczenia

Czas leczenia skojarzonego z rybawiryną w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C zależy od genotypu wirusa. Pacjenci zakażeni genotypem 1, którzy w 4. tygodniu mają wykrywalny HCV RNA, niezależnie od wartości wirerii przed leczeniem, powinni być leczeni przez okres 48 tygodni.

Leczenie trwające 24 tygodnie może być rozważone u pacjentów zakażonych

- genotypem 1, z niskim mianem wirusa przed leczeniem ($\leq 800\,000$ j.m./ml)
- genotypem 4

u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu. Jednakże, leczenie trwające 24 tygodnie może być związane z większym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 48 tygodni (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów przed podjęciem decyzji o czasie trwania leczenia należy wziąć pod uwagę tolerancję leczenia skojarzonego oraz dodatkowe czynniki, takie jak stopień włóknienia. U pacjentów zakażonych genotypem 1 i wysokim mianem wirusa przed leczeniem ($> 800\,000$ j.m./ml), u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu, skrócenie czasu leczenia powinno być rozważone z większą ostrożnością, ponieważ dostępne ograniczone dane sugerują, że może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

Pacjenci zakażeni genotypem 2 lub 3, którzy mają wykrywalny HCV RNA w 4. tygodniu leczenia, niezależnie od wartości wirerii przed leczeniem, powinni otrzymywać leczenie przez 24 tygodnie. Leczenie trwające jedynie przez 16 tygodni może być rozważone u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 z niskim mianem wirusa ($\leq 800\,000$ j.m./ml) przed leczeniem, u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV RNA jest ujemny. Ogólnie leczenie trwające 16 tygodni może być związane z niższą szansą uzyskania odpowiedzi wirusologicznej i wyższym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 24 tygodnie (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów tolerancja leczenia skojarzonego i obecność dodatkowych klinicznych lub prognostycznych czynników takich jak stopień włóknienia powinny być brane pod uwagę przy rozważaniu odstępstw od standardowej długości

leczenia trwającej 24 tygodnie. Skrócenie czasu leczenia u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 z wysokim mianem wirusa HCV RNA ($> 800\,000$ j.m./ml) przed leczeniem, którzy mają niewykrywalne HCV RNA w 4. tygodniu leczenia, powinno być rozważone z większą ostrożnością, gdyż może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (patrz Tabela 1).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów zakażonych genotypem 5 lub 6, dlatego zalecane jest u tych pacjentów leczenie skojarzone przez 48 tygodni dawką rybawiryny wynoszącą 1000/1200 mg na dobę.

Tabela 1. Zalecane dawkowanie w terapii skojarzonej u pacjentów zakażonych wirusem HCV

Genotyp	Dawka produktu Pegasys	Dawka rybawiryny	Czas terapii
Genotyp 1 z niską wiremią i RVR*	180 mikrogramów	$< 75\text{ kg} = 1000\text{ mg}$ $\geq 75\text{ kg} = 1200\text{ mg}$	24 tygodnie lub 48 tygodni
Genotyp 1 z wysoką wiremią i RVR*	180 mikrogramów	$< 75\text{ kg} = 1000\text{ mg}$ $\geq 75\text{ kg} = 1200\text{ mg}$	48 tygodni
Genotyp 4 z RVR*	180 mikrogramów	$< 75\text{ kg} = 1000\text{ mg}$ $\geq 75\text{ kg} = 1200\text{ mg}$	24 tygodnie lub 48 tygodni
Genotyp 1 lub 4 bez RVR*	180 mikrogramów	$< 75\text{ kg} = 1000\text{ mg}$ $\geq 75\text{ kg} = 1200\text{ mg}$	48 tygodni
Genotyp 2 lub 3 bez RVR**	180 mikrogramów	800 mg	24 tygodnie
Genotyp 2 lub 3 z niską wiremią z RVR**	180 mikrogramów	800 mg ^(a)	16 tygodni ^(a) lub 24 tygodnie
Genotyp 2 lub 3 z wysoką wiremią z RVR**	180 mikrogramów	800 mg	24 tygodnie

* RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV RNA niewykrywalny) w 4. i 24. tygodniu

**RVR = szybka odpowiedź wirusologiczna (ujemny HCV RNA) w 4. tygodniu

LVL= $\leq 800\,000$ j.m./ml; HVL= $> 800\,000$ j.m./ml

^(a) Nie jest jasne czy większa dawka rybawiryny (np. 1000/1200 mg/dobę dawkowanie na masę ciała) daje wyższe odsetki SVR, niż dawka 800 mg/dobę, wówczas gdy leczenie zostaje skrócone do 16 tygodni.

Ostateczny kliniczny wpływ skrócenia początkowego leczenia do 16 tygodni zamiast leczenia trwającego 24 tygodnie jest nieznany, biorąc pod uwagę potrzebę leczenia pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie i z nawrotem choroby po leczeniu.

Zalecany czas leczenia produktem Pegasys w monoterapii wynosi 48 tygodni.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C - pacjenci uprzednio leczeni:

Zalecaną dawką produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 µg podawane jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Dla pacjentów $<75\text{ kg}$ i $\geq 75\text{ kg}$, dawki rybawiryny powinny wynosić, niezależnie od genotypu, odpowiednio 1000 mg na dobę i 1200 mg na dobę. Pacjenci, u których wykryto wirusa w 12. tygodniu powinni zakończyć leczenie. Zalecany całkowity czas trwania terapii to 48 tygodni. Jeśli rozważa się leczenie u pacjentów zarażonych genotypem 1 wirusa, nieodpowiadających na poprzednie leczenie skojarzone peginterferonem i rybawiryną, zalecany całkowity czas trwania terapii to 72 tygodnie (patrz punkt 5.1).

Współistniejące zakażenia HIV-HCV

Zalecaną dawką produktu Pegasys stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 mikrogramów 1 raz w tygodniu podskórnie przez okres 48 tygodni. Dla pacjentów zarażonych wirusem HCV o genotypie 1 oraz masie ciała $<75\text{ kg}$ i $\geq 75\text{ kg}$, dawki rybawiryny powinny wynosić odpowiednio 1000 mg na dobę i 1200 mg na dobę. Pacjenci zarażeni wirusem HCV o genotypie innym niż 1 powinni otrzymywać 800 mg rybawiryny na dobę. Czas terapii krótszy niż 48 tygodni nie jest wystarczająco zbadany.

Przewidywanie odpowiedzi na leczenie i jej braku - u pacjentów wcześniej nieleczonych

Wczesna odpowiedź wirusologiczna po 12. tygodniu leczenia, definiowana jako spadek wirerii o 2 log lub obniżenie się poziomu HCV RNA poniżej progu wykrywalności, okazała się być wartością prognostyczną dla uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (patrz Tabele 2 i 6).

Tabela 2. Wartość prognostyczna odpowiedzi wirusologicznej po 12. tygodniu w przypadku stosowania zalecanego schematu dawkowania produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną

Genotyp	Wynik negatywny			Wynik pozytywny		
	Brak odpowiedzi po 12. tygodniu	Brak trwałej odpowiedzi wirusologicznej	Wartość prognostyczna	Odpowiedź po 12. tygodniu	Trwała odpowiedź wirusologiczna	Wartość prognostyczna
Genotyp 1 (n=569)	102	97	95 % (97/102)	467	271	58 % (271/467)
Genotyp 2 i 3 (n=96)	3	3	100 % (3/3)	93	81	87 % (81/93)

W monoterapii produktem Pegasys negatywna wartość prognostyczna trwałej odpowiedzi wirusologicznej wynosi 98 %.

Podobną negatywną wartość prognostyczną obserwowano u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV leczonych produktem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną (odpowiednio 100 % (130/130) lub 98 % (83/85)). Pozytywną wartość prognostyczną wynoszącą 45 % (50/110) i 70 % (59/84) obserwowano dla genotypu 1 i genotypu 2/3 u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV otrzymujących leczenie skojarzone.

Przewidywanie odpowiedzi na leczenie i jej braku - u pacjentów uprzednio leczonych

U pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii leczonych ponownie przez 48 lub 72 tygodnie, supresja wirusa w 12. tygodniu (niewykrywalny HCV RNA definiowany jako < 50 j.m./ml) okazała się być czynnikiem predykcyjnym trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Prawdopodobieństwo nieosiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 48. lub 72. tygodniu leczenia, jeśli supresji wirusa nie uzyskano w 12. tygodniu, wyniosło odpowiednio 96 % (363 z 380) i 96 % (324 z 339). Prawdopodobieństwo osiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 48. lub 72. tygodniu leczenia, jeśli supresję wirusa uzyskano w 12. tygodniu, wyniosło odpowiednio 35 % (20 z 57) i 57 % (57 z 100).

Modyfikacja dawki w przypadku działań niepożądanych

Zasady ogólne

Jeżeli niezbędne jest zredukowanie dawki leku spowodowane przez średnio nasilone lub ciężkie działania niepożądane (kliniczne i(lub) stwierdzone w badaniach dodatkowych), zazwyczaj wystarczające jest jej początkowe zmniejszenie do 135 mikrogramów na tydzień. Niemniej jednak, w niektórych przypadkach, może być konieczna dalsza redukcja do 90 lub 45 mikrogramów. Ponowne zwiększanie dawki lub powrót do dawki początkowej można rozważyć po zmniejszeniu się stopnia nasilenia działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Układ krwiotwórczy (patrz także Tabela 3)

Redukcja dawki leku jest zalecana w przypadku zmniejszenia się liczby neutrofilów do wartości $< 750/\text{mm}^3$. U chorych z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych (ANC) $< 500/\text{mm}^3$ należy przerwać leczenie produktem Pegasys do czasu, gdy wartość ANC osiągnie $> 1000/\text{mm}^3$. Leczenie można wówczas wznowić w początkowej dawce 90 mikrogramów i monitorować liczbę neutrofilów.

Redukcja dawki do 90 mikrogramów zalecana jest także w przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi do $< 50\,000/\text{mm}^3$. W przypadku zmniejszenia tej liczby do wartości $< 25\,000/\text{mm}^3$ zalecane jest przerwanie leczenia.

W razie wystąpienia niedokrwistości w trakcie terapii należy natychmiast postępować według poniższych zasad. Dawkę rybawiryny należy zredukować do 600 miligramów/dobę (200 miligramów rano i 400 miligramów wieczorem), jeśli dojdzie do wystąpienia jednego z następujących objawów niepożądanych: (1) u chorego bez istotnych chorób układu sercowo–naczyniowego nastąpi zmniejszenie stężenia hemoglobiny do wartości < 10 g/dl ale $\geq 8,5$ g/dl lub (2) u chorego ze stabilną chorobą układu sercowo–naczyniowego dojdzie do zmniejszenia stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl w trakcie 4 kolejnych tygodni w dowolnym okresie leczenia. Nie zaleca się powrotu do dawki początkowej rybawiryny. Leczenie rybawiryną powinno zostać całkowicie przerwane, jeśli dojdzie do wystąpienia jednego z następujących objawów niepożądanych: (1) u chorego bez istotnych chorób układu sercowo–naczyniowego nastąpi zmniejszenie stężenia hemoglobiny do wartości $< 8,5$ g/dl; (2) u chorego ze stabilną chorobą układu sercowo–naczyniowego utrzymuje się stężenie hemoglobiny < 12 g/dl pomimo 4 tygodni leczenia dawką zredukowaną. Jeżeli nieprawidłowość ustąpi, można wznowić leczenie rybawiryną w dawce 600 miligramów na dobę; dalsze zwiększanie dawki do 800 miligramów na dobę zależy od indywidualnej decyzji lekarza prowadzącego. Powrót do dawki początkowej nie jest zalecany.

Tabela 3. Dawkowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych (dalsze wskazówki – patrz tekst powyżej).

	Redukcja dawki rybawiryny do 600 mg	Odstawienie rybawiryny	Redukcja dawki produktu Pegasys do 135 lub 90 lub 45 mikrogramów	Odstawienie produktu Pegasys	Przerwanie leczenia skojarzonego
Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC)			$< 750/\text{mm}^3$	$< 500/\text{mm}^3$	
Liczba płytek krwi			$< 50\,000/\text{mm}^3$ $> 25\,000/\text{mm}^3$		$< 25\,000/\text{mm}^3$
Stężenie Hb - bez choroby układu sercowo–naczyniowego	< 10 g/dl i $\geq 8,5$ g/dl	$< 8,5$ g/dl			
Stężenie Hb - stabilna choroba układu sercowo–naczyniowego	spadek o ≥ 2 g/dl w trakcie kolejnych 4 tygodni w dowolnym okresie leczenia	< 12 g/dl pomimo leczenia przez 4 tygodnie zredukowaną dawką			

W przypadku nietolerancji rybawiryny, leczenie produktem Pegasys należy kontynuować w monoterapii.

Czynność wątroby

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C często występują wahania nieprawidłowych wartości wyników badań czynności wątroby. Podobnie jak w przypadku leczenia innymi produktami interferonu alfa, również podczas stosowania produktu Pegasys obserwowano zwiększenie aktywności AlAT powyżej wartości początkowych, także u chorych, u których uzyskiwano odpowiedź wirusologiczną.

W badaniach klinicznych nad przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C u 8 spośród 451 pacjentów leczonych terapią skojarzoną, obserwowano izolowane zwiększenie aktywności AlAT ($\geq 10 \times$ górna granica wartości prawidłowych lub $\geq 2 \times$ wartość początkowa dla chorych z wartością początkową AlAT $\geq 10 \times$ górna granica wartości prawidłowych), które ustąpiło bez redukcji dawek stosowanych leków. Jeżeli jednak obserwowane jest stopniowe zwiększenie lub utrzymujące się w czasie zwiększenie aktywności AlAT, dawkę należy początkowo zredukować do 135 mikrogramów. Jeśli pomimo redukcji dawki nadal postępuje zwiększenie aktywności AlAT lub jeżeli oprócz

zwiększenia aktywności AlAT występuje także zwiększenie stężenia bilirubiny lub objawy niewyrównanej niewydolności wątroby, leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B nierzadko stwierdza się przejściowe zwiększenia aktywności AlAT, czasem do poziomu dziesięciokrotnie przewyższającego górną granicę normy, co może być odzwierciedleniem klirensu immunologicznego. Leczenia nie należy na ogół rozpoczynać, jeżeli aktywność AlAT przekracza 10 razy górną granicę normy. Należy rozważyć kontynuowanie terapii z częstszą kontrolą czynności wątroby w momentach wzrostu aktywności AlAT. W razie obniżenia dawki produktu Pegasys lub przerwania stosowania tego leku leczenie można podjąć na nowo po powrocie prawidłowych wartości omawianego parametru (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy chorych

Chorzy w podeszłym wieku

Stosowanie produktu Pegasys u chorych w podeszłym wieku nie wymaga modyfikacji w stosunku do ogólnie zalecanego dawkowania 180 mikrogramów jeden raz na tydzień (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Tylko ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności są dostępne dla dzieci i młodzieży (6-18 lat) (patrz punkt 5.1). Pegasys jest przeciwwskazany u noworodków i dzieci poniżej 3 lat, ze względu na obecność w preparacie alkoholu benzylowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Chorzy z zaburzeniem czynności nerek

U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczenie zaczynać należy od dawki 135 mikrogramów (patrz punkt 5.2). Niezależnie od dawki początkowej oraz stopnia zaawansowania niewydolności nerek, należy ściśle monitorować stan pacjentów, a w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, odpowiednio zredukować dawkę.

Chorzy z zaburzeniem czynności wątroby

Wykazano bezpieczeństwo i skuteczność produktu Pegasys w przypadku stosowania u chorych z wyrównaną marskością wątroby (grupa A wg klasyfikacji Child-Pugh). Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności produktu Pegasys u chorych z niewyrównaną marskością wątroby (grupa B lub C w klasyfikacji Child-Pugh lub chorzy z krwawieniami z żyłaków przełyku) (patrz punkt 4.3).

Klasyfikacja Child-Pugh dzieli chorych na grupy A, B, C (z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim stopniem nasilenia objawów), co odpowiada wartościom skali punktowej odpowiednio: 5–6, 7–9 i 10–15.

Ocena zmodyfikowana

Oceniany parametr	Stopień zaawansowania	Wartość punktowa
Encefalopatia	Brak	1
	Stopień 1-2	2
	Stopień 3-4*	3
Wodobrzusze	Brak	1
	Niewielkie	2
	Średnio nasilone	3
Bilirubina w surowicy krwi (mg/dl)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
w jednostkach SI = $\mu\text{mol/l}$)	<34	1
	34-51	2
	>51	3
Stężenie albuminy w surowicy krwi (g/dl)	>3,5	1
	3,5-2,8	2
	<2,8	3
INR	<1,7	1
	1,7-2,3	2
	>2,3	3

* stopniowanie według Trey, Burns and Saunders (1966)

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, interferony alfa lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.
- Zapalenie wątroby o etiologii autoimmunologicznej.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub niewyrównana marskość wątroby.
- Noworodki i dzieci poniżej 3 lat, ze względu na obecność w preparacie alkoholu benzylowego (patrz punkt 4.4).
- Wywiad obciążony ciężką chorobą serca, w tym niestabilną lub niedostatecznie kontrolowaną chorobą serca w okresie ostatnich 6 miesięcy (patrz punkt 4.4).
- Rozpoczęcie leczenia produktem Pegasys jest przeciwwskazane u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV i marskością wątroby lub zmianami ≥ 6 w skali Child-Pugh, chyba, że zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej zostało wywołane wyłącznie przez takie leki jak atazanawir i indynawir.
- Leczenie skojarzone produktem Pegasys i telbivudyną (patrz punkt 4.5).

W przypadku planowania terapii skojarzonej produktem Pegasys z rybawiryną, należy zapoznać się również z przeciwwskazaniami do stosowania rybawiryny zamieszczonymi w jej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia psychiczne oraz ośrodkowego układu nerwowego (OUN): U niektórych pacjentów podczas leczenia produktem Pegasys, jak również, nawet po jego zakończeniu (w większości, w ciągu pierwszych sześciu miesięcy obserwacji po zakończeniu leczenia), opisywano występowanie ciężkich objawów ze strony OUN, w szczególności depresji, jak również myśli i prób samobójczych. Ponadto, podczas leczenia interferonami alfa, obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym zachowania agresywne (czasem skierowane wobec innych osób takie jak wyobrażenia o popełnianiu morderstwa), zaburzenia dwubiegunowe, stan maniakałny, splątanie oraz zmiany stanu psychicznego. Pacjenci powinni być poddawani ścisłej obserwacji w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych świadczących o zaburzeniach psychicznych. W przypadku stwierdzenia takich objawów, lekarz prowadzący powinien rozważyć potencjalny stopień ciężkości tych działań niepożądanych leku i ocenić wskazania do zastosowania odpowiednich środków leczniczych. Jeśli objawy psychiczne utrzymują się lub ulegają nasileniu, lub też wystąpią myśli samobójcze, zaleca się przerwanie podawania produktu Pegasys, obserwację pacjenta i zapewnienie mu odpowiedniej pomocy psychiatrycznej.

Pacjenci chorujący obecnie lub w przeszłości na poważne choroby psychiczne: Jeśli leczenie produktem Pegasys u pacjenta chorującego obecnie lub w przeszłości na poważną chorobę psychiczną jest w opinii lekarza niezbędne, można je rozpocząć jedynie pod warunkiem zapewnienia pacjentowi odpowiedniej, zindywidualizowanej diagnostyki i terapii zaburzeń psychicznych.

W przypadku planowania terapii skojarzonej produktem Pegasys z rybawiryną, należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

Wszyscy chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C przed włączeniem do badań klinicznych, mieli wykonaną biopsję, ale w pewnych przypadkach (np. chorzy zakażeni genotypem 2 lub 3) podjęcie leczenia jest możliwe bez potwierdzenia histologicznego. Przed rozpoczęciem leczenia decyzję o wykonaniu biopsji należy podejmować w odniesieniu do aktualnie obowiązujących zaleceń.

U pacjentów z prawidłową aktywnością AlAT progresja włóknienia przebiega wolniej niż u pacjentów z podwyższoną aktywnością AlAT. Dlatego należy przed podjęciem decyzji o leczeniu rozważyć inne kryteria np. genotyp wirusa, wiek pacjenta, obecność pozawątrobowych manifestacji objawów, ryzyko przeniesienia zakażenia itp.

Substancja pomocnicza: Alkohol benzylowy. Pegasys jest przeciwwskazany u niemowląt oraz małych dzieci w wieku do 3 lat ze względu na zawartość alkoholu benzylowego.

Badania laboratoryjne przed rozpoczęciem leczenia oraz w czasie jego prowadzenia

U wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia produktem Pegasys zalecane jest wykonanie standardowego zestawu badań hematologicznych i biochemicznych.

Poniższe wartości mogą być uważane za początkowe dla rozpoczęcia leczenia:

- liczba płytek krwi $\geq 90000/\text{mm}^3$;
- bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$;
- prawidłowo kontrolowana czynność tarczycy (TSH i T4).

Badania hematologiczne należy powtarzać po 2 i 4 tygodniach, a badania biochemiczne – w 4. tygodniu leczenia. Dodatkowe badania należy wykonywać okresowo w trakcie całej terapii.

W badaniach klinicznych stwierdzono, że stosowanie produktu Pegasys wiązało się ze zmniejszeniem zarówno całkowitej liczby leukocytów jak i bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) we krwi obwodowej, zazwyczaj w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia (patrz punkt 4.8). Rzadko obserwowano dalsze zmniejszenie wymienionych parametrów po 8 tygodniach leczenia. Zmniejszenie wartości ANC było odwracalne po redukcji dawki leku lub jego odstawieniu (patrz punkt 4.2), większość pacjentów osiągała wartości mieszczące się w granicach normy w ciągu 8 tygodni, a wszyscy pacjenci po około 16 tygodniach osiąkali wartości sprzed leczenia.

W trakcie leczenia produktem Pegasys obserwowano zmniejszenie liczby płytek krwi; wartości te w okresie obserwacji po leczeniu, powracały do wartości sprzed rozpoczęcia terapii (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach może okazać się konieczna modyfikacja dawki leku (patrz punkt 4.2).

Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny < 10 g/dl) obserwowano z częstością do 15 % wśród pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C w badaniach klinicznych dotyczących leczenia skojarzonego produktem Pegasys i rybawiryną. Częstość zależała od czasu trwania terapii i dawki rybawiryny (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia niedokrwistości jest większe w populacji kobiet.

Podobnie jak w przypadku innych interferonów, w razie podawania produktu Pegasys w skojarzeniu z innymi lekami mogącymi hamować czynność szpiku, zachować należy szczególną ostrożność.

Jak podano w literaturze, pancytopenia i hamowanie czynności szpiku występują w ciągu 3 do 7 tygodni po podaniu peginterferonu i rybawiryny jednocześnie z azatiopryną. Ta mielotoksyczność była odwracalna w ciągu 4 do 6 tygodni po zaprzestaniu leczenia przeciwwirusowego HCV z jednocześnie stosowaną azatiopryną i nie powracała po ponownym rozpoczęciu monoterapii którymkolwiek z tych leków (patrz punkt 4.5).

Użycie produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną w przewlekłym zapaleniu wątroby typu C u pacjentów z niepowodzeniem po wcześniejszej terapii nie było wystarczająco zbadane u pacjentów, którzy przerwali poprzednią terapię z powodu działań niepożądanych ze strony układu krwiotwórczego. Lekarz rozważający decyzję o podjęciu leczenia u tych pacjentów powinien brać pod uwagę ryzyko i korzyści płynące z ponownego leczenia.

Układ wewnętrzwydzielniczy

W trakcie podawania interferonów alfa, w tym produktu Pegasys, obserwowano zaburzenia czynności tarczycy lub nasilenie uprzednio istniejących zaburzeń ze strony tego narządu. Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić stężenie TSH i T4. Leczenie produktem Pegasys można rozpocząć lub kontynuować wówczas, gdy możliwe jest utrzymanie stężenia TSH w zakresie wartości prawidłowych stosując odpowiednie leczenie farmakologiczne. W trakcie leczenia należy oznaczać stężenie TSH, w przypadku wystąpienia objawów mogących sugerować zaburzenia czynności tarczycy (patrz punkt 4.8). Tak jak w przypadku innych interferonów, podczas leczenia produktem Pegasys obserwowano przypadki hipoglikemii, hiperglikemii i cukrzycy (patrz punkt 4.8). Pacjenci z powyższymi stanami chorobowymi, które nie są odpowiednio kontrolowane przez leki, nie powinni rozpoczynać monoterapii produktem Pegasys lub skojarzonej terapii produktem Pegasys z rybawiryną. Pacjenci, u których te stany rozwiną się podczas leczenia i nie mogą być kontrolowane lekami, powinni odstawić produkt Pegasys lub przerwać leczenie skojarzone produktem Pegasys z rybawiryną.

Układ sercowo-naczyniowy

W trakcie leczenia interferonem alfa, w tym produktem Pegasys, mogą wystąpić: nadciśnienie tętnicze, arytmie pochodzenia nadkomorowego, zastoinowa niewydolność serca, ból w klatce piersiowej i zawał serca. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia u chorych z rozpoznaną wcześniej chorobą serca wykonać badanie elektrokardiograficzne. Należy czasowo lub całkowicie zaprzestać leczenia w przypadku pogorszenia się czynności układu krążenia. Wskazaniem do zmniejszenia dawki rybawiryny lub zaprzestania jej podawania chorym ze współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, może być także wystąpienie niedokrwistości (patrz punkt 4.2).

Czynność wątroby

Leczenie przerwać należy u chorych, u których w trakcie terapii dojdzie do dekompensacji czynności wątroby. W trakcie leczenia produktem Pegasys, podobnie jak w przypadku innych produktów interferonu alfa, obserwuje się zwiększenie aktywności ALAT powyżej wartości początkowej, również u chorych z odpowiedzią wirusologiczną. Leczenie należy przerwać, jeżeli zwiększenie aktywności ALAT ma charakter postępujący i klinicznie istotny pomimo redukcji dawki lub jeśli towarzyszy mu zwiększenie stężenia bilirubiny bezpośredniej (patrz punkt 4.2 i 4.8).

W przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B, w odróżnieniu od przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, nierzadko dochodzi do zaostrzenia przebiegu choroby w trakcie leczenia, charakteryzującego się przejściowym i potencjalnie istotnym wzrostem aktywności ALAT w surowicy. W badaniach klinicznych nad stosowaniem produktu Pegasys u osób zakażonych wirusem HBV znacznym zwiększeniu aktywności transaminaz towarzyszyły łagodne zmiany innych wskaźników czynności wątroby ale bez oznak dekompensacji tej czynności. W około połowie przypadków podwyższenia aktywności transaminaz do poziomu dziesięciokrotnie przewyższającego górną granicę normy zredukowano dawkę produktu Pegasys lub odstawiono lek do chwili normalizacji omawianego parametru, podczas gdy u pozostałych pacjentów leczenie kontynuowano bez zmian. We wszystkich przypadkach zalecano częstsze kontrole czynności wątroby

Nadwrażliwość na lek

W trakcie leczenia interferonem alfa rzadko obserwowano poważne, ostre reakcje nadwrażliwości (jak np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksja). W przypadku wystąpienia takich reakcji leczenie należy przerwać i natychmiast wdrożyć odpowiednie postępowanie. Przerwanie terapii nie wymaga przemieszczania wysypki skórnej.

Choroby autoimmunologiczne

U chorych otrzymujących produkty interferonu alfa obserwowano powstawanie antyprzeciwciał i zaburzeń autoimmunologicznych. Chorzy z predyspozycją do rozwoju zaburzeń autoimmunologicznych mogą należeć do grupy podwyższonego ryzyka. Chorzy z objawami charakterystycznymi dla zaburzeń autoimmunologicznych powinni zostać poddani dokładnej ocenie; w tej grupie chorych rozważyć należy powtórnie korzyści i ryzyko kontynuacji terapii interferonem (patrz również *Układ wewnętrzny* 4.4 i 4.8).

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem były zgłaszane przypadki zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Ten zespół jest ziarniniakową chorobą o podłożu zapalnym dotyczącą oczu, narządu słuchu, opon i skóry. W przypadku podejrzenia zespołu VKH należy przerwać leczenie przeciwwirusowe i rozważyć terapię kortykosteroidami (patrz punkt 4.8).

Gorączka/infekcje

Chociaż gorączka może być związana z zespołem objawów grypopodobnych często zgłaszanym w przebiegu leczenia interferonem, należy wykluczyć inne przyczyny utrzymywania się gorączki, w szczególności ciężkie infekcje (bakteryjne, wirusowe, grzybicze), zwłaszcza u chorych z neutropenią. Podczas leczenia alfa-interferonami, w tym produktem Pegasys, donoszono o ciężkich infekcjach (bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych) i posocznicy. W takim przypadku należy natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie zakażenia i rozważyć zakończenie terapii.

Zmiany w narządzie wzroku

Podobnie jak w przypadku leczenia innymi interferonami, również podczas leczenia produktem Pegasys donoszono w rzadkich przypadkach o retinopatii, w tym o krwotokach do siatkówki, „kłębków waty”, obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, neuropatii nerwu wzrokowego oraz niedrożności tętnicy lub żyły siatkówki, które mogą prowadzić do utraty widzenia. Przed rozpoczęciem leczenia wszyscy chorzy powinni mieć wykonane badanie okulistyczne. Każdy chory zgłaszający osłabienie lub utratę wzroku musi mieć przeprowadzone właściwe i pełne badanie okulistyczne. W trakcie terapii produktem Pegasys chorzy ze stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami wzroku (np. chorzy z retinopatią cukrzycową lub nadciśnieniową), powinni mieć wykonywane okresowo badanie okulistyczne. Leczenie produktem Pegasys powinno zostać przerwane w przypadkach nasilenia się lub wystąpienia nowych zaburzeń wzroku.

Zmiany w płucach

Podobnie jak w przypadku leczenia innymi produktami interferonu alfa, również podczas leczenia produktem Pegasys obserwowano objawy płucne, takie jak duszność, nacieki w tkance płucnej, zapalenie płuc i śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych. Leczenie należy przerwać w przypadku utrzymujących się nacieków w tkance płucnej, nacieków o niejasnym pochodzeniu lub zaburzonej czynności płuc.

Zmiany skórne

Leczenie interferonami alfa może wiązać się z zaostrzeniem przebiegu lub ujawnieniem się łuszczycy lub sarkoidozy. U chorych z łuszczycą Pegasys stosować należy ostrożnie; w przypadku wystąpienia lub nasilenia się objawów łuszczycy rozważyć należy przerwanie terapii.

Przeszczep narządów

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Pegasys z rybawiryną u pacjentów z przeszczepioną wątrobą i innymi narządami. Podczas leczenia produktem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną zgłaszano odrzucenia przeszczepów wątroby i nerek.

Współistnienie zakażenia HCV i HIV

Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego leków przeciwwirusowych, które są stosowane jednocześnie z interferonem i/lub rybawiryną, w szczególności z działaniami niepożądanymi i objawami toksyczności dla każdego produktu i ewentualną możliwością nasilenia toksyczności ze strony produktu Pegasys stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z rybawiryną. W badaniu NR 15961, u pacjentów stosujących jednocześnie stawudynę i interferon z lub bez rybawiryny, częstość występowania zapalenia trzustki i/lub kwasicy mleczanowej wynosiła 3 % (12/398).

U chorych ze współistniejącym zakażeniem HIV, u których stosuje się intensywne leczenie antyretrowirusowe (HAART - Highly Active Anti-Retroviral Therapy), może wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej. Dlatego też w tej grupie chorych, w przypadku wprowadzania terapii produktem Pegasys i rybawiryną, należy zachować szczególną ostrożność (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla rybawiryny).

Chorzy z zakażeniem HIV i zaawansowaną marskością wątroby, u których stosuje się jednocześnie HAART oraz rybawirynę w skojarzeniu z interferonem, w tym z produktem Pegasys, mają także zwiększone ryzyko rozwoju niewyrównanej niewydolności wątroby i zgonu. Wartości wyjściowe u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem, które mogą być związane z dekompensacją czynności wątroby obejmują: podwyższony poziom bilirubiny, obniżone stężenie hemoglobiny, zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej lub zmniejszenie liczby płytek krwi oraz leczenie dydanozyną (ddI).

Jednoczesne podawanie rybawiryny i zydowudyny nie jest zalecane ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju niedokrwistości (patrz punkt 4.5).

Podczas leczenia, u pacjentów, u których występuje zakażenie HIV i HCV, należy prowadzić ścisłą obserwację objawów podmiotowych i przedmiotowych dekompensacji czynności wątroby (w tym obrzęków, encefalopatii, krwawienia z żyłaków przełyku, zaburzeń czynności syntetyzujących wątroby; np. skala Child-Pugh oceniana na 7 lub więcej). Na ocenę w skali Child-Pugh mogą wpływać czynniki związane z leczeniem (hiperbilirubinemia pośrednia, zmniejszenie stężenia albumin) oraz niekoniecznie związane z dekompensacją czynności wątroby. Leczenie produktem Pegasys należy natychmiast przerwać u pacjentów z dekompensacją czynności wątroby.

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z liczbą limfocytów CD4 poniżej 200 komórek/ μ l. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku leczenia pacjentów z małą liczbą limfocytów CD4.

Zaburzenia zębów i okolicy zębów

U pacjentów otrzymujących produkt Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i okolicy zębów, które mogą prowadzić do wypadania zębów. Ponadto występująca suchość błony śluzowej jamy ustnej może mieć szkodliwy wpływ na zęby oraz błonę śluzową jamy ustnej podczas długotrwałego skojarzonego leczenia produktem Pegasys oraz rybawiryną. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy dziennie i regularnie kontrolować stan uzębienia u dentysty. Ponadto, u niektórych pacjentów mogą występować wymioty. W przypadku wystąpienia takiej reakcji należy poradzić pacjentom, aby dokładnie płukali jamę ustną po wymiotowaniu.

Zastosowanie peginterferonu jako długookresowej monoterapii podtrzymującej (niezarejestrowane zastosowanie)

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu (HALT-C) przeprowadzonym w USA na grupie pacjentów z HCV nieodpowiadających na leczenie i z różnym stopniem zwłóknienia wątroby, w czasie 3,5-letniej terapii produktem Pegasys w dawce 90 mikrogramów podawanym raz na tydzień w monoterapii nie obserwowano istotnego zmniejszenia odsetka zwłóknień lub związanych z tym klinicznie istotnych wydarzeń.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji z innymi lekami zostały przeprowadzone tylko u osób dorosłych

U zdrowych mężczyzn stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów 1 raz w tygodniu przez 4 tygodnie nie powodowało jakiegokolwiek wpływu na właściwości farmakokinetyczne mefenytoiny, dapsonu, debryzochiny i tolbutamidu, co sugeruje, że Pegasys w warunkach *in vivo* nie wpływa na czynność izoenzymów 3A4, 2C9, 2C19 i 2D6 cytochromu P 450.

W tym samym badaniu obserwowano zwiększenie o 25 % wartości AUC dla teofiliny, będącej wskaźnikiem aktywności izoenzymu 1A2 cytochromu P450, co wykazuje, że Pegasys jest inhibitorem właśnie tego izoenzymu. U chorych otrzymujących jednocześnie Pegasys i teofilinę należy monitorować stężenie teofiliny w surowicy krwi i odpowiednio modyfikować jej dawkę. Interakcje pomiędzy teofiliną i produktem Pegasys przejawiać się mogą najsilniej po upływie ponad 4 tygodni leczenia.

Pacjenci zakażeni wyłącznie wirusem HCV i pacjenci zakażeni wyłącznie wirusem HBV

W badaniu farmakokinetycznym u 24 pacjentów zakażonych HCV, którzy otrzymywali jednocześnie leczenie podtrzymujące metadonem (mediana dawki 95 mg; od 30 mg do 150 mg) oraz produkt Pegasys podskórnym w dawce 180 mcg jeden raz w tygodniu przez 4 tygodnie, średnie stężenia metadonu były od 10 do 15 % wyższe w porównaniu z wartością na początku leczenia. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane, niemniej jednak pacjenci powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia objawów toksyczności metadonu. Szczególnie u pacjentów otrzymujących wysokie dawki metadonu należy rozważyć ryzyko wydłużenia odstępu QTc.

Rybawiryna, hamując aktywność dehydrogenazy monofosforanu inozyny, może wpływać na metabolizm azatiopryny, prawdopodobnie prowadząc do nagromadzenia monofosforanu 6-metylotioinozyny (6-MTIMP), który wiąże się z wystąpieniem mielotoksyczności u pacjentów leczonych azatiopryną. Należy unikać stosowania peginterferonu alfa-2a i rybawiryny jednocześnie z azatiopryną. W przypadkach, gdzie korzyści z podawania rybawiryny jednocześnie z azatiopryną uzasadniają potencjalne ryzyko, zaleca się ścisłą hematologiczną kontrolę podczas jednoczesnego stosowania azatiopryny, aby rozpoznać objawy mielotoksyczności, kiedy będzie konieczne zakończenie leczenia tymi lekami (patrz punkt 4.4).

Wyniki analizy parametrów farmakokinetycznych oznaczanych w trakcie głównych badań III fazy nie wykazały interakcji pomiędzy produktem Pegasys i lamiwudyną u pacjentów zakażonych wirusem HBV oraz produktem Pegasys i rybawiryną u pacjentów zakażonych wirusem HCV.

W badaniu klinicznym dotyczącym terapii skojarzonej telbivudyną w dawce 600 mg na dobę z pegylowanym interferonem alfa-2a w dawce 180 mikrogramów, podawanym w leczeniu HBV podskórnym raz na tydzień, wykazano, iż ta skojarzona terapia związana jest ze zwiększonym ryzykiem powstania neuropatii obwodowej. Mechanizm tych zjawisk nie jest znany; zatem leczenie skojarzone telbivudyny z innymi interferonami (pegylowanymi lub klasycznymi) może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem. Ponadto korzyści z terapii skojarzonej telbivudyny z interferonem alfa (pegylowanym lub klasycznym) obecnie nie są ustalone. Zatem, leczenie skojarzone produktem Pegasys z telbivudyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

U 47 pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, którzy ukończyli trwające 12 tygodni badanie farmakokinetyczne mające na celu ocenę wpływu rybawiryny na procesy fosforyzacji wewnątrzkomórkowej niektórych nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (lamiwudyny i zydowudyny lub stawudyny), nie obserwowano oznak interakcji międzylekowych. Aczkolwiek, z powodu dużej różnorodności, przedział ufności był szeroki. Jednoczesne podawanie nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTIs) nie wydaje się wpływać na ekspozycję osoczną rybawiryny.

Jednoczesne podawanie rybawiryny i dydanozyny nie jest zalecane. Podczas jednoczesnego podawania rybawiryny i dydanozyny w warunkach *in vitro*, zwiększa się ekspozycja na dydanozynę lub jej aktywny metabolit (5-trójfosforan dideoksyadenozyne). Donoszono o przypadkach niewydolności wątroby zakończonych zgonem, jak również obwodowej neuropatii, zapaleniu trzustki i objawowej kwasicy mleczanowej podczas stosowania rybawiryny.

Podczas stosowania zydowudyny jako części schematu leczenia stosowanego w terapii HIV, zgłaszano nasilenie niedokrwistości spowodowanej stosowaniem rybawiryny, pomimo że dokładny mechanizm pozostaje do wyjaśnienia. Równoczesne stosowanie rybawiryny i zydowudyny nie jest zalecane z powodu zwiększonego ryzyka niedokrwistości (patrz punkt 4.4). Wskazana jest rozważa w przypadku zastępowania zydowudyny w schemacie ART, jeśli już został ustalony. Jest to szczególnie ważne u pacjentów z niedokrwistością, wywołaną przez stosowanie zydowudyny, w wywiadzie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak jest odpowiednich danych klinicznych dotyczących stosowania peginterferonu alfa-2a u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone z interferonem alfa-2a na zwierzętach nie wykazały jego toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3), lecz potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Produkt Pegasys można stosować w ciąży tylko wtedy, kiedy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Nie wiadomo, czy składniki produktu leczniczego przenikają do mleka kobiecego. Ze względu na możliwe potencjalnie wystąpić reakcje niepożądane u dzieci karmionych piersią, przed rozpoczęciem leczenia należy zaprzestać karmienia piersią.

Stosowanie z rybawiryną

Wykazano istotne działanie teratogenne i (lub) embriotoksyczne u zwierząt poddanych działaniu rybawiryny. Rybawiryna jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży. W celu uniknięcia ciąży u kobiet lub partnerek mężczyzn leczonych produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną, należy podjąć wszelkie środki ostrożności. Pacjentki mogące potencjalnie zajść w ciążę muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci lub ich partnerki muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pegasys wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Chorzy, u których wystąpią zawroty głowy, dezorientacja, senność lub zmęczenie muszą być ostrzeżeni, że nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenie z badań klinicznych

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Częstość i nasilenie najczęściej zgłaszanych objawów niepożądanych w przypadku produktu Pegasys jest podobna do występujących w przypadku interferonu alfa-2a (patrz Tabela 4). Najczęściej zgłaszane objawy niepożądane związane z produktem Pegasys 180 mikrogramów miały w większości przypadków nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie wymagały modyfikacji dawki lub przerwania terapii.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

W badaniach klinicznych obejmujących 48 tygodni leczenia i 24 tygodnie obserwacji parametry bezpieczeństwa stosowania produktu Pegasys u osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B były podobne do stwierdzanych u osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Z wyjątkiem gorączki, częstość występowania większości zgłaszanych reakcji niepożądanych była zauważalnie mniejsza u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B leczonych produktem Pegasys w monoterapii w porównaniu do pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych produktem Pegasys w monoterapii (patrz Tabela 4). Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 88 % chorych leczonych produktem Pegasys wobec 53 % pacjentów w grupie porównawczej leczonej lamiwudyną, przy czym ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły w trakcie badań u 6 % osób leczonych produktem Pegasys i 4 % osób leczonych lamiwudyną. Zdarzenia niepożądane lub nieprawidłowe wartości wyników laboratoryjnych doprowadziły do przerwania leczenia u 5 % pacjentów leczonych produktem Pegasys, podczas gdy mniej niż 1 % wycofało się z leczenia lamiwudyną tych samych powodów. Częstość wycofania się z próby pacjentów z marskością wątroby była podobna do stwierdzanej w populacji ogólnej w każdej z leczonych grup.

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C u pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie

Ogólnie profil bezpieczeństwa dla produktu Pegasys w terapii skojarzonej z rybawiryną u pacjentów nieodpowiadających na leczenie był podobny do profilu u pacjentów wcześniej nieleczonych. W badaniach klinicznych u pacjentów nieodpowiadających na leczenie pegylowanym interferonem alfa 2b z rybawiryną, w których ekspozycja pacjentów na leczenie trwała 48 lub 72 tygodnie, częstość przerwania terapii z powodu działań niepożądanych lub nieprawidłowości laboratoryjnych w czasie leczenia produktem Pegasys i rybawiryną wyniosła odpowiednio 6 % i 7 %, w ramieniu otrzymującym 48 tygodniowe leczenie, oraz 12 % i 13 % w ramieniu z 72 tygodniowym leczeniem. Podobnie u pacjentów z marskością lub w stadium przed marskością częstość przerwania w trakcie leczenia produktem Pegasys z rybawiryną była wyższa w ramionach z leczeniem trwającym 72 tygodnie (13 % i 15 %) niż w trakcie leczenia trwającego 48 tygodni (6 % i 6 %). Pacjenci, którzy przerwali wcześniejszą terapię pegylowanym interferonem alfa 2b z rybawiryną z powodu toksycznego wpływu na układ krwiotwórczy byli wyłączeni z rekrutacji do badania.

W innym badaniu klinicznym, u pacjentów nieodpowiadających na leczenie z zaawansowanym włóknieniem lub marskością (wskaźnik Ishak od 3 do 6) i wyjściową liczbą płytek krwi o wartości $50\,000/\text{mm}^3$ byli leczeni przez 48 tygodni. Nieprawidłowości hematologicznych badań laboratoryjnych obserwowane podczas pierwszych 20 tygodni obejmowały niedokrwistość (26 % pacjentów z poziomem hemoglobiny $<10\text{ g/dl}$), neutropenię (30 % pacjentów z liczbą neutrofili $<750/\text{mm}^3$) i trombocytopenię (13 % z liczbą płytek $<50\,000/\text{mm}^3$) (patrz punkt 4.4).

Współistniejące zakażenie HIV-HCV

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, profil kliniczny działań niepożądanych produktu Pegasys stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, był podobny do obserwowanego u pacjentów z monoinfekcją HCV. U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, u których stosuje się leczenie skojarzone produktem Pegasys i rybawiryną, zgłaszano

następujące działania niepożądane występujące z częstością $\geq 1\%$ i 2% : zwiększenie stężenia kwasu mlekowego/kwasica mleczanowa, grypa, zapalenie płuc, chwiejność emocjonalna, apatia, szum uszny, ból krtaniowo-gardłowy, zapalenie czerwieni warg, nabyta lipodystrofia i chromaturia. Leczenie produktem Pegasys było związane ze zmniejszeniem całkowitej liczby limfocytów CD4+ w okresie pierwszych 4 tygodni bez zmniejszenia odsetka limfocytów CD4+. Efekt ten był odwracalny i ustępował po redukcji dawki lub zaprzestaniu terapii. Stosowanie produktu Pegasys nie miało negatywnego wpływu na wartości kontrolne HIV RNA podczas leczenia lub w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia. Ograniczone dane są dostępne u pacjentów z liczbą limfocytów CD4+ < 200 μ l.

Tabela 4 stanowi podsumowanie działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C produktem Pegasys w monoterapii oraz podczas leczenia skojarzonego produktem Pegasys z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Tabela 4. Objawy niepożądane zgłaszane podczas monoterapii produktem Pegasys osób zakażonych wirusem HBV lub HCV lub w terapii skojarzonej z rybawiryną pacjentów zakażonych wirusem HCV w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Układ, narząd	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, zakażenia o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej	zapalenie płuc, zakażenie skóry	zapalenie wsierdza, zapalenie ucha zewnętrznego,		posocznica
Nowotwory łagodne i złośliwe			nowotwór wątroby			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		małopłytkowość, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych		pancytopenia	niedokrwistość aplastyczna	wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego
Zaburzenia układu immunologicznego			sarkoidoza, zapalenie tarczycy	anafilaksja, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów	samoistna lub zakrzepowa płamica małopłytkowa	odrzućenie przeszczepu wątroby i nerek, choroba Vogt-Koyanagi-Harada
Zaburzenia endokrynologiczne		niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy	cukrzyca	cukrzycowa kwasica ketonowa		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	anoreksja		odwodnienie			

Układ, narząd	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	depresja*, niepokój, bezsenność*	zaburzenia emocjonalne, zmiany nastroju, agresja, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego	myśli samobójcze, omamy	samobójstwa, zaburzenia psychotyczne		stan maniakalny, zaburzenia dwubieguno- we, myśli mordercze
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty*, zaburzenia koncentracji	zaburzenia pamięci, omdlenia, osłabienie, migrena, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenie, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność	neuropatia obwodowa	śpiączka, drgawki, porażenie nerwu twarzowego		niedokrwie- nie mózgu
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie, ból oczu, zapalenie oczu, zeskórnienie spojówek	krwotok do siatkówki	neuropatia nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zaburzenia naczyniowe siatkówki, retinopatia, owrzodzenie rogówki	utrata widzenia,	surowicze odwarstwie- nie siatkówki
Zaburzenia ucha i błędniaka		zawroty głowy, ból uszu	utrata słuchu			
Zaburzenia serca		tachykardia, kołatanie serca, obrzęki obwodowe		zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, dławica, częstoskurcz nadkomorowy, zaburzenia rytmu, migotanie przedsionków, zapalenie osierdza, kardiomiopatia		
Zaburzenia naczyniowe		nagłe zaczerwienienie	nadciśnienie	krwotok mózgowy, zapalenie naczyń		obwodowe niedokrwie- nie

Układ, narząd	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, kaszel	duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosogardzieli, przekrwienie zatok, przekrwienie śluzówki nosa, nieżyt nosa, ból gardła	sapanie	śródmiażdżowe zapalenie płuc z zejściem śmiertelnym, zator tętnicy płucnej		
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka*, nudności*, ból brzucha*	wymioty, niestrawność, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, suchość błony śluzowej jamy ustnej	krwawienia z przewodu pokarmowego	wrzód trawienny, zapalenie trzustki		niedokrwienne zapalenie jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zaburzenia czynności wątroby	niewydolność wątroby, zapalenie dróg żółciowych, stłuszczenie wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry	wysypka, wzmożone pocenie się, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty			toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevens-Johnsona, obrzęk naczyńioruchowy, rumień wielopostaciowy	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni, bóle stawów	ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśni		zapalenie mięśni		rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				niewydolność nerek		

Układ, narząd	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyst często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		impotencja				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze*, ból*, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia*, drażliwość*	ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie				
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała				
Urazy i zatrucia				przedawkowanie leku		

* Te reakcje niepożądane występowały często (≥ 1/100 do < 1/10) u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B leczonych produktem Pegasys w monoterapii.

Wyniki badań laboratoryjnych

Leczenie produktem Pegasys wiązało się z odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych. Obserwowano zwiększenie aktywności AlAT, podwyższenie stężenia bilirubiny, zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemię, hipokalcemię, hipofosfatemię), hiperglikemię, hipoglikemię i zwiększenie stężenia trójglicerydów (patrz punkt 4.4). Do 2 % chorych leczonych produktem Pegasys, zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej z rybawiryną, wymagało modyfikacji dawki lub odstawienia leku z powodu zwiększenia aktywności AlAT.

Leczenie produktem Pegasys było związane ze zmniejszeniem wartości parametrów hematologicznych (leukopenia, neutropenia, limfopenia, trombocytopenia i zmniejszenie stężenia hemoglobiny), które zazwyczaj ulegały poprawie po modyfikacji dawki i powracały do wartości sprzed leczenia po 4–8 tygodniach po zakończeniu terapii (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Umiarkowana (ANC w zakresie $0,749 - 0,5 \times 10^9/l$) oraz ciężka (ANC: $< 0,5 \times 10^9/l$) neutropenia wystąpiły odpowiednio u 24 % (216/887) i 5 % (41/887) chorych, u których stosowano 48-tygodniowe leczenie skojarzone produktem Pegasys (180 mikrogramów) z rybawiryną (1000 lub 1200 miligramów).

Przeciwciała przeciwinterferonowe

Do wytworzenia neutralizujących przeciwciał przeciwinterferonowych dochodziło u 1–5 % chorych leczonych produktem Pegasys. Podobnie jak w przypadku innych interferonów, większą częstość występowania tego powikłania obserwowano u osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Jednak nie stwierdzono korelacji pomiędzy obecnością przeciwciał i brakiem reakcji na leczenie w żadnej z omawianych chorób.

Czynność tarczycy

Leczenie produktem Pegasys wiązało się z klinicznie istotnymi odchyleniami w wynikach badań czynności tarczycy, co wymagało podjęcia odpowiedniego leczenia (patrz punkt 4.4). Częstość występowania tych zaburzeń wyniosła 4,9 % w grupie chorych, u których stosowano leczenie skojarzone produktem Pegasys i rybawiryną (badanie NV15801) i była podobna do obserwowanej w przypadku leczenia innymi interferonami.

Wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

Chociaż objawy hematologiczne, takie jak neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość występowały częściej u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, większość z nich można było opanować poprzez modyfikację dawkowania lub stosowanie czynników wzrostowych, rzadko trzeba było przedwcześnie zakończyć leczenie. Obserwowano zmniejszenie ANC poniżej 500 kom/mm³ u 13 % pacjentów otrzymujących produkt Pegasys w monoterapii oraz u 11 % otrzymujących leczenie skojarzone z rybawiryną. Zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej 50 000/mm³ obserwowano u 10 % pacjentów otrzymujących produkt Pegasys w monoterapii oraz 8 % otrzymujących leczenie skojarzone z rybawiryną. Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny < 10 g/dl) obserwowano u, odpowiednio, 7 i 14 % pacjentów.

4.9 Przedawkowanie

Podczas leczenia produktem Pegasys opisano przypadki przedawkowania leku po podaniu dwóch dawek przez dwa kolejne dni (zamiast po przerwie tygodniowej) oraz podawania dawek codziennie przez tydzień (łącznie dawki 1260 mikrogramów w ciągu tygodnia). U żadnego chorego, u którego doszło do przedawkowania leku, nie wystąpiły nieoczekiwane, poważne lub uniemożliwiające dalsze leczenie zdarzenia niepożądane. Dawki do 540 mikrogramów na tydzień podawano w próbach klinicznych leczenia raka nerki, a dawki do 630 mikrogramów na tydzień – w przewlekłych białaczkach szpikowych. Obserwowanymi objawami toksyczności ograniczającymi dawkowanie były: zmęczenie, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, neutropenia i małopłytkowość – objawy charakterystyczne dla terapii interferonem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek immunostymulujący/cytokina, kod ATC: L03A B11

Pegylowana postać interferonu alfa-2a (Pegasys) powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksyglikolu polietylenowego). Produkt Pegasys wykazuje w warunkach *in vitro* działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a.

Interferon alfa-2a jest sprzężony z bis-monometoksyglikolem polietylenowym w sposób polegający na kowalencyjnym podstawieniu jednego mola polimeru/mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 60 000, z czego cząsteczka białkowa stanowi w przybliżeniu 20 000.

U chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C odpowiadających na leczenie produktem Pegasys w dawce 180 mikrogramów do zmniejszenia miana HCV RNA dochodzi w dwóch fazach. W fazie pierwszej miano to zmniejsza się w ciągu 24 do 36 godzin od podania pierwszej dawki produktu Pegasys. W drugiej fazie (w kolejnych 4 do 16 tygodniach) do zmniejszenia miana dochodzi u tych chorych, którzy ostatecznie osiągają trwałą odpowiedź wirusologiczną. Rybawiryna w leczeniu skojarzonym z pegylowanym interferonem alfa-2a lub interferonem alfa nie wywiera znaczącego wpływu na kinetykę wirusa w ciągu pierwszych 4-6 tygodni.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:

Wyniki badań klinicznych

Do wszystkich badań klinicznych kwalifikowano pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, u których występowała aktywna replikacja wirusowa stwierdzana na podstawie obecności DNA HBV, podwyższonej aktywności AlAT oraz wyniku biopsji wątroby wskazującego na przewlekłe zapalenie tego narządu. Do badania WV16240 kwalifikowano pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg, natomiast do badania WV16241 – pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg i dodatnim wynikiem oznaczenia przeciwciała anti-HBe. W obu badaniach leczenie było prowadzone przez 48 tygodni, po czym następował 24-tygodniowy okres obserwacji bez leczenia. W obu badaniach porównywano produkt Pegasys w skojarzeniu z

placebo z produktem Pegasys w skojarzeniu z lamiwudyną oraz z lamiwudyną w monoterapii. Do tych badań klinicznych nie włączano chorych ze współwystępującym zakażeniem wirusami HBV/ HIV.

Odsetki odpowiedzi pod koniec okresu obserwacji obu badań przedstawiono w tabeli 5. W badaniu WV 16240 pierwotnym punktem końcowym oceny skuteczności była serokonwersja HBeAg i HBV-DNA poniżej 10^5 kopii/ml. W badaniu WV 16241 pierwotnym punktem końcowym oceny skuteczności była normalizacja aktywności AlAT i HBV-DNA poniżej 2×10^4 kopii/ml. DNA HBV oznaczano przy użyciu testu COBAS AMPLICOR HBV MONITOR (granica wykrywalności: 200 kopii/ml).

Ogółem, u 283 pacjentów ze 1351 (21 %) występowało zaawansowane włóknienie lub marskość, u 85 ze 1351 (6 %) – marskość. Nie wykazano różnic w odpowiedzi pomiędzy tą grupą a pacjentami bez zaawansowanego włóknienia lub marskości.

Tabela 5: Odpowiedź serologiczna, wirusologiczna i biochemiczna u chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B

	Z obecnością antygenu HBeAg Badanie WV16240			Bez antygenu HBeAg/z obecnością przeciwciała anti-HBe Badanie WV16241		
Parametr odpowiedzi	Pegasys 180 µg i placebo (N=271)	Pegasys 180 µg i lamiwudyna 100 mg (N=271)	Lamiwudyna 100 mg (N=272)	Pegasys 180 µg i placebo (N=177)	Pegasys 180 µg i lamiwudyna 100 mg (N=179)	Lamiwudyna 100 mg (N=181)
Serokonwersja HBeAg	32 % [#]	27 %	19 %	N/A	N/A	N/A
Odpowiedź ze strony HBV DNA*	32 % [#]	34 %	22 %	43 % [#]	44 %	29 %
Normalizacja AlAT	41 % [#]	39 %	28 %	59 % [#]	60 %	44 %
Serokonwersja HBsAg	3 % [#]	3 %	0 %	3 %	2 %	0 %

* U pacjentów z obecnością antygenu HBeAg: HBV DNA < 10^5 kopii/ml

U pacjentów bez antygenu HBeAg / z obecnością przeciwciała anti-HBe: HBV DNA < 2×10^4 kopii/ml

wartość p (w porównaniu do lamiwudyny) $\leq 0,01$ (stratyfikowany test Cochran-Mantel-Haenszela)

Odpowiedź histologiczna była podobna w trzech grupach leczonych w każdym z badań, jednak u pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią po 24 tygodniach od zakończenia leczenia istniało istotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia również poprawy wyników badań histologicznych.

Wszyscy pacjenci, którzy zakończyli fazę III badania zakwalifikowali się do długoterminowego badania obserwacyjnego (WV 16866). Wśród pacjentów z badania WV 16240, którzy otrzymywali Pegasys w monoterapii i weszli do długoterminowego badania obserwacyjnego, odsetek trwałej serokonwersji HBeAg ocenianej po 12 miesiącach po zakończeniu leczenia wyniósł 48 % (73/153). U pacjentów, którzy otrzymywali Pegasys w monoterapii w badaniu WV 16241, odsetek odpowiedzi HBV-DNA i normalizacji aktywności AlAT ocenianych 12 miesięcy po zakończeniu leczenia wyniósł odpowiednio 42 % (41/97) i 59 % (58/99).

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Przewidywanie reakcji na leczenie

Patrz punkt 4.2 , Tabela 2.

Zależność efektu terapeutycznego od dawki w monoterapii

W bezpośrednim porównaniu z dawką 90 mikrogramów dawka 180 mikrogramów charakteryzowała się z lepszą trwałą odpowiedzią wirusologiczną u chorych z marskością wątroby. U chorych bez marskości wątroby bardzo podobne efekty terapeutyczne obserwowano zarówno w przypadku zastosowania dawki 135 jak i 180 mikrogramów.

Badania kliniczne u pacjentów wcześniej nieleczonych

Do wszystkich badań klinicznych włączano chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, wcześniej nieleczonych, z potwierdzonym mianem HCV RNA w surowicy krwi, zwiększoną aktywnością ALAT (z wyjątkiem badania NR 16071) i potwierdzonym w badaniu biopsyjnym wątroby przewlekłym zapaleniem wątroby. Około 80 % chorych z marskością i około 20 % pacjentów z dokonującą się marskością zostało włączonych do badania NV15495. Tylko pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV zostali włączeni do badania NR 15961 (patrz tabela 14). Pacjenci ci byli w fazie stabilnej zakażenia HIV i ze średnią liczbą limfocytów CD4 wynoszącą około 500 komórek/ μ l.

Schematy dawkowania, czas trwania terapii i wyniki badań u pacjentów z monoinfekcją HCV, jak i współistniejącym zakażeniem HIV-HCV przedstawiono w tabelach 6, 7, 8 i 14. Odpowiedź wirusologiczna została zdefiniowana jako niewykrywalna wartość HCV RNA mierzona testem COBAS AMPLICOR™ HCV Test, wersja 2.0 (limit wykrywalności 100 kopii/ml, co odpowiada 50 międzynarodowym jednostkom/ml), a trwała odpowiedź wirusologiczna – jako negatywny wynik HCV RNA ok. 6 miesięcy po zakończeniu terapii.

Tabela 6. Odpowiedź wirusologiczna u pacjentów zakażonych wirusem HCV

	Pegasys w monoterapii		Pegasys w monoterapii		Pegasys w terapii skojarzonej		
	pacjenci bez marskości i z marskością		pacjenci z marskością		pacjenci bez marskości i z marskością		
	Badanie NV15496 + NV15497 + NV15801		Badanie NV15495		Badanie NV15942	Badanie NV 15801	
	Pegasys 180 μ g (N=701) 48 tyg.	Interferon alfa-2a 6 mln j.m./3 mln j.m. i 3 mln j.m. (N=478) 48 tyg.	Pegasys 180 μ g (N=87) 48 tyg.	Interferon alfa-2a 3 mln j.m. (N=88) 48 tyg.	Pegasys 180 μ g i rybawiryna 1000/1200 mg (N=436) 48 tyg.	Pegasys 180 μ g i rybawiryna 1000/1200 mg (N=453) 48 tyg.	Interferon alfa-2b 3 mln j.m. i rybawiryna 1000/1200 mg (N=444) 48 tyg.
Odpowiedź na koniec leczenia	55 - 69 %	22 - 28 %	44 %	14 %	68 %	69 %	52 %
Całkowita trwała odpowiedź	28 - 39 %	11 - 19 %	30 %*	8 %*	63 %	54 %**	45 %**

* 95 % CI dla różnic: 11 % do 33 % wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,001

** 95 % CI dla różnic: 3 % do 16 % wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,003

Wyniki dotyczące odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów z monoinfekcją HCV leczonych produktem Pegasys w monoterapii i terapii skojarzonej z rybawiryną w zależności od genotypu i wartości wirerii przed leczeniem oraz w zależności od genotypu, wartości wirerii przed leczeniem i szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w 4. tygodniu zestawione są odpowiednio w tabeli 7 i 8. Wyniki badania NV15942 dostarczyły podstawę dla zaleceń dotyczących schematów dawkowania w oparciu o

genotyp, wartość wirerii przed leczeniem i odpowiedź wirusologiczną w 4. tygodniu (patrz Tabele 1, 7 i 8).

Obecność lub brak marskości w zasadzie nie miały wpływu na różnice w schematach dawkowania, dlatego też zalecenia terapeutyczne dla genotypu 1,2 czy 3 są niezależne od tej początkowej charakterystyki.

Tabela 7. Trwała odpowiedź wirusologiczna z uwzględnieniem genotypu i początkowej wirerii po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z zakażeniem HCV

	Badanie NV15942				Badanie NV15801	
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni	Interferon alfa-2b 3 mln j.m. i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni
Genotyp 1	29 % (29/101)	42 % (49/118)*	41 % (102/250)*	52 % (142/271)*	45 % (134/298)	36 % (103/285)
Niska wiremia	41 % (21/51)	52 % (37/71)	55 % (33/60)	65 % (55/85)	53 % (61/115)	44 % (41/94)
Wysoka wiremia	16 % (8/50)	26 % (12/47)	36 % (69/190)	47 % (87/186)	40 % (73/182)	33 % (62/189)
Genotyp 2/3	84 % (81/96)	81 % (117/144)	79 % (78/99)	80 % (123/153)	71 % (100/140)	61 % (88/145)
Niska wiremia	85 % (29/34)	83 % (39/47)	88 % (29/33)	77 % (37/48)	76 % (28/37)	65 % (34/52)
Wysoka wiremia	84 % (52/62)	80 % (78/97)	74 % (49/66)	82 % (86/105)	70 % (72/103)	58 % (54/93)
Genotyp 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Niska wiremia = $\leq 800\,000$ j.m./ml; wysoka wiremia = $> 800\,000$ j.m./ml

* Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg, 48 tygodni vs. Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg, 48 tygodni: Iloraz szans (95 % CI) = 1,52 (1,07 do 2,17), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,020

* Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg, 48 tygodni vs. Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg, 24 tygodnie: Iloraz szans (95% CI) = 2,12 (1,30 do 3,46), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,002

Możliwość skrócenia leczenia do 24 tygodni u pacjentów zakażonych genotypem 1 i 4 badano na podstawie utrzymywania się szybkiej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów, którzy w 4. tygodniu leczenia uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną w badaniach NV15942 i ML17131 (patrz tabela 8).

Tabela 8. Trwała odpowiedź wirusologiczna z uwzględnieniem szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w 4. tygodniu u pacjentów zakażonych genotypem 1 i 4 HCV po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną

	Badanie NV15942		Badanie ML 17131
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 24 tygodnie
Genotyp 1 z RVR	90 % (28/31)	92 % (47/51)	77 % (59/77)
Niska wiremia	93 % (25/27)	96 % (26/27)	80 % (52/65)
Wysoka wiremia	75 % (3/4)	88 % (21/24)	58 % (7/12)
Genotyp 1 bez RVR	24 % (21/87)	43 % (95/220)	-
Niska wiremia	27 % (12/44)	50 % (31/62)	-
Wysoka wiremia	21 % (9/43)	41 % (64/158)	-
Genotyp 4 z RVR	(5/6)	(5/5)	92 % (22/24)
Genotyp 4 bez RVR	(3/6)	(4/6)	-

Niska wiremia = $\leq 800\,000$ j.m./ml; wysoka wiremia = $> 800\,000$ j.m./ml

RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV RNA niewykrywalny) w 4. i 24. tygodniu

Jakkolwiek wyniki wskazują, że skrócenie czasu leczenia do 24 tygodni może być związane z większym ryzykiem nawrotu (patrz tabela 9).

Tabela 9. Nawroty na koniec okresu leczenia u pacjentów, którzy uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną

	Badanie NV15942		Badanie NV15801
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni
Genotyp 1 z RVR	6,7 % (2/30)	4,3 % (2/47)	0 % (0/24)
Niska wiremia	3,8 % (1/26)	0 % (0/25)	0 % (0/17)
Wysoka wiremia	25 % (1/4)	9,1 % (2/22)	0 % (0/7 %)
Genotyp 4 z RVR	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

Możliwość skrócenia czasu leczenia do 16 tygodni u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 wirusa badana była na podstawie uzyskanej trwałej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów, którzy uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną w 4. tygodniu leczenia w badaniu NV 17317 (patrz Tabela 10).

W badaniu NV17317 u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 wirusa, wszyscy pacjenci otrzymywali Pegasys 180 µg podskórnym raz w tygodniu i rybawirynę w dawce 800 mg i byli przydzielani losowo do leczenia 16 tygodniowego lub 24 tygodniowego. Ogółem leczenie trwające 16 tygodni dawało niższe odsetki trwałej odpowiedzi wirusologicznej (65 %) od leczenia trwającego 24 tygodnie (76 %) ($p < 0,0001$).

Trwała odpowiedź wirusologiczna uzyskana w czasie 16-tygodniowego i 24 tygodniowego leczenia badana była również na podstawie retrospektywnej analizy podgrup pacjentów, którzy wykazywali nieoznaczalne HCV RNA w 4. tygodniu leczenia i niski poziom wiremii przed leczeniem, (patrz Tabela 10).

Tabela 10. Trwała odpowiedź wirusologiczna ogólnie i z uwzględnieniem szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w tygodniu 4 u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 wirusa po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną

Badanie NV17317				
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 16 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 24 tygodnie	Różnica w sposobach leczenia 95 %CI	Wartość p
Genotyp 2 lub 3	65 % (443/679)	76 % (478/630)	-10,6 % [-15,5 % ; - 0,06 %]	P<0,0001
Genotyp 2 lub 3, RVR	82 % (378/461)	90 % (370/410)	-8,2 % [-12,8 % ; -3,7 %]	P=0,0006
Niska wiremia (LVL)	89 % (147/166)	94 % (141/150)	-5,4 % [-12 % ; 0,9 %]	P=0,11
Wysoka wiremia (HVL)	78 % (231/295)	88 % (229/260)	-9,7 % [-15,9 % ; -3,6 %]	P=0,002

Niska wiremia = $\leq 800\ 000$ j.m./ml; wysoka wiremia = $> 800\ 000$ j.m./ml

RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV RNA niewykrywalny) w 4. tygodniu

Nie jest jasne czy większa dawka rybawiryny (np. 1000/1200 mg/dobę dawkowana na masę ciała) daje wyższe odsetki SVR, niż dawka 800 mg/dobę, wówczas gdy leczenie zostaje skrócone do 16 tygodni.

Dane wskazują, że skrócenie leczenia do 16 tygodni jest związane z większym ryzykiem nawrotu choroby (patrz Tabela 11).

Tabela 11: Nawroty na koniec okresu leczenia u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 wirusa, którzy uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną

Badanie NV17317				
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 16 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 24 tygodnie	Różnica w sposobach leczenia 95 %CI	Wartość p
Genotyp 2 lub 3, RVR	15 % (67/439)	6 % (23/386)	9,3 % [5,2 % ; 13,6 %]	P<0,0001
Niska wiremia	6 % (10/155)	1 % (2/141)	5 % [0,6 % ; 10,3 %]	P=0,04
Wysoka wiremia	20 % (57/284)	9 % (21/245)	11,5 % [5,6 % ; 17,4 %]	P=0,0002

Niska wiremia = $\leq 800\ 000$ j.m./ml; wysoka wiremia = $> 800\ 000$ j.m./ml

RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV RNA niewykrywalny) w 4. tygodniu

Większą skuteczność produktu Pegasys w porównaniu do interferonu alfa-2a wykazano również pod względem odpowiedzi histologicznej, w tym u chorych z marskością i (lub) współistniejącym zakażeniem HIV-HCV.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie

W badaniu MV17150 pacjenci, którzy nie odpowiadali na wcześniejsze leczenie pegylowanym interferonem alfa 2b i rybawiryną byli przydzielani metodą randomizacji do 4 różnych sposobów leczenia:

- Pegasys 360 µg/tydzień przez 12 tygodni a następnie leczeni dawką 180 µg/tydzień przez kolejne 60 tygodni
- Pegasys 360 µg/tydzień przez 12 tygodni a następnie w dawce 180 µg/tydzień przez kolejne 36 tygodni
- Pegasys 180 µg/tydzień przez 72 tygodnie
- Pegasys 180 µg/tydzień przez 48 tygodni

Wszyscy pacjenci otrzymywali rybawirynę (1000 lub 1200 mg/dobę) w skojarzeniu z produktem Pegasys. Wszystkie ramiona leczenia miały 24 tygodniowy okres obserwacji po zakończeniu leczenia.

Wieloczynnikowa analiza regresyjna i zbiorcza analiza grup oceniała wpływ czasu leczenia i użycie dawki indukcyjnej jasno określiła czas trwania leczenia wynoszący 72 tygodnie jako podstawowy dla uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Różnice w trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) oparte na czasie trwania leczenia, czynnikach demograficznych i najlepszych odpowiedziach na poprzednie leczenie przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12. Tydzień 12 odpowiedź wirusologiczna (VR) i trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) u pacjentów z odpowiedzią wirusologiczną w 12. tygodniu, po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów nieodpowiadających na leczenie skojarzone peginterferonem alfa-2b i rybawiryną.

	Pegasys 360/180 lub 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 72 lub 48 tygodni (N = 942) Pacjenci z VR w 12^a tyg (N = 876)	Pegasys 360/180 lub 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 72 tygodnie (N = 473) SVR u pacjentów z VR w 12^b tyg (N = 100)	Pegasys 360/180 lub 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni (N = 469) SVR u pacjentów z VR w 12^b tyg (N = 57)
Całkowita	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Niska wiremia (LVL)	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
Wysoka wiremia (HVL)	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
Genotyp 1 lub 4	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Niska wiremia (LVL)	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
Wysoka wiremia (HVL)	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
Genotyp 2 lub 3	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Niska wiremia (LVL)	(2/5)	—	(1/2)
Wysoka wiremia (HVL)	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Obecność martwicy wątroby			
Martwica wątroby	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Brak martwicy wątroby	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
Najlepsza odpowiedź podczas ostatniego leczenia			
≥2log ₁₀ spadek HCV RNA	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
<2log ₁₀ spadek HCV RNA	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Brak najlepszej odpowiedzi podczas ostatniego leczenia	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Niska wiremia = ≤ 800 000 j.m./ml; wysoka wiremia = > 800 000 j.m./ml

a Uważa się, że pacjenci, którzy osiągnęli supresję wirusa (HCV RNA niewykrywalny, <50 j.m./ml) w 12. tygodniu uzyskali odpowiedź wirusologiczną w 12. tygodniu Pacjenci z nieoznaczonym w 12. tygodniu HCV RNA byli wyłączeni z rekrutacji do badania

b Pacjenci, którzy osiągnęli supresję wirusa w 12. tygodniu, ale nie mają oznaczonego HCV RNA pod koniec okresu obserwacji, są uważani za nieodpowiadających na leczenie

W badaniu HALT-C pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C i zaawansowanym włóknieniem lub marskością, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie interferonem alfa lub pegylowanym interferonem alfa w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną byli leczeni produktem Pegasys 180 µg i rybawiryną w dawce 1000/1200 mg/dzień. Pacjenci, u których HCV RNA był niewykrywalny po 20 tygodniach leczenia produktem Pegasys z rybawiryną pozostali na leczeniu skojarzonym przez 48 tygodni i mieli 24 tygodniowy okres obserwacji po zakończeniu leczenia. Prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej zależało od różnych schematów poprzedniego leczenia, patrz tabela 13.

Tabela 13 Trwała odpowiedź wirusologiczna w badaniu HALT –C w zależności od poprzedniego leczenia w populacji z brakiem odpowiedzi.

Poprzednie leczenie	Pegasys 180 mcg i Rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni
Interferon	27 % (70/255)
Interferon pegylowany	34 % (13/38)
Interferon i rybawiryna	13 % (90/692)
Pegylowany interferon i rybawiryna	11 % (7/61)

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

W tabeli 14 przedstawiono odpowiedź wirusologiczną u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, leczonych produktem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, w zależności od genotypu wirusa i wartości wirerii przed leczeniem.

Tabela 14. Trwała odpowiedź wirusologiczna z uwzględnieniem genotypu i początkowej wirerii po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

Badanie 15961			
	Interferon alfa-2a 3 mln j.m. i rybawiryna 800 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i placebo 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 48 tygodni
Wszyscy pacjenci	12 % (33/285)*	20 % (58/286)*	40 % (116/289)*
Genotyp 1	7 % (12/171)	14 % (24/175)	29 % (51/176)
Niska wiremia	19 % (8/42)	38 % (17/45)	61 % (28/46)
Wysoka wiremia	3 % (4/129)	5 % (7/130)	18 % (23/130)
Genotyp 2/3	20 % (18/89)	36 % (32/90)	62 % (59/95)
Niska wiremia	27 % (8/30)	38 % (9/24)	61 % (17/28)
Wysoka wiremia	17 % (10/59)	35 % (23/66)	63 % (42/67)

Niska wiremia = $\leq 800\ 000$ j.m./ml; wysoka wiremia = $> 800\ 000$ j.m./ml

* Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg, vs. Interferon alfa-2a 3 mln j.m i rybawiryna 800 mg.; Iloraz szans (95 % CI) = 5,40 (3,42 do 8,54), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0001$

* Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg, vs. Pegasys 180 µg: Iloraz szans (95 % CI) = 2,89 (1,93 do 4,32), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0001$

* Interferon alfa-2a 3 mln j.m i rybawiryna 800 mg, vs. Pegasys 180 µg: Iloraz szans (95 % CI) = 0,53 (0,33 do 0,85), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0084$

W późniejszym badaniu (NV18209) u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem C o genotypie 1 i zakażeniem HIV porównano leczenie produktem Pegasys 180 µg na tydzień z rybawiryną w dawce 800 mg lub 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg) na dobę przez 48 tygodni. Badanie to nie zostało zaprojektowane do oceny skuteczności. Dane dotyczące bezpieczeństwa w obu grupach leczonych rybawiryną były zgodne z ogólnie znanym profilem bezpieczeństwa produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną oraz nie wykazywały żadnych istotnych różnic, z wyjątkiem niewielkiego zwiększenia ryzyka niedokrwistości w ramieniu leczonym dużymi dawkami rybawiryny.

Pacjenci zakażeni wirusem C z prawidłową aktywnością ALAT

W badaniu NR 16071 pacjenci zakażeni wirusem C z prawidłową aktywnością ALAT przydzieleni byli losowo do grup otrzymujących Pegasys 180 mikrogramów tygodniowo i rybawirynę w dawce 800 mg/dobę i leczonych przez 24 lub 48 tygodni z następowym 24 tygodniowym okresem obserwacji lub do grupy nieotrzymującej żadnego leczenia przez 72 tygodnie. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) uzyskana w obu ramionach otrzymujących leczenie była podobna do uzyskanej w badaniu NV 15942.

Dzieci i młodzież

W finansowanym przez badacza badaniu CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study- Międzynarodowym Pediatricznym Badaniu w Przewlekłym Zapaleniu Wątroby typu C) 65 dzieci i młodzieży (6 -18 lat) z przewlekłym zakażeniem HCV było leczonych peginterferonem alfa-2a 100 µg/m² podawanym podskórnie raz w tygodniu i rybawiryną w dawce 15 mg/kg/dobę przez 24 tygodnie (genotyp 2 lub 3), lub 48 tygodni (wszystkie pozostałe genotypy). Wstępne i ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa wykazały brak oczywistych odstępstw od ogólnie znanego profilu bezpieczeństwa u dorosłych z przewlekłym zakażeniem HCV. Ważne, iż potencjalny wpływ na wzrost nie był zgłaszany. Wyniki dotyczące skuteczności były podobne do tych uzyskanych u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U zdrowych ochotników, po podaniu pojedynczej dawki 180 mikrogramów produktu Pegasys we wstrzyknięciu podskórnym peginterferon alfa-2a był wykrywalny w surowicy krwi po 3-6 godzinach. W ciągu 24 godzin stężenie leku w surowicy osiągało ok. 80 % wartości maksymalnej. Absorpcja leku jest przedłużona w czasie, a maksymalne stężenie w surowicy krwi osiągane jest po 72-96 godzinach od podania. Całkowita biodostępność produktu Pegasys wynosi 84 %, podobnie jak biodostępność interferonu alfa-2a.

Po podaniu dożylnym u ludzi peginterferon alfa-2a jest wykrywany głównie we krwi i płynie pozakomórkowym, a objętość dystrybucji (V_d) w stanie stacjonarnym wynosi 6 do 14 litrów. Z badań bilansu masy, dystrybucji tkankowej oraz badań autoradioluminograficznych całego ciała przeprowadzonych na szczurach wynika, że peginterferon alfa-2a poza osiągnięciem dużego stężenia we krwi, znajduje się także w wątrobie, nerkach i szpiku kostnym.

Nie opisano w pełni metabolizmu produktu Pegasys, niemniej badania na szczurach wskazują, że głównym narządem eliminującym znakowany radioaktywnie produkt są nerki. U ludzi klirens peginterferonu alfa-2a jest około 100 razy wolniejszy w porównaniu z klirensiem endogenego interferonu alfa-2a. Po podaniu dożylnym, okres półtrwania peginterferonu alfa-2a wynosi u zdrowych osobników około 60-80 godzin, podczas gdy standardowego interferonu – około 3-4 godzin. U pacjentów okres półtrwania po podaniu podskórnym jest dłuższy i wynosi średnio 160 godzin (84-353 godziny). Okres półtrwania może odzwierciedlać nie tylko fazę eliminacji związku, ale także przedłużone wchłanianie produktu Pegasys.

Po podaniu raz w tygodniu, zarówno u osób zdrowych, jak i u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, obserwowano proporcjonalny do dawki wzrost ekspozycji na Pegasys.

W porównaniu do dawki jednorazowej, stosowanie u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C produktu Pegasys jeden raz w tygodniu przez pierwsze 6-8 tygodni prowadzi do 2-3 krotnego zwiększenia stężenia peginterferonu alfa-2a w surowicy krwi. W przypadku dalszego stosowania (ponad 8 tygodni, jedna dawka na tydzień) nie obserwuje się dalszej kumulacji. Stosunek stężenia maksymalnego do minimalnego po 48 tygodniach leczenia wynosi 1,5 do 2,0. Stężenie peginterferonu alfa-2a utrzymuje się w surowicy krwi przez cały tydzień (168 godzin).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Zaburzenie czynności nerek wiąże się z niewielkim zmniejszeniem wartości całkowitego klirensu oraz wydłużeniem okresu półtrwania produktu Pegasys. U 3 chorych z wartością klirensu kreatyniny pomiędzy 20 i 40 ml/min, średnia wartość całkowitego klirensu była mniejsza o 25 % w porównaniu do chorych z prawidłową czynnością nerek. U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializą, klirens leku jest zmniejszony o 25 do 45 %. W przypadku stosowania dawki 135 mikrogramów osiągnęto podobną ekspozycję na lek, jak w przypadku podawania 180 mikrogramów u chorych z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2).

Zaleca się także zapoznanie się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) rybawiryny przed zastosowaniem produktu Pegasys w terapii skojarzonej z rybawiryną

Płeć

U zdrowych kobiet i mężczyzn farmakokinetyka produktu Pegasys po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym jest podobna.

Osoby w wieku podeszłym

W porównaniu do młodych zdrowych ochotników, u chorych powyżej 62. roku życia wchłanianie produktu Pegasys po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 180 mikrogramów było nieco opóźnione, ale nadal stałe (t_{max} 115 godzin u osób w wieku powyżej 62 lat vs. 82 godziny u młodszych). Wartość pola powierzchni pod krzywą stężenia leku w surowicy krwi (AUC) była nieznacznie większa u osób w podeszłym wieku (1663 w porównaniu do 1295 ng x godz/ml), ale maksymalne stężenie w surowicy krwi było podobne u osób powyżej 62. roku życia i młodych (9,1 w porównaniu do 10,3 ng/ml). Wyniki analizy ekspozycji na lek, odpowiedzi farmakodynamicznej oraz tolerancji leku pozwalają na stwierdzenie, że nie ma konieczności stosowania mniejszych dawek produktu Pegasys u chorych w wieku podeszłym (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Farmakokinetyka produktu Pegasys jest podobna u zdrowych ochotników i chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Podobną ekspozycję na lek oraz profil farmakokinetyczny obserwowano zarówno u pacjentów z marskością (grupa A według Child-Pugh) jak i bez marskości.

Miejsce podawania leku

Miejsce wstrzykiwania podskórnego produktu Pegasys powinno być ograniczone do okolicy brzucha i ud, ponieważ wielkość wchłaniania obliczona w oparciu o krzywą AUC wskazuje, że po wstrzyknięciu w okolicę brzucha i ud wchłanianie jest o około 20 – 30 % większe. W porównaniu do podania w okolicę brzucha i ud, podanie w okolicę ramienia prowadziło do zmniejszonej ekspozycji na Pegasys.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wartość badań nieklinicznych dotyczących toksyczności produktu Pegasys jest ograniczona ze względu na indywidualną, gatunkową wrażliwość na interferony. Przeprowadzone u małp cynomolgus badania toksyczności ostrej i przewlekłej wykazały, że wyniki uzyskane dla peginterferonu były podobne do wyników uzyskanych w badaniach interferonu alfa-2a.

Nie przeprowadzono badań dotyczących toksycznego wpływu produktu Pegasys na procesy rozrodcze. Podobnie jak miało to miejsce w przypadku innych interferonów alfa, u samic małp otrzymujących peginterferon alfa-2a obserwowano przedłużenie cyklu miesięczkowego. Leczenie interferonem alfa-2a powodowało statystycznie znamiennej większą częstość poronień u małp rezus. Jakkolwiek u noworodków małp urodzonych o czasie nie obserwowano działań teratogennych, nie można wykluczyć ich wystąpienia u ludzi.

Pegasys z rybawiryną

Stosując leczenie produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u małp nie obserwowano żadnych nowych objawów, które nie występowałyby wcześniej w przypadku podawania każdego z leków osobno. Głównym objawem niepożądanym związanym z leczeniem skojarzonym była łagodna lub umiarkowana przemijająca niedokrwistość, a jej stopień nasilenia był większy, niż w przypadku podawania każdego z produktów osobno.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu
polisorbat 80
alkohol benzylowy (10 mg/ 1 ml)
octan sodu
kwas octowy
woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań dotyczących niezgodności, produktu tego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.
Ampułkostrzykawki należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (szkło silikonowe typu 1) z tłoczkiem i nasadką (z gumy butylowej zalaminowaną od strony produktu fluorożywicą) na igłę.
Dostępne w opakowaniach zawierających 1, 4 lub 12 ampułkostrzykawkę. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do wstrzykiwań wyłącznie do jednorazowego użycia. Przed użyciem należy skontrolować wizualnie, czy roztwór nie zawiera cząstek lub nie ma zmienionej barwy.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/005

EU/1/02/221/006

EU/1/02/221/009

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

20 czerwca 2002/ 20 czerwca 2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pegasys, 180 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułkostrzykawka zawiera

peginterferon alfa-2a*.....180 mikrogramów

Każda ampułkostrzykawka zawiera 180 mikrogramów peginterferonu alfa-2a* w 0,5 ml roztworu.

Moc roztworu świadczy o ilości interferonu alfa-2a w cząsteczce peginterferonu alfa-2a niepoddanego pegylacji.

*Substancja czynna, peginterferon alfa-2a, jest kowalencyjnie sprzężonym interferonem alfa-2a, wytwarzanym z użyciem technologii rekombinowanego DNA z *Escherichia coli*, z bis-monometoksyglikolem polietylenowym.

Siła działania produktu nie powinna być porównywana do innego pegylowanego lub niepegylowanego białka należącego do tej samej klasy terapeutycznej. W celu uzyskania dodatkowych informacji patrz punkt 5.1.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Substancja pomocnicza:

Alkohol benzylowy (10 mg/ 1 ml)

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (do wstrzykiwań).

Roztwór jest klarowny i bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:

Produkt Pegasys jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B z obecnością antygenu HBeAg i bez, u dorosłych pacjentów ze skompensowaną chorobą wątroby, z oznakami replikacji wirusowej i z podwyższoną aktywnością AlAT lub z potwierdzonym histologicznie zapaleniem i (lub) włóknieniem wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C:

Produkt Pegasys wskazany jest w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych, ze stwierdzonym HCV RNA w surowicy krwi, również w przypadkach z wyrównaną marskością wątroby i (lub) współistniejącym klinicznie stabilnym zakażeniem HIV (patrz punkt 4.4).

Optymalnym sposobem leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C produktem Pegasys jest jego zastosowanie w skojarzeniu z rybawiryną. Skojarzone leczenie produktem Pegasys i rybawiryną jest zalecane u chorych wcześniej nieleczonych i u pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednio stosowane leczenie interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną.

Monoterapia jest wskazana głównie w przypadkach nietolerancji rybawiryny lub gdy jest ona przeciwwskazana.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C.

Przed zastosowaniem terapii skojarzonej produktem Pegasys z rybawiryną należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

Dawki i czas trwania leczenia

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:

W przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B z obecnością antygenu HBeAg jak i bez zaleca się stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu przez 48 tygodni, w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C - leczenie pacjentów wcześniej nieleczonych:

Zalecane jest stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów, podawanej jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda, w skojarzeniu z doustnie podaną rybawiryną lub w monoterapii.

Dawki rybawiryny zalecane w terapii skojarzonej z produktem Pegasys przedstawiono w Tabeli 1. Rybawiryna powinna być przyjmowana w trakcie posiłków.

Czas leczenia

Czas leczenia skojarzonego z rybawiryną w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C zależy od genotypu wirusa. Pacjenci zakażeni genotypem 1, którzy w 4. tygodniu mają wykrywalny HCV RNA, niezależnie od wartości wirerii przed leczeniem, powinni być leczeni przez okres 48 tygodni.

Leczenie trwające 24 tygodnie może być rozważone u pacjentów zakażonych

- genotypem 1, z niskim mianem wirusa przed leczeniem ($\leq 800\ 000$ j.m./ml)
- genotypem 4

u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu. Jednakże, leczenie trwające 24 tygodnie może być związane z większym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 48 tygodni (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów przed podjęciem decyzji o czasie trwania leczenia należy wziąć pod uwagę tolerancję leczenia skojarzonego oraz dodatkowe czynniki, takie jak stopień włóknienia. U pacjentów zakażonych genotypem 1 i wysokim mianem wirusa przed leczeniem ($> 800\ 000$ j.m./ml), u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu, skrócenie czasu leczenia powinno być rozważone z większą ostrożnością, ponieważ dostępne ograniczone dane sugerują, że może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

Pacjenci zakażeni genotypem 2 lub 3, którzy mają wykrywalny HCV RNA w 4. tygodniu leczenia, niezależnie od wartości wirerii przed leczeniem, powinni otrzymywać leczenie przez 24 tygodnie. Leczenie trwające jedynie przez 16 tygodni może być rozważone u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 z niskim mianem wirusa ($\leq 800\ 000$ j.m./ml) przed leczeniem, u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV RNA jest ujemny. Ogólnie leczenie trwające 16 tygodni może być związane z niższą szansą uzyskania odpowiedzi wirusologicznej i wyższym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 24 tygodnie (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów tolerancja leczenia skojarzonego i obecność dodatkowych klinicznych lub prognostycznych czynników takich jak stopień włóknienia powinny być brane pod uwagę przy rozważaniu odstępstw od standardowej długości

leczenia trwającej 24 tygodnie. Skrócenie czasu leczenia u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 z wysokim mianem wirusa HCV RNA ($> 800\,000$ j.m./ml) przed leczeniem, którzy mają niewykrywalne HCV RNA w 4. tygodniu leczenia, powinno być rozważone z większą ostrożnością, gdyż może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (patrz Tabela 1).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów zakażonych genotypem 5 lub 6, dlatego zalecane jest u tych pacjentów leczenie skojarzone przez 48 tygodni dawką rybawiryny wynoszącą 1000/1200 mg na dobę.

Tabela 1. Zalecane dawkowanie w terapii skojarzonej u pacjentów zakażonych wirusem HCV

Genotyp	Dawka produktu Pegasys	Dawka rybawiryny	Czas terapii
Genotyp 1 z niską wiremią i RVR*	180 mikrogramów	$< 75\text{ kg} = 1000\text{ mg}$ $\geq 75\text{ kg} = 1200\text{ mg}$	24 tygodnie lub 48 tygodni
Genotyp 1 z wysoką wiremią i RVR*	180 mikrogramów	$< 75\text{ kg} = 1000\text{ mg}$ $\geq 75\text{ kg} = 1200\text{ mg}$	48 tygodni
Genotyp 4 z RVR*	180 mikrogramów	$< 75\text{ kg} = 1000\text{ mg}$ $\geq 75\text{ kg} = 1200\text{ mg}$	24 tygodnie lub 48 tygodni
Genotyp 1 lub 4 bez RVR*	180 mikrogramów	$< 75\text{ kg} = 1000\text{ mg}$ $\geq 75\text{ kg} = 1200\text{ mg}$	48 tygodni
Genotyp 2 lub 3 bez RVR**	180 mikrogramów	800 mg	24 tygodnie
Genotyp 2 lub 3 z niską wiremią z RVR**	180 mikrogramów	800 mg ^(a)	16 tygodni ^(a) lub 24 tygodnie
Genotyp 2 lub 3 z wysoką wiremią z RVR**	180 mikrogramów	800 mg	24 tygodnie

* RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV RNA niewykrywalny) w 4. i 24. tygodniu

**RVR = szybka odpowiedź wirusologiczna (ujemny HCV RNA) w 4. tygodniu

LVL= $\leq 800\,000$ j.m./ml; HVL= $> 800\,000$ j.m./ml

^(a) Nie jest jasne czy większa dawka rybawiryny (np. 1000/1200 mg/dobę dawkowana na masę ciała) daje wyższe odsetki SVR, niż dawka 800 mg/dobę, wówczas gdy leczenie zostaje skrócone do 16 tygodni.

Ostateczny kliniczny wpływ skrócenia początkowego leczenia do 16 tygodni zamiast leczenia trwającego 24 tygodnie jest nieznany, biorąc pod uwagę potrzebę leczenia pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie i z nawrotem choroby po leczeniu.

Zalecany czas leczenia produktem Pegasys w monoterapii wynosi 48 tygodni.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C - pacjenci uprzednio leczeni:

Zalecaną dawką produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 µg podawane jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Dla pacjentów $<75\text{ kg}$ i $\geq 75\text{ kg}$, dawki rybawiryny powinny wynosić, niezależnie od genotypu, odpowiednio 1000 mg na dobę i 1200 mg na dobę. Pacjenci, u których wykryto wirusa w 12. tygodniu powinni zakończyć leczenie. Zalecany całkowity czas trwania terapii to 48 tygodni. Jeśli rozważa się leczenie u pacjentów zarażonych genotypem 1 wirusa, nieodpowiadających na poprzednie leczenie skojarzone peginterferonem i rybawiryną, zalecany całkowity czas trwania terapii to 72 tygodnie (patrz punkt 5.1).

Współistniejące zakażenia HIV-HCV

Zalecaną dawką produktu Pegasys stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 mikrogramów 1 raz w tygodniu podskórnie przez okres 48 tygodni. Dla pacjentów zarażonych wirusem HCV o genotypie 1 oraz masie ciała $<75\text{ kg}$ i $\geq 75\text{ kg}$, dawki rybawiryny powinny wynosić odpowiednio 1000 mg na dobę i 1200 mg na dobę. Pacjenci zarażeni wirusem HCV o genotypie innym niż 1 powinni otrzymywać 800 mg rybawiryny na dobę. Czas terapii krótszy niż 48 tygodni nie jest wystarczająco zbadany.

Przewidywanie odpowiedzi na leczenie i jej braku - u pacjentów wcześniej nieleczonych

Wczesna odpowiedź wirusologiczna po 12. tygodniu leczenia, definiowana jako spadek wirerii o 2 log lub obniżenie się poziomu HCV RNA poniżej progu wykrywalności, okazała się być wartością prognostyczną dla uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (patrz Tabele 2 i 6).

Tabela 2. Wartość prognostyczna odpowiedzi wirusologicznej po 12. tygodniu w przypadku stosowania zalecanego schematu dawkowania produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną

Genotyp	Wynik negatywny			Wynik pozytywny		
	Brak odpowiedzi po 12. tygodniu	Brak trwałej odpowiedzi wirusologicznej	Wartość prognostyczna	Odpowiedź po 12. tygodniu	Trwała odpowiedź wirusologiczna	Wartość prognostyczna
Genotyp 1 (n=569)	102	97	95 % (97/102)	467	271	58 % (271/467)
Genotyp 2 i 3 (n=96)	3	3	100 % (3/3)	93	81	87 % (81/93)

W monoterapii produktem Pegasys negatywna wartość prognostyczna trwałej odpowiedzi wirusologicznej wynosi 98 %.

Podobną negatywną wartość prognostyczną obserwowano u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV leczonych produktem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną (odpowiednio 100 % (130/130) lub 98 % (83/85)). Pozytywną wartość prognostyczną wynoszącą 45 % (50/110) i 70 % (59/84) obserwowano dla genotypu 1 i genotypu 2/3 u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV otrzymujących leczenie skojarzone.

Przewidywanie odpowiedzi na leczenie i jej braku - u pacjentów uprzednio leczonych

U pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii leczonych ponownie przez 48 lub 72 tygodnie, supresja wirusa w 12. tygodniu (niewykrywalny HCV RNA definiowany jako < 50 j.m./ml) okazała się być czynnikiem predykcyjnym trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Prawdopodobieństwo nieosiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 48. lub 72. tygodniu leczenia, jeśli supresji wirusa nie uzyskano w 12. tygodniu, wyniosło odpowiednio 96 % (363 z 380) i 96 % (324 z 339). Prawdopodobieństwo osiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 48. lub 72. tygodniu leczenia, jeśli supresję wirusa uzyskano w 12. tygodniu, wyniosło odpowiednio 35 % (20 z 57) i 57 % (57 z 100).

Modyfikacja dawki w przypadku działań niepożądanych

Zasady ogólne

Jeżeli niezbędne jest zredukowanie dawki leku spowodowane przez średnio nasilone lub ciężkie działania niepożądane (kliniczne i(lub) stwierdzone w badaniach dodatkowych), zazwyczaj wystarczające jest jej początkowe zmniejszenie do 135 mikrogramów na tydzień. Niemniej jednak, w niektórych przypadkach, może być konieczna dalsza redukcja do 90 lub 45 mikrogramów. Ponowne zwiększanie dawki lub powrót do dawki początkowej można rozważyć po zmniejszeniu się stopnia nasilenia działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 oraz 4.8).

Układ krwiotwórczy (patrz także Tabela 3)

Redukcja dawki leku jest zalecana w przypadku zmniejszenia się liczby neutrofilów do wartości < 750/mm³. U chorych z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochnych (ANC) < 500/mm³ należy przerwać leczenie produktem Pegasys do czasu, gdy wartość ANC osiągnie > 1000/mm³. Leczenie można wówczas wznowić w początkowej dawce 90 mikrogramów i monitorować liczbę neutrofilów.

Redukcja dawki do 90 mikrogramów zalecana jest także w przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi do < 50 000/mm³. W przypadku zmniejszenia tej liczby do wartości < 25 000/mm³ zalecane jest przerwanie leczenia.

W razie wystąpienia niedokrwistości w trakcie terapii należy natychmiast postępować według poniższych zasad. Dawkę rybawiryny należy zredukować do 600 miligramów/dobę (200 miligramów rano i 400 miligramów wieczorem), jeśli dojdzie do wystąpienia jednego z następujących objawów niepożądanych: (1) u chorego bez istotnych chorób układu sercowo–naczyniowego nastąpi zmniejszenie stężenia hemoglobiny do wartości < 10 g/dl ale $\geq 8,5$ g/dl lub (2) u chorego ze stabilną chorobą układu sercowo–naczyniowego dojdzie do zmniejszenia stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl w trakcie 4 kolejnych tygodni w dowolnym okresie leczenia. Nie zaleca się powrotu do dawki początkowej rybawiryny. Leczenie rybawiryną powinno zostać całkowicie przerwane, jeśli dojdzie do wystąpienia jednego z następujących objawów niepożądanych: (1) u chorego bez istotnych chorób układu sercowo–naczyniowego nastąpi zmniejszenie stężenia hemoglobiny do wartości $< 8,5$ g/dl; (2) u chorego ze stabilną chorobą układu sercowo–naczyniowego utrzymuje się stężenie hemoglobiny < 12 g/dl pomimo 4 tygodni leczenia dawką zredukowaną. Jeżeli nieprawidłowość ustąpi, można wznowić leczenie rybawiryną w dawce 600 miligramów na dobę; dalsze zwiększanie dawki do 800 miligramów na dobę zależy od indywidualnej decyzji lekarza prowadzącego. Powrót do dawki początkowej nie jest zalecany.

Tabela 3. Dawkowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych (dalsze wskazówki – patrz tekst powyżej).

	Redukcja dawki rybawiryny do 600 mg	Odstawienie rybawiryny	Redukcja dawki produktu Pegasys do 135 lub 90 lub 45 mikrogramów	Odstawienie produktu Pegasys	Przerwanie leczenia skojarzonego
Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC)			$< 750/\text{mm}^3$	$< 500/\text{mm}^3$	
Liczba płytek krwi			$< 50\,000/\text{mm}^3$ $> 25\,000/\text{mm}^3$		$< 25\,000/\text{mm}^3$
Stężenie Hb - bez choroby układu sercowo–naczyniowego	< 10 g/dl i $\geq 8,5$ g/dl	$< 8,5$ g/dl			
Stężenie Hb - stabilna choroba układu sercowo–naczyniowego	spadek o ≥ 2 g/dl w trakcie kolejnych 4 tygodni w dowolnym okresie leczenia	< 12 g/dl pomimo leczenia przez 4 tygodnie zredukowaną dawką			

W przypadku nietolerancji rybawiryny, leczenie produktem Pegasys należy kontynuować w monoterapii.

Czynność wątroby

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C często występują wahania nieprawidłowych wartości wyników badań czynności wątroby. Podobnie jak w przypadku leczenia innymi produktami interferonu alfa, również podczas stosowania produktu Pegasys obserwowano zwiększenie aktywności AlAT powyżej wartości początkowych, także u chorych, u których uzyskiwano odpowiedź wirusologiczną.

W badaniach klinicznych nad przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C u 8 spośród 451 pacjentów leczonych terapią skojarzoną, obserwowano izolowane zwiększenie aktywności AlAT ($\geq 10 \times$ górna granica wartości prawidłowych lub $\geq 2 \times$ wartość początkowa dla chorych z wartością początkową AlAT $\geq 10 \times$ górna granica wartości prawidłowych), które ustąpiło bez redukcji dawek stosowanych leków. Jeżeli jednak obserwowane jest stopniowe zwiększenie lub utrzymujące się w czasie zwiększenie aktywności AlAT, dawkę należy początkowo zredukować do 135 mikrogramów. Jeśli pomimo redukcji dawki nadal postępuje zwiększenie aktywności AlAT lub jeżeli oprócz

zwiększenia aktywności AlAT występuje także zwiększenie stężenia bilirubiny lub objawy niewyrównanej niewydolności wątroby, leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B nierzadko stwierdza się przejściowe zwiększenia aktywności AlAT, czasem do poziomu dziesięciokrotnie przewyższającego górną granicę normy, co może być odzwierciedleniem klirensu immunologicznego. Leczenia nie należy na ogół rozpoczynać, jeżeli aktywność AlAT przekracza 10 razy górną granicę normy. Należy rozważyć kontynuowanie terapii z częstszą kontrolą czynności wątroby w momentach wzrostu aktywności AlAT. W razie obniżenia dawki produktu Pegasys lub przerwania stosowania tego leku leczenie można podjąć na nowo po powrocie prawidłowych wartości omawianego parametru (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy chorych

Chorzy w podeszłym wieku

Stosowanie produktu Pegasys u chorych w podeszłym wieku nie wymaga modyfikacji w stosunku do ogólnie zalecanego dawkowania 180 mikrogramów jeden raz na tydzień (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Tylko ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności są dostępne dla dzieci i młodzieży (6-18 lat) (patrz punkt 5.1). Pegasys jest przeciwwskazany u noworodków i dzieci poniżej 3 lat, ze względu na obecność w preparacie alkoholu benzylowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Chorzy z zaburzeniem czynności nerek

U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczenie zaczynać należy od dawki 135 mikrogramów (patrz punkt 5.2). Niezależnie od dawki początkowej oraz stopnia zaawansowania niewydolności nerek, należy ściśle monitorować stan pacjentów, a w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, odpowiednio zredukować dawkę.

Chorzy z zaburzeniem czynności wątroby

Wykazano bezpieczeństwo i skuteczność produktu Pegasys w przypadku stosowania u chorych z wyrównaną marskością wątroby (grupa A wg klasyfikacji Child-Pugh). Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności produktu Pegasys u chorych z niewyrównaną marskością wątroby (grupa B lub C w klasyfikacji Child-Pugh lub chorzy z krwawieniami z żyłaków przełyku) (patrz punkt 4.3).

Klasyfikacja Child-Pugh dzieli chorych na grupy A, B, C (z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim stopniem nasilenia objawów), co odpowiada wartościom skali punktowej odpowiednio: 5–6, 7–9 i 10–15.

Ocena zmodyfikowana

Oceniany parametr	Stopień zaawansowania	Wartość punktowa
Encefalopatia	Brak	1
	Stopień 1-2	2
	Stopień 3-4*	3
Wodobrzusze	Brak	1
	Niewielkie	2
	Średnio nasilone	3
Bilirubina w surowicy krwi (mg/dl)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
w jednostkach SI = $\mu\text{mol/l}$)	<34	1
	34-51	2
	>51	3
Stężenie albuminy w surowicy krwi (g/dl)	>3,5	1
	3,5-2,8	2
	<2,8	3
INR	<1,7	1
	1,7-2,3	2
	>2,3	3

* stopniowanie według Trey, Burns and Saunders (1966)

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, interferony alfa lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.
- Zapalenie wątroby o etiologii autoimmunologicznej.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub niewyrównana marskość wątroby.
- Noworodki i dzieci poniżej 3 lat, ze względu na obecność w preparacie alkoholu benzylowego (patrz punkt 4.4).
- Wywiad obciążony ciężką chorobą serca, w tym niestabilną lub niedostatecznie kontrolowaną chorobą serca w okresie ostatnich 6 miesięcy (patrz punkt 4.4).
- Rozpoczęcie leczenia produktem Pegasys jest przeciwwskazane u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV i marskością wątroby lub zmianami ≥ 6 w skali Child-Pugh, chyba, że zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej zostało wywołane wyłącznie przez takie leki jak atazanawir i indynawir.
- Leczenie skojarzone produktem Pegasys i telbivudyną (patrz punkt 4.5).

W przypadku planowania terapii skojarzonej produktem Pegasys z rybawiryną, należy zapoznać się również z przeciwwskazaniami do stosowania rybawiryny zamieszczonymi w jej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia psychiczne oraz ośrodkowego układu nerwowego (OUN): U niektórych pacjentów podczas leczenia produktem Pegasys, jak również, nawet po jego zakończeniu (w większości, w ciągu pierwszych sześciu miesięcy obserwacji po zakończeniu leczenia), opisywano występowanie ciężkich objawów ze strony OUN, w szczególności depresji, jak również myśli i prób samobójczych. Ponadto, podczas leczenia interferonami alfa, obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym zachowania agresywne (czasem skierowane wobec innych osób takie jak wyobrażenia o popełnianiu morderstwa), zaburzenia dwubiegunowe, stan maniakałny, splątanie oraz zmiany stanu psychicznego. Pacjenci powinni być poddawani ścisłej obserwacji w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych świadczących o zaburzeniach psychicznych. W przypadku stwierdzenia takich objawów, lekarz prowadzący powinien rozważyć potencjalny stopień ciężkości tych działań niepożądanych leku i ocenić wskazania do zastosowania odpowiednich środków leczniczych. Jeśli objawy psychiczne utrzymują się lub ulegają nasileniu, lub też wystąpią myśli samobójcze, zaleca się przerwanie podawania produktu Pegasys, obserwację pacjenta i zapewnienie mu odpowiedniej pomocy psychiatrycznej.

Pacjenci chorujący obecnie lub w przeszłości na poważne choroby psychiczne: Jeśli leczenie produktem Pegasys u pacjenta chorującego obecnie lub w przeszłości na poważną chorobę psychiczną jest w opinii lekarza niezbędne, można je rozpocząć jedynie pod warunkiem zapewnienia pacjentowi odpowiedniej, zindywidualizowanej diagnostyki i terapii zaburzeń psychicznych.

W przypadku planowania terapii skojarzonej produktem Pegasys z rybawiryną, należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

Wszyscy chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C przed włączeniem do badań klinicznych, mieli wykonaną biopsję, ale w pewnych przypadkach (np. chorzy zakażeni genotypem 2 lub 3) podjęcie leczenia jest możliwe bez potwierdzenia histologicznego. Przed rozpoczęciem leczenia decyzję o wykonaniu biopsji należy podejmować w odniesieniu do aktualnie obowiązujących zaleceń.

U pacjentów z prawidłową aktywnością AlAT progresja włóknienia przebiega wolniej niż u pacjentów z podwyższoną aktywnością AlAT. Dlatego należy przed podjęciem decyzji o leczeniu rozważyć inne kryteria np. genotyp wirusa, wiek pacjenta, obecność pozawątrobowych manifestacji objawów, ryzyko przeniesienia zakażenia itp.

Substancja pomocnicza: Alkohol benzylowy. Pegasys jest przeciwwskazany u niemowląt oraz małych dzieci w wieku do 3 lat ze względu na zawartość alkoholu benzylowego.

Badania laboratoryjne przed rozpoczęciem leczenia oraz w czasie jego prowadzenia

U wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia produktem Pegasys zalecane jest wykonanie standardowego zestawu badań hematologicznych i biochemicznych.

Poniższe wartości mogą być uważane za początkowe dla rozpoczęcia leczenia:

- liczba płytek krwi $\geq 90000/\text{mm}^3$;
- bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$;
- prawidłowo kontrolowana czynność tarczycy (TSH i T4).

Badania hematologiczne należy powtarzać po 2 i 4 tygodniach, a badania biochemiczne – w 4. tygodniu leczenia. Dodatkowe badania należy wykonywać okresowo w trakcie całej terapii.

W badaniach klinicznych stwierdzono, że stosowanie produktu Pegasys wiązało się ze zmniejszeniem zarówno całkowitej liczby leukocytów jak i bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) we krwi obwodowej, zazwyczaj w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia (patrz punkt 4.8). Rzadko obserwowano dalsze zmniejszenie wymienionych parametrów po 8 tygodniach leczenia. Zmniejszenie wartości ANC było odwracalne po redukcji dawki leku lub jego odstawieniu (patrz punkt 4.2), większość pacjentów osiągała wartości mieszczące się w granicach normy w ciągu 8 tygodni, a wszyscy pacjenci po około 16 tygodniach osiąkali wartości sprzed leczenia.

W trakcie leczenia produktem Pegasys obserwowano zmniejszenie liczby płytek krwi; wartości te w okresie obserwacji po leczeniu, powracały do wartości sprzed rozpoczęcia terapii (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach może okazać się konieczna modyfikacja dawki leku (patrz punkt 4.2).

Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny < 10 g/dl) obserwowano z częstością do 15% wśród pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C w badaniach klinicznych dotyczących leczenia skojarzonego produktem Pegasys i rybawiryną. Częstość zależała od czasu trwania terapii i dawki rybawiryny (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia niedokrwistości jest większe w populacji kobiet.

Podobnie jak w przypadku innych interferonów, w razie podawania produktu Pegasys w skojarzeniu z innymi lekami mogącymi hamować czynność szpiku, zachować należy szczególną ostrożność.

Jak podano w literaturze, pancytopenia i hamowanie czynności szpiku występują w ciągu 3 do 7 tygodni po podaniu peginterferonu i rybawiryny jednocześnie z azatiopryną. Ta mielotoksyczność była odwracalna w ciągu 4 do 6 tygodni po zaprzestaniu leczenia przeciwwirusowego HCV z jednocześnie stosowaną azatiopryną i nie powracała po ponownym rozpoczęciu monoterapii którymkolwiek z tych leków (patrz punkt 4.5).

Użycie produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną w przewlekłym zapaleniu wątroby typu C u pacjentów z niepowodzeniem po wcześniejszej terapii nie było wystarczająco zbadane u pacjentów, którzy przerwali poprzednią terapię z powodu działań niepożądanych ze strony układu krwiotwórczego. Lekarz rozważający decyzję o podjęciu leczenia u tych pacjentów powinien brać pod uwagę ryzyko i korzyści płynące z ponownego leczenia.

Układ wewnętrzwydzielniczy

W trakcie podawania interferonów alfa, w tym produktu Pegasys, obserwowano zaburzenia czynności tarczycy lub nasilenie uprzednio istniejących zaburzeń ze strony tego narządu. Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić stężenie TSH i T4. Leczenie produktem Pegasys można rozpocząć lub kontynuować wówczas, gdy możliwe jest utrzymanie stężenia TSH w zakresie wartości prawidłowych stosując odpowiednie leczenie farmakologiczne. W trakcie leczenia należy oznaczać stężenie TSH, w przypadku wystąpienia objawów mogących sugerować zaburzenia czynności tarczycy (patrz punkt 4.8). Tak jak w przypadku innych interferonów, podczas leczenia produktem Pegasys obserwowano przypadki hipoglikemii, hiperglikemii i cukrzycy (patrz punkt 4.8). Pacjenci z powyższymi stanami chorobowymi, które nie są odpowiednio kontrolowane przez leki, nie powinni rozpoczynać monoterapii produktem Pegasys lub skojarzonej terapii produktem Pegasys z rybawiryną. Pacjenci, u których te stany rozwiną się podczas leczenia i nie mogą być kontrolowane lekami, powinni odstawić produkt Pegasys lub przerwać leczenie skojarzone produktem Pegasys z rybawiryną.

Układ sercowo-naczyniowy

W trakcie leczenia interferonem alfa, w tym produktem Pegasys, mogą wystąpić: nadciśnienie tętnicze, arytmie pochodzenia nadkomorowego, zastoinowa niewydolność serca, ból w klatce piersiowej i zawał serca. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia u chorych z rozpoznaną wcześniej chorobą serca wykonać badanie elektrokardiograficzne. Należy czasowo lub całkowicie zaprzestać leczenia w przypadku pogorszenia się czynności układu krążenia. Wskazaniem do zmniejszenia dawki rybawiryny lub zaprzestania jej podawania chorym ze współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, może być także wystąpienie niedokrwistości (patrz punkt 4.2).

Czynność wątroby

Leczenie przerwać należy u chorych, u których w trakcie terapii dojdzie do dekompensacji czynności wątroby. W trakcie leczenia produktem Pegasys, podobnie jak w przypadku innych produktów interferonu alfa, obserwuje się zwiększenie aktywności ALAT powyżej wartości początkowej, również u chorych z odpowiedzią wirusologiczną. Leczenie należy przerwać, jeżeli zwiększenie aktywności ALAT ma charakter postępujący i klinicznie istotny pomimo redukcji dawki lub jeśli towarzyszy mu zwiększenie stężenia bilirubiny bezpośredniej (patrz punkt 4.2 i 4.8).

W przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B, w odróżnieniu od przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, nierzadko dochodzi do zaostrzenia przebiegu choroby w trakcie leczenia, charakteryzującego się przejściowym i potencjalnie istotnym wzrostem aktywności ALAT w surowicy. W badaniach klinicznych nad stosowaniem produktu Pegasys u osób zakażonych wirusem HBV znacznym zwiększeniu aktywności transaminaz towarzyszyły łagodne zmiany innych wskaźników czynności wątroby ale bez oznak dekompensacji tej czynności. W około połowie przypadków podwyższenia aktywności transaminaz do poziomu dziesięciokrotnie przewyższającego górną granicę normy zredukowano dawkę produktu Pegasys lub odstawiono lek do chwili normalizacji omawianego parametru, podczas gdy u pozostałych pacjentów leczenie kontynuowano bez zmian. We wszystkich przypadkach zalecano częstsze kontrole czynności wątroby.

Nadwrażliwość na lek

W trakcie leczenia interferonem alfa rzadko obserwowano poważne, ostre reakcje nadwrażliwości (jak np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksja). W przypadku wystąpienia takich reakcji leczenie należy przerwać i natychmiast wdrożyć odpowiednie postępowanie. Przerwanie terapii nie wymaga przemieszczania wysypki skórnej.

Choroby autoimmunologiczne

U chorych otrzymujących produkty interferonu alfa obserwowano powstawanie antyprzeciwciał i zaburzeń autoimmunologicznych. Chorzy z predyspozycją do rozwoju zaburzeń autoimmunologicznych mogą należeć do grupy podwyższonego ryzyka. Chorzy z objawami charakterystycznymi dla zaburzeń autoimmunologicznych powinni zostać poddani dokładnej ocenie; w tej grupie chorych rozważyć należy powtórnie korzyści i ryzyko kontynuacji terapii interferonem (patrz również *Układ wewnętrzny* 4.4. i 4.8).

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem były zgłaszane przypadki zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Ten zespół jest ziarniniakową chorobą o podłożu zapalnym dotyczącą oczu, narządu słuchu, opon i skóry. W przypadku podejrzenia zespołu VKH należy przerwać leczenie przeciwwirusowe i rozważyć terapię kortykosteroidami (patrz punkt 4.8).

Gorączka/infekcje

Chociaż gorączka może być związana z zespołem objawów grypopodobnych często zgłaszanym w przebiegu leczenia interferonem, należy wykluczyć inne przyczyny utrzymywania się gorączki, w szczególności ciężkie infekcje (bakteryjne, wirusowe, grzybicze), zwłaszcza u chorych z neutropenią. Podczas leczenia alfa-interferonami, w tym produktem Pegasys, donoszono o ciężkich infekcjach (bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych) i posocznicy. W takim przypadku należy natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie zakażenia i rozważyć zakończenie terapii.

Zmiany w narządzie wzroku

Podobnie jak w przypadku leczenia innymi interferonami, również podczas leczenia produktem Pegasys donoszono w rzadkich przypadkach o retinopatii, w tym o krwotokach do siatkówki, „kłębków waty”, obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, neuropatii nerwu wzrokowego oraz niedrożności tętnicy lub żyły siatkówki, które mogą doprowadzić do utraty wzroku. Przed rozpoczęciem leczenia wszyscy chorzy powinni mieć wykonane badanie okulistyczne. Każdy chory zgłaszający osłabienie lub utratę wzroku musi mieć przeprowadzone właściwe i pełne badanie okulistyczne. W trakcie terapii produktem Pegasys chorzy ze stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami wzroku (np. chorzy z retinopatią cukrzycową lub nadciśnieniową), powinni mieć wykonywane okresowo badanie okulistyczne. Leczenie produktem Pegasys powinno zostać przerwane w przypadkach nasilenia się lub wystąpienia nowych zaburzeń wzroku.

Zmiany w płucach

Podobnie jak w przypadku leczenia innymi produktami interferonu alfa, również podczas leczenia produktem Pegasys obserwowano objawy płucne, takie jak duszność, nacieki w tkance płucnej, zapalenie płuc i śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych. Leczenie należy przerwać w przypadku utrzymujących się nacieków w tkance płucnej, nacieków o niejasnym pochodzeniu lub zaburzonej czynności płuc.

Zmiany skórne

Leczenie interferonami alfa może wiązać się z zaostrzeniem przebiegu lub ujawnieniem się łuszczycy lub sarkoidozy. U chorych z łuszczycą Pegasys stosować należy ostrożnie; w przypadku wystąpienia lub nasilenia się objawów łuszczycy rozważyć należy przerwanie terapii.

Przeszczep narządów

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Pegasys z rybawiryną u pacjentów z przeszczepioną wątrobą i innymi narządami. Podczas leczenia produktem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną zgłaszano odrzucenia przeszczepów wątroby i nerek.

Współistnienie zakażenia HCV i HIV

Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego leków przeciwwirusowych, które są stosowane jednocześnie z interferonem i/lub rybawiryną, w szczególności z działaniami niepożądanymi i objawami toksyczności dla każdego produktu i ewentualną możliwością nasilenia toksyczności ze strony produktu Pegasys stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z rybawiryną. W badaniu NR 15961, u pacjentów stosujących jednocześnie stawudynę i interferon z lub bez rybawiryny, częstość występowania zapalenia trzustki i/lub kwasicy mleczanowej wynosiła 3 % (12/398).

U chorych ze współistniejącym zakażeniem HIV, u których stosuje się intensywne leczenie antyretrowirusowe (HAART - Highly Active Anti-Retroviral Therapy), może wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej. Dlatego też w tej grupie chorych, w przypadku wprowadzania terapii produktem Pegasys i rybawiryną, należy zachować szczególną ostrożność (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla rybawiryny).

Chorzy z zakażeniem HIV i zaawansowaną marskością wątroby, u których stosuje się jednocześnie HAART oraz rybawirynę w skojarzeniu z interferonem, w tym z produktem Pegasys, mają także zwiększone ryzyko rozwoju niewyrównanej niewydolności wątroby i zgonu. Wartości wyjściowe u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem, które mogą być związane z dekompensacją czynności wątroby obejmują: podwyższony poziom bilirubiny, obniżone stężenie hemoglobiny, zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej lub zmniejszenie liczby płytek krwi oraz leczenie dydanozyną (ddI).

Jednoczesne podawanie rybawiryny i zydowudyny nie jest zalecane ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju niedokrwistości (patrz punkt 4.5).

Podczas leczenia, u pacjentów, u których występuje zakażenie HIV i HCV, należy prowadzić ścisłą obserwację objawów podmiotowych i przedmiotowych dekompensacji czynności wątroby (w tym obrzęków, encefalopatii, krwawienia z żyłaków przełyku, zaburzeń czynności syntetyzujących wątroby; np. skala Child-Pugh oceniana na 7 lub więcej). Na ocenę w skali Child-Pugh mogą wpływać czynniki związane z leczeniem (hiperbilirubinemia pośrednia, zmniejszenie stężenia albumin) oraz niekoniecznie związane z dekompensacją czynności wątroby. Leczenie produktem Pegasys należy natychmiast przerwać u pacjentów z dekompensacją czynności wątroby.

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z liczbą limfocytów CD4 poniżej 200 komórek/ μ l. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku leczenia pacjentów z małą liczbą limfocytów CD4.

Zaburzenia zębów i okolicy zębów

U pacjentów otrzymujących produkt Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i okolicy zębów, które mogą prowadzić do wypadania zębów. Ponadto występująca suchość błony śluzowej jamy ustnej może mieć szkodliwy wpływ na zęby oraz błonę śluzową jamy ustnej podczas długotrwałego skojarzonego leczenia produktem Pegasys oraz rybawiryną. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy dziennie i regularnie kontrolować stan uzębienia u dentysty. Ponadto, u niektórych pacjentów mogą występować wymioty. W przypadku wystąpienia takiej reakcji należy poradzić pacjentom, aby dokładnie płukali jamę ustną po wymiotowaniu.

Zastosowanie peginterferonu jako długookresowej monoterapii podtrzymującej (niezarejestrowane zastosowanie)

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu (HALT-C) przeprowadzonym w USA na grupie pacjentów z HCV nieodpowiadających na leczenie i z różnym stopniem zwłóknienia wątroby, w czasie 3,5-letniej terapii produktem Pegasys w dawce 90 mikrogramów podawanym raz na tydzień w monoterapii nie obserwowano istotnego zmniejszenia odsetka zwłóknień lub związanych z tym klinicznie istotnych wydarzeń.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji z innymi lekami zostały przeprowadzone tylko u osób dorosłych

U zdrowych mężczyzn stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów 1 raz w tygodniu przez 4 tygodnie nie powodowało jakiegokolwiek wpływu na właściwości farmakokinetyczne mefenytoiny, dapsonu, debryzochiny i tolbutamidu, co sugeruje, że Pegasys w warunkach *in vivo* nie wpływa na czynność izoenzymów 3A4, 2C9, 2C19 i 2D6 cytochromu P 450.

W tym samym badaniu obserwowano zwiększenie o 25 % wartości AUC dla teofiliny, będącej wskaźnikiem aktywności izoenzymu 1A2 cytochromu P450, co wykazuje, że Pegasys jest inhibitorem właśnie tego izoenzymu. U chorych otrzymujących jednocześnie Pegasys i teofilinę należy monitorować stężenie teofiliny w surowicy krwi i odpowiednio modyfikować jej dawkę. Interakcje pomiędzy teofiliną i produktem Pegasys przejawiać się mogą najsilniej po upływie ponad 4 tygodni leczenia.

Pacjenci zakażeni wyłącznie wirusem HCV i pacjenci zakażeni wyłącznie wirusem HBV

W badaniu farmakokinetycznym u 24 pacjentów zakażonych HCV, którzy otrzymywali jednocześnie leczenie podtrzymujące metadonem (mediana dawki 95 mg; od 30 mg do 150 mg) oraz produkt Pegasys podskórnym w dawce 180 mcg jeden raz w tygodniu przez 4 tygodnie, średnie stężenia metadonu były od 10 do 15 % wyższe w porównaniu z wartością na początku leczenia. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane, niemniej jednak pacjenci powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia objawów toksyczności metadonu. Szczególnie u pacjentów otrzymujących wysokie dawki metadonu należy rozważyć ryzyko wydłużenia odstępu QTc.

Rybawiryna, hamując aktywność dehydrogenazy monofosforanu inozyny, może wpływać na metabolizm azatiopryny, prawdopodobnie prowadząc do nagromadzenia monofosforanu 6-metylotioinozyny (6-MTIMP), który wiąże się z wystąpieniem mielotoksyczności u pacjentów leczonych azatiopryną. Należy unikać stosowania peginterferonu alfa-2a i rybawiryny jednocześnie z azatiopryną. W przypadkach, gdzie korzyści z podawania rybawiryny jednocześnie z azatiopryną uzasadniają potencjalne ryzyko, zaleca się ścisłą hematologiczną kontrolę podczas jednoczesnego stosowania azatiopryny, aby rozpoznać objawy mielotoksyczności, kiedy będzie konieczne zakończenie leczenia tymi lekami (patrz punkt 4.4).

Wyniki analizy parametrów farmakokinetycznych oznaczanych w trakcie głównych badań III fazy nie wykazały interakcji pomiędzy produktem Pegasys i lamiwudyną u pacjentów zakażonych wirusem HBV oraz produktem Pegasys i rybawiryną u pacjentów zakażonych wirusem HCV.

W badaniu klinicznym dotyczącym terapii skojarzonej telbiwudyną w dawce 600 mg na dobę z pegylowanym interferonem alfa-2a w dawce 180 mikrogramów, podawanym w leczeniu HBV podskórnym raz na tydzień, wykazano, iż ta skojarzona terapia związana jest ze zwiększonym ryzykiem powstania neuropatii obwodowej. Mechanizm tych zjawisk nie jest znany; zatem leczenie skojarzone telbiwudyny z innymi interferonami (pegylowanymi lub klasycznymi) może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem. Ponadto korzyści z terapii skojarzonej telbiwudyny z interferonem alfa (pegylowanym lub klasycznym) obecnie nie są ustalone. Zatem, leczenie skojarzone produktem Pegasys z telbiwudyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

U 47 pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, którzy ukończyli trwające 12 tygodni badanie farmakokinetyczne mające na celu ocenę wpływu rybawiryny na procesy fosforyzacji wewnątrzkomórkowej niektórych nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (lamiwudyny i zydowudyny lub stawudyny) nie obserwowano oznak interakcji międzylekowych. Aczkolwiek, z powodu dużej różnorodności, przedział ufności był szeroki. Jednoczesne podawanie nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTIs), nie wydaje się wpływać na ekspozycję osoczną rybawiryny.

Jednoczesne podawanie rybawiryny i dydanozyny nie jest zalecane. Podczas jednoczesnego podawania rybawiryny i dydanozyny w warunkach *in vitro*, zwiększa się ekspozycja na dydanozynę lub jej aktywny metabolit (5-trójfosforan dideoksyadenozyne). Donoszono o przypadkach niewydolności wątroby zakończonych zgonem, jak również obwodowej neuropatii, zapaleniu trzustki i objawowej kwasicy mleczanowej podczas stosowania rybawiryny.

Podczas stosowania zydowudyny jako części schematu leczenia stosowanego w terapii HIV, zgłaszano nasilenie niedokrwistości spowodowanej stosowaniem rybawiryny, pomimo że dokładny mechanizm pozostaje do wyjaśnienia. Równoczesne stosowanie rybawiryny i zydowudyny nie jest zalecane z powodu zwiększonego ryzyka niedokrwistości (patrz punkt 4.4). Wskazana jest rozważa w przypadku zastępowania zydowudyny w schemacie ART, jeśli już został ustalony. Jest to szczególnie ważne u pacjentów z niedokrwistością, wywołaną przez stosowanie zydowudyny, w wywiadzie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak jest odpowiednich danych klinicznych dotyczących stosowania peginterferonu alfa-2a u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone z interferonem alfa-2a na zwierzętach nie wykazały jego toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3), lecz potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Produkt Pegasys można stosować w ciąży tylko wtedy, kiedy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Nie wiadomo, czy składniki produktu leczniczego przenikają do mleka kobiecego. Ze względu na możliwe potencjalnie wystąpić reakcje niepożądane u dzieci karmionych piersią, przed rozpoczęciem leczenia należy zaprzestać karmienia piersią.

Stosowanie z rybawiryną

Wykazano istotne działanie teratogenne i (lub) embriotoksyczne u zwierząt poddanych działaniu rybawiryny. Rybawiryna jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży. W celu uniknięcia ciąży u kobiet lub partnerek mężczyzn leczonych produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną, należy podjąć wszelkie środki ostrożności. Pacjentki mogące potencjalnie zajść w ciążę muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci lub ich partnerki muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pegasys wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Chorzy, u których wystąpią zawroty głowy, dezorientacja, senność lub zmęczenie muszą być ostrzeżeni, że nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenie z badań klinicznych

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Częstość i nasilenie najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych w przypadku produktu Pegasys jest podobna do występujących w przypadku interferonu alfa-2a (patrz Tabela 4). Najczęściej zgłaszane objawy niepożądane związane z produktem Pegasys 180 mikrogramów miały w większości przypadków nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie wymagały modyfikacji dawki lub przerwania terapii.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

W badaniach klinicznych obejmujących 48 tygodni leczenia i 24 tygodnie obserwacji parametry bezpieczeństwa stosowania produktu Pegasys u osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B były podobne do stwierdzanych u osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Z wyjątkiem gorączki, częstość występowania większości zgłaszanych reakcji niepożądanych była zauważalnie mniejsza u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B leczonych produktem Pegasys w monoterapii w porównaniu do pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych produktem Pegasys w monoterapii (patrz Tabela 4). Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 88 % chorych leczonych produktem Pegasys wobec 53 % pacjentów w grupie porównawczej leczonej lamiwudyną, przy czym ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły w trakcie badań u 6 % osób leczonych produktem Pegasys i 4 % osób leczonych lamiwudyną. Zdarzenia niepożądane lub nieprawidłowe wartości wyników laboratoryjnych doprowadziły do przerwania leczenia u 5 % pacjentów leczonych produktem Pegasys, podczas gdy mniej niż 1 % wycofało się z leczenia lamiwudyną ze względów bezpieczeństwa. Częstość wycofania się z próby pacjentów z marskością wątroby była podobna do stwierdzanej w populacji ogólnej w każdej z leczonych grup.

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C u pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie

Ogólnie profil bezpieczeństwa dla produktu Pegasys w terapii skojarzonej z rybawiryną u pacjentów nieodpowiadających na leczenie był podobny do profilu u pacjentów wcześniej nieleczonych. W badaniach klinicznych u pacjentów nieodpowiadających na leczenie pegylowanym interferonem alfa 2b z rybawiryną, w których ekspozycja pacjentów na leczenie trwała 48 lub 72 tygodnie, częstość przerwania terapii z powodu działań niepożądanych lub nieprawidłowości laboratoryjnych w czasie leczenia produktem Pegasys i rybawiryną wyniosła odpowiednio 6 % i 7 %, w ramieniu otrzymującym 48 tygodniowe leczenie, oraz 12 % i 13 % w ramieniu z 72 tygodniowym leczeniem. Podobnie u pacjentów z marskością lub w stadium przed marskością częstość przerwania w trakcie leczenia produktem Pegasys z rybawiryną była wyższa w ramionach z leczeniem trwającym 72 tygodnie (13 % i 15 %) niż w trakcie leczenia trwającego 48 tygodni (6 % i 6 %). Pacjenci, którzy przerwali wcześniejszą terapię pegylowanym interferonem alfa 2b z rybawiryną z powodu toksycznego wpływu na układ krwiotwórczy byli wyłączeni z rekrutacji do badania.

W innym badaniu klinicznym, u pacjentów nieodpowiadających na leczenie z zaawansowanym włóknieniem lub marskością (wskaźnik Ishak od 3 do 6) i wyjściową liczbą płytek krwi o wartości $50\,000/\text{mm}^3$ byli leczeni przez 48 tygodni. Nieprawidłowości hematologicznych badań laboratoryjnych obserwowane podczas pierwszych 20 tygodni obejmowały niedokrwistość (26 % pacjentów z poziomem hemoglobiny $<10\text{ g/dl}$), neutropenię (30 % pacjentów z liczbą neutrofilów $<750/\text{mm}^3$) i trombocytopenię (13 % z liczbą płytek $<50\,000/\text{mm}^3$) (patrz punkt 4.4).

Współistniejące zakażenie HIV-HCV

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, profil kliniczny działań niepożądanych produktu Pegasys stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną był podobny do obserwowanego u pacjentów z monoinfekcją HCV. U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, u których stosuje się leczenie skojarzone produktem Pegasys i rybawiryną, zgłaszano

następujące działania niepożądane występujące z częstością $\geq 1\%$ i 2% : zwiększenie stężenia kwasu mlekowego/kwasica mleczanowa, grypa, zapalenie płuc, chwiejność emocjonalna, apatia, szum uszny, ból krtaniowo-gardłowy, zapalenie czerwieni warg, nabyta lipodystrofia i chromaturia. Leczenie produktem Pegasys było związane ze zmniejszeniem całkowitej liczby limfocytów CD4+ w okresie pierwszych 4 tygodni bez zmniejszenia odsetka limfocytów CD4+. Efekt ten był odwracalny i ustępował po redukcji dawki lub zaprzestaniu terapii. Stosowanie produktu Pegasys nie miało negatywnego wpływu na wartości kontrolne HIV RNA podczas leczenia lub w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia. Ograniczone dane są dostępne u pacjentów z liczbą limfocytów CD4+ < 200 μ l.

Tabela 4 stanowi podsumowanie działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C produktem Pegasys w monoterapii oraz podczas leczenia skojarzonego produktem Pegasys z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Tabela 4. Objawy niepożądane zgłaszane podczas monoterapii produktem Pegasys osób zakażonych wirusem HBV lub HCV lub terapii skojarzonej z rybawiryną pacjentów zakażonych wirusem HCV w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Układ, narząd	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, zakażenia o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej	zapalenie płuc, zakażenie skóry	zapalenie wsierdza, zapalenie ucha zewnętrznego,		posocznica
Nowotwory łagodne i złośliwe			nowotwór wątroby			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		małopłytkowość, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych		pancytopenia	niedokrwistość aplastyczna	wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego
Zaburzenia układu immunologicznego			sarkoidoza, zapalenie tarczycy	anafilaksja, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów	samoistna lub zakrzepowa płamica małopłytkowa	odrzućenie przeszczepu wątroby i nerek, choroba Vogt-Koyanagi-Harada
Zaburzenia endokrynologiczne		niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy	cukrzyca	cukrzycowa kwasica ketonowa		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	anoreksja		odwodnienie			

Układ, narząd	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	depresja*, niepokój, bezsenność*	zaburzenia emocjonalne, zmiany nastroju, agresja, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego	myśli samobójcze, omamy	samobójstwa, zaburzenia psychotyczne		stan maniakalny, zaburzenia dwubiegowe, myśli mordercze
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty*, zaburzenia koncentracji	zaburzenia pamięci, omdlenia, osłabienie, migrena, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenie, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność	neuropatia obwodowa	śpiączka drgawki, porażenie nerwu twarzowego		niedokrwienie mózgu
Zaburzenia oka		niewyraźne widzenie, ból oczu, zapalenie oczu, zeskórnienie spojówek	krwotok do siatkówki	neuropatia nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zaburzenia naczyniowe siatkówki, retinopatia, owrzodzenie rogówki	utrata widzenia	surowicze odwarstwienie siatkówki
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy, ból uszu	utrata słuchu			
Zaburzenia serca		tachykardia, kołatanie serca, obrzęki obwodowe		zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, dławica, częstoskurcz nadkomorowy, zaburzenia rytmu, migotanie przedsionków, zapalenie osierdzia, kardiomiopatia		
Zaburzenia naczyniowe		nagłe zaczerwienienie	nadciśnienie	krwotok mózgowy, zapalenie naczyń		obwodowe niedokrwienie

Układ, narząd	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, kaszel	duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosogardzieli, przekrwienie zatok, przekrwienie śluzówki nosa, nieżyt nosa, ból gardła	sapanie	śródmiażdżowe zapalenie płuc z zejściem śmiertelnym, zator tętnicy płucnej		
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka*, nudności*, ból brzucha*	wymioty, niestrawność, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, suchość błony śluzowej jamy ustnej	krwawienia z przewodu pokarmowego	wrząd trawienny, zapalenie trzustki		niedokrwie- nne zapalenie jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zaburzenia czynności wątroby	niewydolność wątroby, zapalenie dróg żółciowych, stłuszczenie wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry	wysypka, wzmoczone pocenie się, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty			toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevens- Johnsona, obrzęk naczyniorucho- wy, rumień wielopostacio- wy	
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni, bóle stawów	ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo- szkieletowe, skurcze mięśniowe		zapalenie mięśni		rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				niewydolność nerek		

Układ, narząd	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		impotencja				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze*, ból*, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia*, drażliwość*	ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie				
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała				
Urazy i zatrucia				przedawkowanie leku		

* Te reakcje niepożądane występowały często (≥ 1/100 do < 1/10) u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B leczonych produktem Pegasys w monoterapii.

Wyniki badań laboratoryjnych

Leczenie produktem Pegasys wiązało się z odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych. Obserwowano zwiększenie aktywności AlAT, podwyższenie stężenia bilirubiny, zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemię, hipokalcemię, hipofosfatemię), hiperglikemię, hipoglikemię i zwiększenie stężenia trójglicerydów (patrz punkt 4.4). Do 2 % chorych leczonych produktem Pegasys, zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej z rybawiryną, wymagało modyfikacji dawki lub odstawienia leku z powodu zwiększenia aktywności AlAT.

Leczenie produktem Pegasys było związane ze zmniejszeniem wartości parametrów hematologicznych (leukopenia, neutropenia, limfopenia, trombocytopenia i zmniejszenie stężenia hemoglobiny), które zazwyczaj ulegały poprawie po modyfikacji dawki i powracały do wartości sprzed leczenia po 4–8 tygodniach po zakończeniu terapii (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Umiarkowana (ANC w zakresie $0,749 - 0,5 \times 10^9/l$) oraz ciężka (ANC: $< 0,5 \times 10^9/l$) neutropenia wystąpiły odpowiednio u 24 % (216/887) i 5 % (41/887) chorych, u których stosowano 48-tygodniowe leczenie skojarzone produktem Pegasys (180 mikrogramów) z rybawiryną (1000 lub 1200 miligramów).

Przeciwciała przeciwinterferonowe

Do wytworzenia neutralizujących przeciwciał przeciwinterferonowych dochodziło u 1–5 % chorych leczonych produktem Pegasys. Podobnie jak w przypadku innych interferonów, większą częstość występowania tego powikłania obserwowano u osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Jednak nie stwierdzono korelacji pomiędzy obecnością przeciwciał i brakiem reakcji na leczenie w żadnej z omawianych chorób.

Czynność tarczycy

Leczenie produktem Pegasys wiązało się z klinicznie istotnymi odchyleniami w wynikach badań czynności tarczycy, co wymagało podjęcia odpowiedniego leczenia (patrz punkt 4.4). Częstość występowania tych zaburzeń wyniosła 4,9 % w grupie chorych, u których stosowano leczenie skojarzone produktem Pegasys i rybawiryną (badanie NV15801) i była podobna do obserwowanej w przypadku leczenia innymi interferonami.

Wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

Chociaż objawy hematologiczne, takie jak neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość występowały częściej u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, większość z nich można było opanować poprzez modyfikację dawkowania lub stosowanie czynników wzrostowych, rzadko trzeba było przedwcześnie zakończyć leczenie. Obserwowano zmniejszenie ANC poniżej 500 kom/mm^3 u 13 % pacjentów otrzymujących produkt Pegasys w monoterapii oraz u 11 % otrzymujących leczenie skojarzone z rybawiryną. Zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej $50\,000/\text{mm}^3$ obserwowano u 10 % pacjentów otrzymujących produkt Pegasys w monoterapii oraz 8 % otrzymujących leczenie skojarzone z rybawiryną. Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny $< 10 \text{ g/dl}$) obserwowano u, odpowiednio, 7 i 14 % pacjentów

4.9 Przedawkowanie

Podczas leczenia produktem Pegasys opisano przypadki przedawkowania leku po podaniu dwóch dawek przez dwa kolejne dni (zamiast po przerwie tygodniowej) oraz podawania dawek codziennie przez tydzień (łącznie dawki 1260 mikrogramów w ciągu tygodnia). U żadnego chorego, u którego doszło do przedawkowania leku, nie wystąpiły nieoczekiwane, poważne lub uniemożliwiające dalsze leczenie zdarzenia niepożądane. Dawki do 540 mikrogramów na tydzień podawano w próbach klinicznych leczenia raka nerki, a dawki do 630 mikrogramów na tydzień – w przewlekłych białaczkach szpikowych. Obserwowanymi objawami toksyczności ograniczającymi dawkowanie były: zmęczenie, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, neutropenia i małopłytkowość – objawy charakterystyczne dla terapii interferonem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek immunostymulujący/cytokina, kod ATC: L03A B11

Pegylowana postać interferonu alfa-2a (Pegasys) powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksyglikolu polietylenowego). Produkt Pegasys wykazuje w warunkach *in vitro* działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a.

Interferon alfa-2a jest sprzężony z bis-monometoksyglikolem polietylenowym w sposób polegający na kowalencyjnym podstawieniu jednego mola polimeru/mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 60 000, z czego cząsteczka białkowa stanowi w przybliżeniu 20 000.

U chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C odpowiadających na leczenie produktem Pegasys w dawce 180 mikrogramów do zmniejszenia miana HCV RNA dochodzi w dwóch fazach. W fazie pierwszej miano to zmniejsza się w ciągu 24 do 36 godzin od podania pierwszej dawki produktu Pegasys. W drugiej fazie (w kolejnych 4 do 16 tygodniach) do zmniejszenia miana dochodzi u tych chorych, którzy ostatecznie osiągają trwałą odpowiedź wirusologiczną. Rybawiryna w leczeniu skojarzonym z pegylowanym interferonem alfa-2a lub interferonem alfa nie wywiera znaczącego wpływu na kinetykę wirusa w ciągu pierwszych 4-6 tygodni.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:

Wyniki badań klinicznych

Do wszystkich badań klinicznych kwalifikowano pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, u których występowała aktywna replikacja wirusowa stwierdzana na podstawie obecności DNA HBV, podwyższonej aktywności ALAT oraz wyniku biopsji wątroby wskazującego na przewlekłe zapalenie tego narządu. Do badania WV16240 kwalifikowano pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg, natomiast do badania WV16241 – pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg i dodatnim wynikiem oznaczenia przeciwciała anti-HBe. W obu badaniach leczenie było prowadzone przez 48 tygodni, po czym następował 24-tygodniowy okres obserwacji bez leczenia. W obu badaniach porównywano produkt Pegasys w skojarzeniu z

placebo z produktem Pegasys w skojarzeniu z lamiwudyną oraz z lamiwudyną w monoterapii. Do tych badań klinicznych nie włączano chorych ze współwystępującym zakażeniem wirusami HBV/ HIV.

Odsetki odpowiedzi pod koniec okresu obserwacji obu badań przedstawiono w tabeli 5. W badaniu WV 16240 pierwotnym punktem końcowym oceny skuteczności była serokonwersja HBeAg i HBV-DNA poniżej 10^5 kopii/ml. W badaniu WV 16241 pierwotnym punktem końcowym oceny skuteczności była normalizacja aktywności AlAT i HBV-DNA poniżej 2×10^4 kopii/ml. DNA HBV oznaczano przy użyciu testu COBAS AMPLICOR HBV MONITOR (granica wykrywalności: 200 kopii/ml).

Ogółem, u 283 pacjentów ze 1351 (21 %) występowało zaawansowane włóknienie lub marskość, u 85 ze 1351 (6 %) – marskość. Nie wykazano różnic w odpowiedzi pomiędzy tą grupą a pacjentami bez zaawansowanego włóknienia lub marskości.

Tabela 5: Odpowiedź serologiczna, wirusologiczna i biochemiczna u chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B

Parametr odpowiedzi	Z obecnością antygenu HBeAg Badanie WV16240			Bez antygenu HBeAg/z obecnością przeciwciała anti-HBe Badanie WV16241		
	Pegasys 180 µg i placebo (N=271)	Pegasys 180 µg i lamiwudyna 100 mg (N=271)	Lamiwudyna 100 mg (N=272)	Pegasys 180 µg i placebo (N=177)	Pegasys 180 µg i lamiwudyna 100 mg (N=179)	Lamiwudyna 100 mg (N=181)
Serokonwersja HBeAg	32 % [#]	27 %	19 %	N/A	N/A	N/A
Odpowiedź ze strony HBV DNA*	32 % [#]	34 %	22 %	43 % [#]	44 %	29 %
Normalizacja AlAT	41 % [#]	39 %	28 %	59 % [#]	60 %	44 %
Serokonwersja HBsAg	3 % [#]	3 %	0 %	3 %	2 %	0 %

* U pacjentów z obecnością antygenu HBeAg: HBV DNA $< 10^5$ kopii/ml

U pacjentów bez antygenu HBeAg / z obecnością przeciwciała anti-HBe: HBV DNA $< 2 \times 10^4$ kopii/ml

[#] wartość p (w porównaniu do lamiwudyny) $\leq 0,01$ (stratifikowany test Cochran-Mantel-Haenszela)

Odpowiedź histologiczna była podobna w trzech grupach leczonych w każdym z badań, jednak u pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią po 24 tygodniach od zakończenia leczenia istniało istotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia również poprawy wyników badań histologicznych.

Wszyscy pacjenci, którzy zakończyli fazę III badania zakwalifikowali się do długoterminowego badania obserwacyjnego (WV 16866). Wśród pacjentów z badania WV 16240, którzy otrzymywali Pegasys w monoterapii i weszli do długoterminowego badania obserwacyjnego, odsetek trwałej serokonwersji HBeAg ocenianej po 12 miesiącach po zakończeniu leczenia wyniósł 48 % (73/153). U pacjentów, którzy otrzymywali Pegasys w monoterapii w badaniu WV 16241, odsetek odpowiedzi HBV-DNA i normalizacji aktywności AlAT ocenianych 12 miesięcy po zakończeniu leczenia wyniósł odpowiednio 42 % (41/97) i 59 % (58/99).

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Przewidywanie reakcji na leczenie

Patrz punkt 4.2, Tabela 2.

Zależność efektu terapeutycznego od dawki w monoterapii

W bezpośrednim porównaniu z dawką 90 mikrogramów dawka 180 mikrogramów charakteryzowała się z lepszą trwałą odpowiedzią wirusologiczną u chorych z marskością wątroby. U chorych bez marskości wątroby bardzo podobne efekty terapeutyczne obserwowano zarówno w przypadku zastosowania dawki 135 jak i 180 mikrogramów.

Badania kliniczne u pacjentów wcześniej nieleczonych

Do wszystkich badań klinicznych włączano chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, wcześniej nieleczonych, z potwierdzonym mianem HCV RNA w surowicy krwi, zwiększoną aktywnością AlAT (z wyjątkiem badania NR 16071) i potwierdzonym w badaniu biopsyjnym wątroby przewlekłym zapaleniem wątroby. Około 80 % chorych z marskością i około 20 % pacjentów z dokonującą się marskością zostało włączonych do badania NV15495. Tylko pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV zostali włączeni do badania NR 15961 (patrz tabela 14). Pacjenci ci byli w fazie stabilnej zakażenia HIV i ze średnią liczbą limfocytów CD4 wynoszącą około 500 komórek/ μ l.

Schematy dawkowania, czas trwania terapii i wyniki badań u pacjentów z monoinfekcją HCV, jak i współistniejącym zakażeniem HIV-HCV przedstawiono w tabelach 6, 7, 8 i 14. Odpowiedź wirusologiczna została zdefiniowana jako niewykrywalna wartość HCV RNA mierzona testem COBAS AMPLICOR™ HCV Test, wersja 2.0 (limit wykrywalności 100 kopii/ml, co odpowiada 50 międzynarodowym jednostkom/ml), a trwała odpowiedź wirusologiczna – jako negatywny wynik HCV RNA ok. 6 miesięcy po zakończeniu terapii.

Tabela 6. Odpowiedź wirusologiczna u pacjentów zakażonych wirusem HCV

	Pegasys w monoterapii		Pegasys w monoterapii		Pegasys w terapii skojarzonej		
	pacjenci bez marskości i z marskością		pacjenci z marskością		pacjenci bez marskości i z marskością		
	Badanie NV15496 + NV15497 + NV15801		Badanie NV15495		Badanie NV15942	Badanie NV 15801	
	Pegasys 180 μ g (N=701) 48 tyg.	Interferon alfa-2a 6 mln j.m./3 mln j.m. i 3 mln j.m. (N=478) 48 tyg.	Pegasys 180 μ g (N=87) 48 tyg.	Interferon alfa-2a 3 mln j.m. (N=88) 48 tyg.	Pegasys 180 μ g i rybawiryna 1000/1200 mg (N=436) 48 tyg.	Pegasys 180 μ g i rybawiryna 1000/1200 mg (N=453) 48 tyg.	Interferon alfa-2b 3 mln j.m. i rybawiryna 1000/1200 mg (N=444) 48 tyg.
Odpowiedź na koniec leczenia	55 - 69 %	22 – 28 %	44 %	14 %	68 %	69 %	52 %
Całkowita trwała odpowiedź	28 - 39 %	11 - 19 %	30 %*	8 %*	63 %	54 %**	45 %**

* 95 % CI dla różnic: 11 % do 33 % wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,001

** 95 % CI dla różnic: 3 % do 16 % wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,003

Wyniki dotyczące odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów z monoinfekcją HCV leczonych produktem Pegasys w monoterapii i terapii skojarzonej z rybawiryną w zależności od genotypu i wartości wirerii przed leczeniem oraz w zależności od genotypu, wartości wirerii przed leczeniem i szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w 4. tygodniu zestawione są odpowiednio w tabeli 7 i 8. Wyniki badania NV15492 dostarczyły podstawę dla zaleceń dotyczących schematów dawkowania w oparciu o genotyp, wartość wirerii przed leczeniem i odpowiedź wirusologiczną w 4. tygodniu (patrz Tabele 1, 7 i 8).

Obecność lub brak marskości w zasadzie nie miały wpływu na różnice w schematach dawkowania, dlatego też zalecenia terapeutyczne dla genotypu 1,2 czy 3 są niezależne od tej początkowej charakterystyki.

Tabela 7. Trwała odpowiedź wirusologiczna z uwzględnieniem genotypu i początkowej wiremii po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z zakażeniem HCV

	Badanie NV15942				Badanie NV15801	
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni	Interferon alfa-2b 3 mln j.m. i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni
Genotyp 1 Niska wiremia Wysoka wiremia	29 % (29/101) 41 % (21/51) 16 % (8/50)	42 % (49/118)* 52 % (37/71) 26 % (12/47)	41 % (102/250)* 55 % (33/60) 36 % (69/190)	52 % (142/271)* 65 % (55/85) 47 % (87/186)	45 % (134/298) 53 % (61/115) 40 % (73/182)	36 % (103/285) 44 % (41/94) 33 % (62/189)
Genotyp 2/3 Niska wiremia Wysoka wiremia	84 % (81/96) 85 % (29/34) 84 % (52/62)	81 % (117/144) 83 % (39/47) 80 % (78/97)	79 % (78/99) 88 % (29/33) 74 % (49/66)	80 % (123/153) 77 % (37/48) 82 % (86/105)	71 % (100/140) 76 % (28/37) 70 % (72/103)	61 % (88/145) 65 % (34/52) 58 % (54/93)
Genotyp 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Niska wiremia = $\leq 800\,000$ j.m./ml; wysoka wiremia = $> 800\,000$ j.m./ml

* Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg, 48 tygodni vs. Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg, 48 tygodni: Iloraz szans (95 % CI) = 1,52 (1,07 do 2,17), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,020

* Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg, 48 tygodni vs. Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg, 24 tygodnie: Iloraz szans (95 % CI) = 2,12 (1,30 do 3,46), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,002

Możliwość skrócenia leczenia do 24 tygodni u pacjentów zakażonych genotypem 1 i 4 badano na podstawie utrzymywania się szybkiej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów, którzy w 4. tygodniu leczenia uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną w badaniach NV15942 i ML17131 (patrz tabela 8).

Tabela 8. Trwała odpowiedź wirusologiczna z uwzględnieniem szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w 4. tygodniu u pacjentów zakażonych genotypem 1 i 4 HCV po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną

	Badanie NV15942		Badanie ML 17131
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 24 tygodnie
Genotyp 1 z RVR Niska wiremia Wysoka wiremia	90 % (28/31) 93 % (25/27) 75 % (3/4)	92 % (47/51) 96 % (26/27) 88 % (21/24)	77 % (59/77) 80 % (52/65) 58 % (7/12)
Genotyp 1 bez RVR Niska wiremia Wysoka wiremia	24 % (21/87) 27 % (12/44) 21 % (9/43)	43 % (95/220) 50 % (31/62) 41 % (64/158)	- - -
Genotyp 4 z RVR	(5/6)	(5/5)	92 % (22/24)
Genotyp 4 bez RVR	(3/6)	(4/6)	-

Niska wiremia = $\leq 800\,000$ j.m./ml; wysoka wiremia = $> 800\,000$ j.m./ml

RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV RNA niewykrywalny) w 4. i 24. tygodniu

Jakkolwiek wyniki wskazują, że skrócenie czasu leczenia do 24 tygodni może być związane z większym ryzykiem nawrotu (patrz tabela 9).

Tabela 9. Nawroty na koniec okresu leczenia u pacjentów, którzy uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną

	Badanie NV15942		Badanie NV15801
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni
Genotyp 1 z RVR	6,7 % (2/30)	4,3 % (2/47)	0 % (0/24)
Niska wiremia	3,8 % (1/26)	0 % (0/25)	0 % (0/17)
Wysoka wiremia	25 % (1/4)	9,1 % (2/22)	0 % (0/7 %)
Genotyp 4 z RVR	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

Możliwość skrócenia czasu leczenia do 16 tygodni u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 wirusa badana była na podstawie uzyskanej trwałej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów, którzy uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną w 4. tygodniu leczenia w badaniu NV 17317 (patrz Tabela 10).

W badaniu NV17317 u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 wirusa, wszyscy pacjenci otrzymywali Pegasys 180 µg podskórnym raz w tygodniu i rybawirynę w dawce 800 mg i byli przydzielani losowo do leczenia 16 tygodniowego lub 24 tygodniowego. Ogółem leczenie trwające 16 tygodni dawało niższe odsetki trwałej odpowiedzi wirusologicznej (65 %) od leczenia trwającego 24 tygodnie (76 %) ($p < 0,0001$).

Trwała odpowiedź wirusologiczna uzyskana w czasie 16-tygodniowego i 24 tygodniowego leczenia badana była również na podstawie retrospektywnej analizy podgrup pacjentów, którzy wykazywali nieoznaczalne HCV RNA w 4. tygodniu leczenia i niski poziom wiremii przed leczeniem, (patrz Tabela 10).

Tabela 10. Trwała odpowiedź wirusologiczna ogólnie i z uwzględnieniem szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w tygodniu 4 u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 wirusa po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną

Badanie NV17317				
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 16 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 24 tygodnie	Różnica w sposobach leczenia 95 %CI	Wartość p
Genotyp 2 lub 3	65 % (443/679)	76 % (478/630)	-10,6 % [-15,5 % ; - 0,06 %]	P<0,0001
Genotyp 2 lub 3, RVR	82 % (378/461)	90 %	-8,2 % [-12,8 % ; -3,7 %]	P=0,0006
Niska wiremia (LVL)	89 % (147/166)	(370/410)	-5,4 % [-12 % ; 0,9 %]	P=0,11
Wysoka wiremia (HVL)	78 % (231/295)	94 % (141/150) 88 % (229/260)	-9,7 % [-15,9 % ; -3,6 %]	P=0,002

Niska wiremia = $\leq 800\ 000\ j.m./ml$; wysoka wiremia = $> 800\ 000\ j.m./ml$

RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV RNA niewykrywalny) w 4. tygodniu

Nie jest jasne czy większa dawka rybawiryny (np. 1000/1200 mg/dobę dawkowana na masę ciała) daje wyższe odsetki SVR, niż dawka 800 mg/dobę, wówczas gdy leczenie zostaje skrócone do 16 tygodni.

Dane wskazują, że skrócenie leczenia do 16 tygodni jest związane z większym ryzykiem nawrotu choroby (patrz Tabela 11).

Tabela 11: Nawroty na koniec okresu leczenia u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 wirusa, którzy uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną

Badanie NV17317				
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 16 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 24 tygodnie	Różnica w sposobach leczenia 95 %CI	Wartość p
Genotyp 2 lub 3, RVR	15 % (67/439)	6 % (23/386)	9,3 % [5,2 % ; 13,6 %]	P<0,0001
Niska wiremia	6 % (10/155)	1 % (2/141)	5 % [0,6 % ; 10,3 %]	P=0,04
Wysoka wiremia	20 % (57/284)	9 % (21/245)	11,5 % [5,6 % ; 17,4 %]	P=0,0002

Niska wiremia = $\leq 800\ 000$ j.m./ml; wysoka wiremia = $> 800\ 000$ j.m./ml

RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV RNA niewykrywalny) w 4. tygodniu

Większą skuteczność produktu Pegasys w porównaniu do interferonu alfa-2a wykazano również pod względem odpowiedzi histologicznej, w tym u chorych z marskością i (lub) współistniejącym zakażeniem HIV-HCV.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie

W badaniu MV17150 pacjenci, którzy nie odpowiadali na wcześniejsze leczenie pegylowanym interferonem alfa 2b i rybawiryną byli przydzielani metodą randomizacji do 4 różnych sposobów leczenia:

- Pegasys 360 µg/tydzień przez 12 tygodni a następnie leczeni dawką 180 µg/tydzień przez kolejne 60 tygodni
- Pegasys 360 µg/tydzień przez 12 tygodni a następnie w dawce 180 µg/tydzień przez kolejne 36 tygodni
- Pegasys 180 µg/tydzień przez 72 tygodnie
- Pegasys 180 µg/tydzień przez 48 tygodni

Wszyscy pacjenci otrzymywali rybawirynę (1000 lub 1200 mg/dobę) w skojarzeniu z produktem Pegasys. Wszystkie ramiona leczenia miały 24 tygodniowy okres obserwacji po zakończeniu leczenia.

Wieloczynnikowa analiza regresyjna i zbiorcza analiza grup oceniała wpływ czasu leczenia i użycie dawki indukcyjnej jasno określiła czas trwania leczenia wynoszący 72 tygodnie jako podstawowy dla uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Różnice w trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) oparte na czasie trwania leczenia, czynnikach demograficznych i najlepszych odpowiedziach na poprzednie leczenie przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12. Tydzień 12 odpowiedź wirusologiczna (VR) i trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) u pacjentów z odpowiedzią wirusologiczną w 12. tygodniu, po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów nieodpowiadających na leczenie skojarzone peginterferonem alfa-2b i rybawiryną.

	Pegasys 360/180 lub 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 72 lub 48 tygodni (N = 942) Pacjenci z VR w 12^a tyg (N = 876)	Pegasys 360/180 lub 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 72 tygodnie (N = 473) SVR u pacjentów z VR w 12^b tyg (N = 100)	Pegasys 360/180 lub 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni (N = 469) SVR u pacjentów z VR w 12^b tyg (N = 57)
Całkowita	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Niska wiremia (LVL)	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
Wysoka wiremia (HVL)	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
Genotyp 1 lub 4	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Niska wiremia (LVL)	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
Wysoka wiremia (HVL)	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
Genotyp 2 lub 3	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Niska wiremia (LVL)	(2/5)	—	(1/2)
Wysoka wiremia (HVL)	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Obecność martwicy wątroby			
Martwica wątroby	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Brak martwicy wątroby	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
Najlepsza odpowiedź podczas ostatniego leczenia			
≥2log ₁₀ spadek HCV RNA	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
<2log ₁₀ spadek HCV RNA	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Brak najlepszej odpowiedzi podczas ostatniego leczenia	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Niska wiremia = ≤ 800 000 j.m./ml; wysoka wiremia = > 800 000 j.m./ml

a Uważa się, że pacjenci, którzy osiągnęli supresję wirusa (HCV RNA niewykrywalny, <50 j.m./ml) w 12. tygodniu uzyskali odpowiedź wirusologiczną w 12. tygodniu Pacjenci z nieoznaczonym w 12. tygodniu HCV RNA byli wyłączeni z rekrutacji do badania

b Pacjenci, którzy osiągnęli supresję wirusa w 12. tygodniu, ale nie mają oznaczonego HCV RNA pod koniec okresu obserwacji, są uważani za nieodpowiadających na leczenie

W badaniu HALT-C pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C i zaawansowanym włóknieniem lub marskością, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie interferonem alfa lub pegylowanym interferonem alfa w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną byli leczeni produktem Pegasys 180 µg i rybawiryną w dawce 1000/1200 mg/dzień. Pacjenci, u których HCV RNA był niewykrywalny po 20 tygodniach leczenia produktem Pegasys z rybawiryną pozostali na leczeniu skojarzonym przez 48 tygodni i mieli 24 tygodniowy okres obserwacji po zakończeniu leczenia. Prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej zależało od różnych schematów poprzedniego leczenia, patrz tabela 13.

Tabela 13 Trwała odpowiedź wirusologiczna w badaniu HALT –C w zależności od poprzedniego leczenia w populacji z brakiem odpowiedzi.

Poprzednie leczenie	Pegasys 180 mcg i Rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni
Interferon	27 % (70/255)
Interferon pegylowany	34 % (13/38)
Interferon i rybawiryna	13 % (90/692)
Pegylowany interferon i rybawiryna	11 % (7/61)

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

W tabeli 14 przedstawiono odpowiedź wirusologiczną u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, leczonych produktem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, w zależności od genotypu wirusa i wartości wirerii przed leczeniem.

Tabela 14. Trwała odpowiedź wirusologiczna z uwzględnieniem genotypu i początkowej wirerii po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

Badanie 15961			
	Interferon alfa-2a 3 mln j.m. i rybawiryna 800 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i placebo 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 48 tygodni
Wszyscy pacjenci	12 % (33/285)*	20 % (58/286)*	40 % (116/289)*
Genotyp 1	7 % (12/171)	14 % (24/175)	29 % (51/176)
Niska wiremia	19 % (8/42)	38 % (17/45)	61 % (28/46)
Wysoka wiremia	3 % (4/129)	5 % (7/130)	18 % (23/130)
Genotyp 2/3	20 % (18/89)	36 % (32/90)	62 % (59/95)
Niska wiremia	27 % (8/30)	38 % (9/24)	61 % (17/28)
Wysoka wiremia	17 % (10/59)	35 % (23/66)	63 % (42/67)

Niska wiremia = $\leq 800\ 000$ j.m./ml; wysoka wiremia = $> 800\ 000$ j.m./ml

* Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg, vs. Interferon alfa-2a 3 mln j.m i rybawiryna 800 mg.: Iloraz szans (95 % CI) = 5,40 (3,42 do 8,54), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) $\leq 0,0001$

* Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg, vs. Pegasys 180 µg: Iloraz szans (95 % CI) = 2,89 (1,93 do 4,32), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) $\leq 0,0001$

* Interferon alfa-2a 3 mln j.m i rybawiryna 800 mg, vs. Pegasys 180 µg: Iloraz szans (95 % CI) = 0,53 (0,33 do 0,85), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) $\leq 0,0084$

W późniejszym badaniu (NV18209) u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem C o genotypie 1 i zakażeniem HIV porównano leczenie produktem Pegasys 180 µg na tydzień z rybawiryną w dawce 800 mg lub 1000 mg (<75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg) na dobę przez 48 tygodni. Badanie to nie zostało zaprojektowane do oceny skuteczności. Dane dotyczące bezpieczeństwa w obu grupach leczonych rybawiryną były zgodne z ogólnie znanym profilem bezpieczeństwa produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną oraz nie wykazywały żadnych istotnych różnic, z wyjątkiem niewielkiego zwiększenia ryzyka niedokrwistości w ramieniu leczonym dużymi dawkami rybawiryny.

Pacjenci zakażeni wirusem C z prawidłową aktywnością ALAT

W badaniu NR 16071 pacjenci zakażeni wirusem C z prawidłową aktywnością ALAT przydzieleni byli losowo do grup otrzymujących Pegasys 180 mikrogramów tygodniowo i rybawirynę w dawce 800 mg/dobę i leczonych przez 24 lub 48 tygodni z następowym 24 tygodniowym okresem obserwacji lub do grupy nieotrzymującej żadnego leczenia przez 72 tygodnie. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) uzyskana w obu ramionach otrzymujących leczenie była podobna do uzyskanej w badaniu NV 15942.

Dzieci i młodzież

W finansowanym przez badacza badaniu CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study- Międzynarodowym Pediatricznym Badaniu w Przewlekłym Zapaleniu Wątroby typu C) 65 dzieci i młodzieży (6 -18 lat) z przewlekłym zakażeniem HCV było leczonych peginterferonem alfa-2a 100 µg/m² podawanym podskórnie raz w tygodniu i rybawiryną w dawce 15 mg/kg/dobę przez 24 tygodnie (genotyp 2 lub 3), lub 48 tygodni (wszystkie pozostałe genotypy). Wstępne i ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa wykazały brak oczywistych odstępstw od ogólnie znanego profilu bezpieczeństwa u dorosłych z przewlekłym zakażeniem HCV. Ważne, iż potencjalny wpływ na wzrost nie był zgłaszany. Wyniki dotyczące skuteczności były podobne do tych uzyskanych u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U zdrowych ochotników, po podaniu pojedynczej dawki 180 mikrogramów produktu Pegasys we wstrzyknięciu podskórnym peginterferon alfa-2a był wykrywalny w surowicy krwi po 3-6 godzinach. W ciągu 24 godzin stężenie leku w surowicy osiągało ok. 80 % wartości maksymalnej. Absorpcja leku jest przedłużona w czasie, a maksymalne stężenie w surowicy krwi osiągane jest po 72-96 godzinach od podania. Całkowita biodostępność produktu Pegasys wynosi 84 %, podobnie jak biodostępność interferonu alfa-2a.

Po podaniu dożylnym u ludzi peginterferon alfa-2a jest wykrywany głównie we krwi i płynie pozakomórkowym, a objętość dystrybucji (V_d) w stanie stacjonarnym wynosi 6 do 14 litrów. Z badań bilansu masy, dystrybucji tkankowej oraz badań autoradioluminograficznych całego ciała przeprowadzonych na szczurach wynika, że peginterferon alfa-2a poza osiągnięciem dużego stężenia we krwi, znajduje się także w wątrobie, nerkach i szpiku kostnym.

Nie opisano w pełni metabolizmu produktu Pegasys, niemniej badania na szczurach wskazują, że głównym narządem eliminującym znakowany radioaktywnie produkt są nerki. U ludzi klirens peginterferonu alfa-2a jest około 100 razy wolniejszy w porównaniu z klirensiem endogenego interferonu alfa-2a. Po podaniu dożylnym, okres półtrwania peginterferonu alfa-2a u zdrowych osobników wynosi około 60-80 godzin, podczas gdy standardowego interferonu – około 3-4 godzin. U pacjentów okres półtrwania po podaniu podskórnym jest dłuższy i wynosi średnio 160 godzin (84-353 godziny). Okres półtrwania może odzwierciedlać nie tylko fazę eliminacji związku, ale także przedłużone wchłanianie produktu Pegasys.

Po podaniu raz w tygodniu, zarówno u osób zdrowych, jak i u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, obserwowano proporcjonalny do dawki wzrost ekspozycji na Pegasys.

W porównaniu do dawki jednorazowej, stosowanie u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C produktu Pegasys jeden raz w tygodniu przez pierwsze 6-8 tygodni prowadzi do 2-3 krotnego zwiększenia stężenia peginterferonu alfa-2a w surowicy krwi. W przypadku dalszego stosowania (ponad 8 tygodni, jedna dawka na tydzień) nie obserwuje się dalszej kumulacji. Stosunek stężenia maksymalnego do minimalnego po 48 tygodniach leczenia wynosi 1,5 do 2,0. Stężenie peginterferonu alfa-2a utrzymuje się w surowicy krwi przez cały tydzień (168 godzin).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Zaburzenie czynności nerek wiąże się z niewielkim zmniejszeniem wartości całkowitego klirensu oraz wydłużeniem okresu półtrwania produktu Pegasys. U 3 chorych z wartością klirensu kreatyniny pomiędzy 20 i 40 ml/min, średnia wartość całkowitego klirensu była mniejsza o 25 % w porównaniu do chorych z prawidłową czynnością nerek. U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializą, klirens leku jest zmniejszony o 25 do 45 %. W przypadku stosowania dawki 135 mikrogramów osiągnęto podobną ekspozycję na lek, jak w przypadku podawania 180 mikrogramów u chorych z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2).

Zaleca się także zapoznanie się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) rybawiryny przed zastosowaniem produktu Pegasys w terapii skojarzonej z rybawiryną

Płeć

U zdrowych kobiet i mężczyzn farmakokinetyka produktu Pegasys po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym jest podobna.

Osoby w wieku podeszłym

W porównaniu do młodych zdrowych ochotników, u chorych powyżej 62. roku życia wchłanianie produktu Pegasys po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 180 mikrogramów było nieco opóźnione, ale nadal stałe (t_{max} 115 godzin u osób w wieku powyżej 62 lat vs. 82 godziny u młodszych). Wartość pola powierzchni pod krzywą stężenia leku w surowicy krwi (AUC) była nieznacznie większa u osób w podeszłym wieku (1663 w porównaniu do 1295 ng x godz/ml), ale maksymalne stężenie w surowicy krwi było podobne u osób powyżej 62. roku życia i młodych (9,1 w porównaniu do 10,3 ng/ml). Wyniki analizy ekspozycji na lek, odpowiedzi farmakodynamicznej oraz tolerancji leku pozwalają na stwierdzenie, że nie ma konieczności stosowania mniejszych dawek produktu Pegasys u chorych w wieku podeszłym (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Farmakokinetyka produktu Pegasys jest podobna u zdrowych ochotników i chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Podobną ekspozycję na lek oraz profil farmakokinetyczny obserwowano zarówno u pacjentów z marskością (grupa A według Child-Pugh) jak i bez marskości.

Miejsce podawania leku

Miejsce wstrzykiwania podskórnego produktu Pegasys powinno być ograniczone do okolicy brzucha i ud, ponieważ wielkość wchłaniania obliczona w oparciu o krzywą AUC wskazuje, że po wstrzyknięciu w okolicę brzucha i ud wchłanianie jest o około 20 – 30 % większe. W porównaniu do podania w okolicę brzucha i ud, podanie w okolicę ramienia prowadziło do zmniejszonej ekspozycji na Pegasys.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wartość badań nieklinicznych dotyczących toksyczności produktu Pegasys jest ograniczona ze względu na indywidualną, gatunkową wrażliwość na interferony. Przeprowadzone u małp cynomolgus badania toksyczności ostrej i przewlekłej wykazały, że wyniki uzyskane dla peginterferonu były podobne do wyników uzyskanych w badaniach interferonu alfa-2a.

Nie przeprowadzono badań dotyczących toksycznego wpływu produktu Pegasys na procesy rozrodcze. Podobnie jak miało to miejsce w przypadku innych interferonów alfa, u samic małp otrzymujących peginterferon alfa-2a obserwowano przedłużenie cyklu miesięczkowego. Leczenie interferonem alfa-2a powodowało statystycznie znamiennej większą częstość poronień u małp rezus. Jakkolwiek u noworodków małp urodzonych o czasie nie obserwowano działań teratogennych, nie można wykluczyć ich wystąpienia u ludzi.

Pegasys z rybawiryną

Stosując leczenie produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u małp nie obserwowano żadnych nowych objawów, które nie występowałyby wcześniej w przypadku podawania każdego z leków osobno. Głównym objawem niepożądanym związanym z leczeniem skojarzonym była łagodna lub umiarkowana przemijająca niedokrwistość, a jej stopień nasilenia był większy, niż w przypadku podawania każdego z produktów osobno.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu
polisorbat 80
alkohol benzylowy (10 mg/ 1 ml)
octan sodu
kwas octowy
woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań dotyczących niezgodności, produktu nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.
Ampułkostrzykawki należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (szkło silikonowe typu 1) z tłoczkiem i nasadką (z gumy butylowej zalaminowaną od strony produktu fluorożywicą) na igłę. Dostępne w opakowaniach zawierających 1, 4 lub 12 ampułkostrzykawek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do wstrzykiwań wyłącznie do jednorazowego użycia. Przed użyciem należy skontrolować wizualnie czy roztwór nie zawiera cząstek lub nie ma zmienionej barwy.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/007

EU/1/02/221/008

EU/1/02/221/010

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

20 czerwca 2002/ 20 czerwca 2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pegasys, 135 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden wstrzykiwacz zawiera

peginterferon alfa-2a*.....135 mikrogramów

Każdy wstrzykiwacz zawiera 135 mikrogramów peginterferonu alfa-2a* w 0,5 ml roztworu. Moc roztworu świadczy o ilości interferonu alfa-2a w cząsteczce peginterferonu alfa-2a niepoddanego pegylacji.

*Substancja czynna, peginterferon alfa-2a, jest kowalencyjnie sprzężonym interferonem alfa-2a, wytwarzanym z użyciem technologii rekombinowanego DNA z *Escherichia coli*, z bis-monometoksyglikolem polietylenowym.

Siła działania produktu nie powinna być porównywana do innego pegylowanego lub niepegylowanego białka należącego do tej samej klasy terapeutycznej. W celu uzyskania dodatkowych informacji patrz punkt 5.1.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Substancja pomocnicza:

Alkohol benzylowy (10 mg/ 1 ml)

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (do wstrzykiwań) we wstrzykiwaczu.

Roztwór jest klarowny i bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:

Produkt Pegasys jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B z obecnością antygenu HBeAg i bez, u dorosłych pacjentów ze skompensowaną chorobą wątroby, z oznakami replikacji wirusowej i z podwyższoną aktywnością AlAT lub z potwierdzonym histologicznie zapaleniem i (lub) włóknieniem wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C:

Produkt Pegasys wskazany jest w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych, ze stwierdzonym HCV RNA w surowicy krwi, również w przypadkach z wyrównaną marskością wątroby i (lub) współistniejącym klinicznie stabilnym zakażeniem HIV (patrz punkt 4.4).

Optymalnym sposobem leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C produktem Pegasys jest jego zastosowanie w skojarzeniu z rybawiryną. Skojarzone leczenie produktem Pegasys i rybawiryną jest zalecane u chorych wcześniej nieleczonych i u pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednio stosowane leczenie interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną.

Monoterapia jest wskazana głównie w przypadkach nietolerancji rybawiryny lub gdy jest ona przeciwwskazana.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C.

Przed zastosowaniem terapii skojarzonej produktem Pegasys z rybawiryną należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

Dawki i czas trwania leczenia

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:

W przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B z obecnością antygenu HBeAg jak i bez zaleca się stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu przez 48 tygodni, w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C- leczenie pacjentów wcześniej nieleczonych:

Zalecane jest stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów, podawanej jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda, w skojarzeniu z doustnie podaną rybawiryną lub w monoterapii.

Dawki rybawiryny zalecane w terapii skojarzonej z produktem Pegasys przedstawiono w Tabeli 1. Rybawiryna powinna być przyjmowana w trakcie posiłków.

Czas leczenia

Czas leczenia skojarzonego z rybawiryną w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C zależy od genotypu wirusa. Pacjenci zakażeni genotypem 1, którzy w 4. tygodniu mają wykrywalny HCV RNA, niezależnie od wartości wirerii przed leczeniem, powinni być leczeni przez okres 48 tygodni.

Leczenie trwające 24 tygodnie może być rozważone u pacjentów zakażonych

- genotypem 1, z niskim mianem wirusa przed leczeniem ($\leq 800\ 000$ j.m./ml)
- genotypem 4

u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu. Jednakże, leczenie trwające 24 tygodnie może być związane z większym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 48 tygodni (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów przed podjęciem decyzji o czasie trwania leczenia należy wziąć pod uwagę tolerancję leczenia skojarzonego oraz dodatkowe czynniki, takie jak stopień włóknienia. U pacjentów zakażonych genotypem 1 i wysokim mianem wirusa przed leczeniem ($> 800\ 000$ j.m./ml), u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu, skrócenie czasu leczenia powinno być rozważone z większą ostrożnością, ponieważ dostępne ograniczone dane sugerują, że może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

Pacjenci zakażeni genotypem 2 lub 3, którzy mają wykrywalny HCV RNA w 4. tygodniu leczenia, niezależnie od wartości wirerii przed leczeniem, powinni otrzymywać leczenie przez 24 tygodnie. Leczenie trwające jedynie przez 16 tygodni może być rozważone u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 z niskim mianem wirusa ($\leq 800\ 000$ j.m./ml) przed leczeniem, u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV RNA jest ujemny. Ogólnie leczenie trwające 16 tygodni może być związane z niższą szansą uzyskania odpowiedzi wirusologicznej i wyższym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 24 tygodnie (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów tolerancja leczenia skojarzonego i obecność dodatkowych klinicznych lub prognostycznych czynników takich jak stopień włóknienia powinny być brane pod uwagę przy rozważaniu odstępstw od standardowej długości

leczenia trwającej 24 tygodnie. Skrócenie czasu leczenia u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 z wysokim mianem wirusa HCV RNA ($> 800\,000$ j.m./ml) przed leczeniem, którzy mają niewykrywalne HCV RNA w 4. tygodniu leczenia, powinno być rozważone z większą ostrożnością, gdyż może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (patrz Tabela 1).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów zakażonych genotypem 5 lub 6, dlatego zalecane jest u tych pacjentów leczenie skojarzone przez 48 tygodni dawką rybawiryny wynoszącą 1000/1200 mg na dobę.

Tabela 1. Zalecane dawkowanie w terapii skojarzonej u pacjentów zakażonych wirusem HCV

Genotyp	Dawka produktu Pegasys	Dawka rybawiryny	Czas terapii
Genotyp 1 z niską wiremią i RVR*	180 mikrogramów	$< 75\text{ kg} = 1000\text{ mg}$ $\geq 75\text{ kg} = 1200\text{ mg}$	24 tygodnie lub 48 tygodni
Genotyp 1 z wysoką wiremią i RVR*	180 mikrogramów	$< 75\text{ kg} = 1000\text{ mg}$ $\geq 75\text{ kg} = 1200\text{ mg}$	48 tygodni
Genotyp 4 z RVR*	180 mikrogramów	$< 75\text{ kg} = 1000\text{ mg}$ $\geq 75\text{ kg} = 1200\text{ mg}$	24 tygodnie lub 48 tygodni
Genotyp 1 lub 4 bez RVR*	180 mikrogramów	$< 75\text{ kg} = 1000\text{ mg}$ $\geq 75\text{ kg} = 1200\text{ mg}$	48 tygodni
Genotyp 2 lub 3 bez RVR**	180 mikrogramów	800 mg	24 tygodnie
Genotyp 2 lub 3 z niską wiremią z RVR**	180 mikrogramów	800 mg ^(a)	16 tygodni ^(a) lub 24 tygodnie
Genotyp 2 lub 3 z wysoką wiremią z RVR**	180 mikrogramów	800 mg	24 tygodnie

* RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV RNA niewykrywalny) w 4. i 24. tygodniu

**RVR = szybka odpowiedź wirusologiczna (ujemny HCV RNA) w 4. tygodniu

LVL= $\leq 800\,000$ j.m./ml; HVL= $> 800\,000$ j.m./ml

^(a) Nie jest jasne czy większa dawka rybawiryny (np. 1000/1200 mg/dobę dawkowanie na masę ciała) daje wyższe odsetki SVR, niż dawka 800 mg/dobę, wówczas gdy leczenie zostaje skrócone do 16 tygodni.

Ostateczny kliniczny wpływ skrócenia początkowego leczenia do 16 tygodni zamiast leczenia trwającego 24 tygodnie jest nieznany, biorąc pod uwagę potrzebę leczenia pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie i z nawrotem choroby po leczeniu.

Zalecany czas leczenia produktem Pegasys w monoterapii wynosi 48 tygodni.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C - pacjenci uprzednio leczeni:

Zalecaną dawką produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 µg podawane jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Dla pacjentów $<75\text{ kg}$ i $\geq 75\text{ kg}$, dawki rybawiryny powinny wynosić, niezależnie od genotypu, odpowiednio 1000 mg na dobę i 1200 mg na dobę. Pacjenci, u których wykryto wirusa w 12. tygodniu powinni zakończyć leczenie. Zalecany całkowity czas trwania terapii to 48 tygodni. Jeśli rozważa się leczenie u pacjentów zarażonych genotypem 1 wirusa, nieodpowiadających na poprzednie leczenie skojarzone peginterferonem i rybawiryną, zalecany całkowity czas trwania terapii to 72 tygodnie (patrz punkt 5.1).

Współistniejące zakażenia HIV-HCV

Zalecaną dawką produktu Pegasys stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 mikrogramów 1 raz w tygodniu podskórnie przez okres 48 tygodni. Dla pacjentów zarażonych wirusem HCV o genotypie 1 oraz masie ciała $<75\text{ kg}$ i $\geq 75\text{ kg}$, dawki rybawiryny powinny wynosić odpowiednio 1000 mg na dobę i 1200 mg na dobę. Pacjenci zarażeni wirusem HCV o genotypie innym niż 1 powinni otrzymywać 800 mg rybawiryny na dobę. Czas terapii krótszy niż 48 tygodni nie jest wystarczająco zbadany.

Przewidywanie odpowiedzi na leczenie i jej braku - u pacjentów wcześniej nieleczonych

Wczesna odpowiedź wirusologiczna po 12. tygodniu leczenia, definiowana jako spadek wirerii o 2 log lub obniżenie się poziomu HCV RNA poniżej progu wykrywalności, okazała się być wartością prognostyczną dla uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (patrz Tabele 2 i 6).

Tabela 2. Wartość prognostyczna odpowiedzi wirusologicznej po 12. tygodniu w przypadku stosowania zalecanego schematu dawkowania produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną

Genotyp	Wynik negatywny			Wynik pozytywny		
	Brak odpowiedzi po 12. tygodniu	Brak trwałej odpowiedzi wirusologicznej	Wartość prognostyczna	Odpowiedź po 12. tygodniu	Trwała odpowiedź wirusologiczna	Wartość prognostyczna
Genotyp 1 (n=569)	102	97	95 % (97/102)	467	271	58 % (271/467)
Genotyp 2 i 3 (n=96)	3	3	100 % (3/3)	93	81	87 % (81/93)

W monoterapii produktem Pegasys negatywna wartość prognostyczna trwałej odpowiedzi wirusologicznej wynosi 98 %.

Podobną negatywną wartość prognostyczną obserwowano u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV leczonych produktem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną (odpowiednio 100 % (130/130) lub 98 % (83/85)). Pozytywną wartość prognostyczną wynoszącą 45 % (50/110) i 70 % (59/84) obserwowano dla genotypu 1 i genotypu 2/3 u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV otrzymujących leczenie skojarzone.

Przewidywanie odpowiedzi na leczenie i jej braku - u pacjentów uprzednio leczonych

U pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii leczonych ponownie przez 48 lub 72 tygodnie, supresja wirusa w 12. tygodniu (niewykrywalny HCV RNA definiowany jako < 50 j.m./ml) okazała się być czynnikiem predykcyjnym trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Prawdopodobieństwo nieosiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 48. lub 72. tygodniu leczenia, jeśli supresji wirusa nie uzyskano w 12. tygodniu, wyniosło odpowiednio 96 % (363 z 380) i 96 % (324 z 339). Prawdopodobieństwo osiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 48. lub 72. tygodniu leczenia, jeśli supresję wirusa uzyskano w 12. tygodniu, wyniosło odpowiednio 35 % (20 z 57) i 57 % (57 z 100).

Modyfikacja dawki w przypadku działań niepożądanych

Zasady ogólne

Jeżeli niezbędne jest zredukowanie dawki leku spowodowane przez średnio nasilone lub ciężkie działania niepożądane (kliniczne i(lub) stwierdzone w badaniach dodatkowych), zazwyczaj wystarczające jest jej początkowe zmniejszenie do 135 mikrogramów na tydzień. Niemniej jednak, w niektórych przypadkach, może być konieczna dalsza redukcja do 90 lub 45 mikrogramów. Ponowne zwiększanie dawki lub powrót do dawki początkowej można rozważyć po zmniejszeniu się stopnia nasilenia działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Układ krwiotwórczy (patrz także Tabela 3)

Redukcja dawki leku jest zalecana w przypadku zmniejszenia się liczby neutrofilów do wartości < 750/mm³. U chorych z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych (ANC) < 500/mm³ należy przerwać leczenie produktem Pegasys do czasu, gdy wartość ANC osiągnie > 1000/mm³. Leczenie można wówczas wznowić w początkowej dawce 90 mikrogramów i monitorować liczbę neutrofilów.

Redukcja dawki do 90 mikrogramów zalecana jest także w przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi do $< 50\,000/\text{mm}^3$. W przypadku zmniejszenia tej liczby do wartości $< 25\,000/\text{mm}^3$ zalecane jest przerwanie leczenia.

W razie wystąpienia niedokrwistości w trakcie terapii należy natychmiast postępować według poniższych zasad. Dawkę rybawiryny należy zredukować do 600 miligramów/dobę (200 miligramów rano i 400 miligramów wieczorem), jeśli dojdzie do wystąpienia jednego z następujących objawów niepożądanych: (1) u chorego bez istotnych chorób układu sercowo–naczyniowego nastąpi zmniejszenie stężenia hemoglobiny do wartości $< 10\text{ g/dl}$ ale $\geq 8,5\text{ g/dl}$ lub (2) u chorego ze stabilną chorobą układu sercowo–naczyniowego dojdzie do zmniejszenia stężenia hemoglobiny o $\geq 2\text{ g/dl}$ w trakcie 4 kolejnych tygodni w dowolnym okresie leczenia. Nie zaleca się powrotu do dawki początkowej rybawiryny. Leczenie rybawiryną powinno zostać całkowicie przerwane, jeśli dojdzie do wystąpienia jednego z następujących objawów niepożądanych: (1) u chorego bez istotnych chorób układu sercowo–naczyniowego nastąpi zmniejszenie stężenia hemoglobiny do wartości $< 8,5\text{ g/dl}$; (2) u chorego ze stabilną chorobą układu sercowo–naczyniowego utrzymuje się stężenie hemoglobiny $< 12\text{ g/dl}$ pomimo 4 tygodni leczenia dawką zredukowaną. Jeżeli nieprawidłowość ustąpi, można wznowić leczenie rybawiryną w dawce 600 miligramów na dobę; dalsze zwiększanie dawki do 800 miligramów na dobę zależy od indywidualnej decyzji lekarza prowadzącego. Powrót do dawki początkowej nie jest zalecany.

Tabela 3. Dawkowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych (dalsze wskazówki – patrz tekst powyżej).

	Redukcja dawki rybawiryny do 600 mg	Odstawienie rybawiryny	Redukcja dawki produktu Pegasys do 135 lub 90 lub 45 mikrogramów	Odstawienie produktu Pegasys	Przerwanie leczenia skojarzonego
Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC)			$< 750/\text{mm}^3$	$< 500/\text{mm}^3$	
Liczba płytek krwi			$< 50\,000/\text{mm}^3$ $> 25\,000/\text{mm}^3$		$< 25\,000/\text{mm}^3$
Stężenie Hb - bez choroby układu sercowo–naczyniowego	$< 10\text{ g/dl}$ i $\geq 8,5\text{ g/dl}$	$< 8,5\text{ g/dl}$			
Stężenie Hb - stabilna choroba układu sercowo–naczyniowego	spadek o $\geq 2\text{ g/dl}$ w trakcie kolejnych 4 tygodni w dowolnym okresie leczenia	$< 12\text{ g/dl}$ pomimo leczenia przez 4 tygodnie zredukowaną dawką			

W przypadku nietolerancji rybawiryny, leczenie produktem Pegasys należy kontynuować w monoterapii.

Czynność wątroby

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C często występują wahania nieprawidłowych wartości wyników badań czynności wątroby. Podobnie jak w przypadku leczenia innymi produktami interferonu alfa, również podczas stosowania produktu Pegasys obserwowano zwiększenie aktywności AlAT powyżej wartości początkowych, także u chorych, u których uzyskiwano odpowiedź wirusologiczną.

W badaniach klinicznych nad przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C u 8 spośród 451 pacjentów leczonych terapią skojarzoną, obserwowano izolowane zwiększenie aktywności AlAT ($\geq 10 \times$ górna granica wartości prawidłowych lub $\geq 2 \times$ wartość początkowa dla chorych z wartością

początkową $AlAT \geq 10 \times$ górna granica wartości prawidłowych), które ustąpiło bez redukcji dawek stosowanych leków. Jeżeli jednak obserwowane jest stopniowe zwiększenie lub utrzymujące się w czasie zwiększenie aktywności $AlAT$, dawkę należy początkowo zredukować do 135 mikrogramów. Jeśli pomimo redukcji dawki nadal postępuje zwiększenie aktywności $AlAT$ lub jeżeli oprócz zwiększenia aktywności $AlAT$ występuje także zwiększenie stężenia bilirubiny lub objawy niewyrównanej niewydolności wątroby, leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B niezwykle rzadko stwierdza się przejściowe zwiększenia aktywności $AlAT$, czasem do poziomu dziesięciokrotnie przewyższającego górną granicę normy, co może być odzwierciedleniem klirensu immunologicznego. Leczenia nie należy na ogół rozpoczynać, jeżeli aktywność $AlAT$ przekracza 10 razy górną granicę normy. Należy rozważyć kontynuowanie terapii z częstszą kontrolą czynności wątroby w momentach wzrostu aktywności $AlAT$. W razie obniżenia dawki produktu Pegasys lub przerwania stosowania tego leku leczenie można podjąć na nowo po powrocie prawidłowych wartości omawianego parametru (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy chorych

Chorzy w podeszłym wieku

Stosowanie produktu Pegasys u chorych w podeszłym wieku nie wymaga modyfikacji w stosunku do ogólnie zalecanego dawkowania 180 mikrogramów jeden raz na tydzień (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Tylko ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności są dostępne dla dzieci i młodzieży (6-18 lat) (patrz punkt 5.1). Pegasys jest przeciwwskazany u noworodków i dzieci poniżej 3 lat, ze względu na obecność w preparacie alkoholu benzylowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Chorzy z zaburzeniem czynności nerek

U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczenie zaczynać należy od dawki 135 mikrogramów (patrz punkt 5.2). Niezależnie od dawki początkowej oraz stopnia zaawansowania niewydolności nerek, należy ściśle monitorować stan pacjentów, a w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, odpowiednio zredukować dawkę.

Chorzy z zaburzeniem czynności wątroby

Wykazano bezpieczeństwo i skuteczność produktu Pegasys w przypadku stosowania u chorych z wyrównaną marskością wątroby (grupa A wg klasyfikacji Child-Pugh). Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności produktu Pegasys u chorych z niewyrównaną marskością wątroby (grupa B lub C w klasyfikacji Child-Pugh lub chorzy z krwawieniami z żyłaków przełyku) (patrz punkt 4.3).

Klasyfikacja Child-Pugh dzieli chorych na grupy A, B, C (z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim stopniem nasilenia objawów), co odpowiada wartościom skali punktowej odpowiednio: 5–6, 7–9 i 10–15.

Ocena zmodyfikowana

Oceniany parametr	Stopień zaawansowania	Wartość punktowa
Encefalopatia	Brak	1
	Stopień 1-2	2
	Stopień 3-4*	3
Wodobrzusze	Brak	1
	Niewielkie	2
	Średnio nasilone	3
Bilirubina w surowicy krwi (mg/dl)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
w jednostkach SI = $\mu\text{mol/l}$)	<34	1
	34-51	2
	>51	3
Stężenie albuminy w surowicy krwi (g/dl)	>3,5	1
	3,5-2,8	2
	<2,8	3
INR	<1,7	1
	1,7-2,3	2
	>2,3	3

* stopniowanie według Trey, Burns and Saunders (1966)

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, interferony alfa lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.
- Zapalenie wątroby o etiologii autoimmunologicznej.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub niewyrównana marskość wątroby.
- Noworodki i dzieci poniżej 3 lat, ze względu na obecność w preparacie alkoholu benzylowego (patrz punkt 4.4).
- Wywiad obciążony ciężką chorobą serca, w tym niestabilną lub niedostatecznie kontrolowaną chorobą serca w okresie ostatnich 6 miesięcy (patrz punkt 4.4).
- Rozpoczęcie leczenia produktem Pegasys jest przeciwwskazane u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV i marskością wątroby lub zmianami ≥ 6 w skali Child-Pugh, chyba, że zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej zostało wywołane wyłącznie przez takie leki jak atazanawir i indynawir.
- Leczenie skojarzone produktem Pegasys i telbivudyną (patrz punkt 4.5).

W przypadku planowania terapii skojarzonej produktem Pegasys z rybawiryną, należy zapoznać się również z przeciwwskazaniami do stosowania rybawiryny zamieszczonymi w jej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia psychiczne oraz ośrodkowego układu nerwowego (OUN): U niektórych pacjentów podczas leczenia produktem Pegasys, jak również, nawet po jego zakończeniu (w większości, w ciągu pierwszych sześciu miesięcy obserwacji po zakończeniu leczenia), opisywano występowanie ciężkich objawów ze strony OUN, w szczególności depresji, jak również myśli i prób samobójczych. Ponadto, podczas leczenia interferonami alfa, obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym zachowania agresywne (czasem skierowane wobec innych osób takie jak wyobrażenia o popełnianiu morderstwa), zaburzenia dwubiegunowe, stan maniakałny, splątanie oraz zmiany stanu psychicznego. Pacjenci powinni być poddawani ścisłej obserwacji w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych świadczących o zaburzeniach psychicznych. W przypadku stwierdzenia takich objawów, lekarz prowadzący powinien rozważyć potencjalny stopień ciężkości tych działań niepożądanych leku i ocenić wskazania do zastosowania odpowiednich środków leczniczych. Jeśli objawy psychiczne utrzymują się lub ulegają nasileniu, lub też wystąpią myśli samobójcze, zaleca się przerwanie podawania produktu Pegasys, obserwację pacjenta i zapewnienie mu odpowiedniej pomocy psychiatrycznej.

Pacjenci chorujący obecnie lub w przeszłości na poważne choroby psychiczne: Jeśli leczenie produktem Pegasys u pacjenta chorującego obecnie lub w przeszłości na poważną chorobę psychiczną jest w opinii lekarza niezbędne, można je rozpocząć jedynie pod warunkiem zapewnienia pacjentowi odpowiedniej, zindywidualizowanej diagnostyki i terapii zaburzeń psychicznych.

W przypadku planowania terapii skojarzonej produktem Pegasys z rybawiryną, należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

Wszyscy chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C przed włączeniem do badań klinicznych, mieli wykonaną biopsję, ale w pewnych przypadkach (np. chorzy zakażeni genotypem 2 lub 3) podjęcie leczenia jest możliwe bez potwierdzenia histologicznego. Przed rozpoczęciem leczenia decyzję o wykonaniu biopsji należy podejmować w odniesieniu do aktualnie obowiązujących zaleceń.

U pacjentów z prawidłową aktywnością ALAT progresja włóknienia przebiega wolniej niż u pacjentów z podwyższoną aktywnością ALAT. Dlatego należy przed podjęciem decyzji o leczeniu rozważyć inne kryteria np. genotyp wirusa, wiek pacjenta, obecność pozawątrobowych manifestacji objawów, ryzyko przeniesienia zakażenia itp.

Substancja pomocnicza: Alkohol benzylowy. Pegasys jest przeciwwskazany u niemowląt oraz małych dzieci w wieku do 3 lat ze względu na zawartość alkoholu benzylowego.

Badania laboratoryjne przed rozpoczęciem leczenia oraz w czasie jego prowadzenia

U wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia produktem Pegasys zalecane jest wykonanie standardowego zestawu badań hematologicznych i biochemicznych.

Poniższe wartości mogą być uważane za początkowe dla rozpoczęcia leczenia:

- liczba płytek krwi $\geq 90000/\text{mm}^3$;
- bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$;
- prawidłowo kontrolowana czynność tarczycy (TSH i T4).

Badania hematologiczne należy powtarzać po 2 i 4 tygodniach, a badania biochemiczne – w 4. tygodniu leczenia. Dodatkowe badania należy wykonywać okresowo w trakcie całej terapii.

W badaniach klinicznych stwierdzono, że stosowanie produktu Pegasys wiązało się ze zmniejszeniem zarówno całkowitej liczby leukocytów jak i bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) we krwi obwodowej, zazwyczaj w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia (patrz punkt 4.8). Rzadko obserwowano dalsze zmniejszenie wymienionych parametrów po 8 tygodniach leczenia. Zmniejszenie wartości ANC było odwracalne po redukcji dawki leku lub jego odstawieniu (patrz punkt 4.2), większość pacjentów osiągała wartości mieszczące się w granicach normy w ciągu 8 tygodni, a wszyscy pacjenci po około 16 tygodniach osiąkali wartości sprzed leczenia.

W trakcie leczenia produktem Pegasys obserwowano zmniejszenie liczby płytek krwi; wartości te w okresie obserwacji po leczeniu, powracały do wartości sprzed rozpoczęcia terapii (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach może okazać się konieczna modyfikacja dawki leku (patrz punkt 4.2).

Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny < 10 g/dl) obserwowano z częstością do 15% wśród pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C w badaniach klinicznych dotyczących leczenia skojarzonego produktem Pegasys i rybawiryną. Częstość zależała od czasu trwania terapii i dawki rybawiryny (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia niedokrwistości jest większe w populacji kobiet.

Podobnie jak w przypadku innych interferonów, w razie podawania produktu Pegasys w skojarzeniu z innymi lekami mogącymi hamować czynność szpiku, zachować należy szczególną ostrożność.

Jak podano w literaturze, pancytopenia i hamowanie czynności szpiku występują w ciągu 3 do 7 tygodni po podaniu peginterferonu i rybawiryny jednocześnie z azatiopryną. Ta mielotoksyczność była odwracalna w ciągu 4 do 6 tygodni po zaprzestaniu leczenia przeciwwirusowego HCV z jednocześnie stosowaną azatiopryną i nie powracała po ponownym rozpoczęciu monoterapii którymkolwiek z tych leków (patrz punkt 4.5).

Użycie produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną w przewlekłym zapaleniu wątroby typu C u pacjentów z niepowodzeniem po wcześniejszej terapii nie było wystarczająco zbadane u pacjentów, którzy przerwali poprzednią terapię z powodu działań niepożądanych ze strony układu krwiotwórczego. Lekarz rozważający decyzję o podjęciu leczenia u tych pacjentów powinien brać pod uwagę ryzyko i korzyści płynące z ponownego leczenia.

Układ wewnętrzwydzielniczy

W trakcie podawania interferonów alfa, w tym produktu Pegasys, obserwowano zaburzenia czynności tarczycy lub nasilenie uprzednio istniejących zaburzeń ze strony tego narządu. Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić stężenie TSH i T4. Leczenie produktem Pegasys można rozpocząć lub kontynuować wówczas, gdy możliwe jest utrzymanie stężenia TSH w zakresie wartości prawidłowych stosując odpowiednie leczenie farmakologiczne. W trakcie leczenia należy oznaczać stężenie TSH, w przypadku wystąpienia objawów mogących sugerować zaburzenia czynności tarczycy (patrz punkt 4.8). Tak jak w przypadku innych interferonów, podczas leczenia produktem Pegasys obserwowano przypadki hipoglikemii, hiperglikemii i cukrzycy (patrz punkt 4.8). Pacjenci z powyższymi stanami chorobowymi, które nie są odpowiednio kontrolowane przez leki, nie powinni rozpoczynać monoterapii produktem Pegasys lub skojarzonej terapii produktem Pegasys z rybawiryną. Pacjenci, u których te stany rozwiną się podczas leczenia i nie mogą być kontrolowane lekami, powinni odstawić produkt Pegasys lub przerwać leczenie skojarzone produktem Pegasys z rybawiryną.

Układ sercowo-naczyniowy

W trakcie leczenia interferonem alfa, w tym produktem Pegasys, mogą wystąpić: nadciśnienie tętnicze, arytmie pochodzenia nadkomorowego, zastoinowa niewydolność serca, ból w klatce piersiowej i zawał serca. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia u chorych z rozpoznaną wcześniej chorobą serca wykonać badanie elektrokardiograficzne. Należy czasowo lub całkowicie zaprzestać leczenia w przypadku pogorszenia się czynności układu krążenia. Wskazaniem do zmniejszenia dawki rybawiryny lub zaprzestania jej podawania chorym ze współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, może być także wystąpienie niedokrwistości (patrz punkt 4.2).

Czynność wątroby

Leczenie przerwać należy u chorych, u których w trakcie terapii dojdzie do dekompensacji czynności wątroby. W trakcie leczenia produktem Pegasys, podobnie jak w przypadku innych produktów interferonu alfa, obserwuje się zwiększenie aktywności ALAT powyżej wartości początkowej, również u chorych z odpowiedzią wirusologiczną. Leczenie należy przerwać, jeżeli zwiększenie aktywności ALAT ma charakter postępujący i klinicznie istotny pomimo redukcji dawki lub jeśli towarzyszy mu zwiększenie stężenia bilirubiny bezpośredniej (patrz punkt 4.2 i 4.8).

W przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B, w odróżnieniu od przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, nierzadko dochodzi do zaostrzenia przebiegu choroby w trakcie leczenia, charakteryzującego się przejściowym i potencjalnie istotnym wzrostem aktywności ALAT w surowicy. W badaniach klinicznych nad stosowaniem produktu Pegasys u osób zakażonych wirusem HBV znacznym zwiększeniu aktywności transaminaz towarzyszyły łagodne zmiany innych wskaźników czynności wątroby ale bez oznak dekompensacji tej czynności. W około połowie przypadków podwyższenia aktywności transaminaz do poziomu dziesięciokrotnie przewyższającego górną granicę normy zredukowano dawkę produktu Pegasys lub odstawiono lek do chwili normalizacji omawianego parametru, podczas gdy u pozostałych pacjentów leczenie kontynuowano bez zmian. We wszystkich przypadkach zalecano częstsze kontrole czynności wątroby

Nadwrażliwość na lek

W trakcie leczenia interferonem alfa rzadko obserwowano poważne, ostre reakcje nadwrażliwości (jak np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksja). W przypadku wystąpienia takich reakcji leczenie należy przerwać i natychmiast wdrożyć odpowiednie postępowanie. Przerwanie terapii nie wymaga przemieszczania wysypki skórnej.

Choroby autoimmunologiczne

U chorych otrzymujących produkty interferonu alfa obserwowano powstawanie antyprzeciwciał i zaburzeń autoimmunologicznych. Chorzy z predyspozycją do rozwoju zaburzeń autoimmunologicznych mogą należeć do grupy podwyższonego ryzyka. Chorzy z objawami charakterystycznymi dla zaburzeń autoimmunologicznych powinni zostać poddani dokładnej ocenie; w tej grupie chorych rozważyć należy powtórnie korzyści i ryzyko kontynuacji terapii interferonem (patrz również *Układ wewnętrzny* 4.4 i 4.8).

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem były zgłaszane przypadki zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Ten zespół jest ziarniniakową chorobą o podłożu zapalnym dotyczącą oczu, narządu słuchu, opon i skóry. W przypadku podejrzenia zespołu VKH należy przerwać leczenie przeciwwirusowe i rozważyć terapię kortykosteroidami (patrz punkt 4.8).

Gorączka/infekcje

Chociaż gorączka może być związana z zespołem objawów grypopodobnych często zgłaszanym w przebiegu leczenia interferonem, należy wykluczyć inne przyczyny utrzymywania się gorączki, w szczególności ciężkie infekcje (bakteryjne, wirusowe, grzybicze), zwłaszcza u chorych z neutropenią. Podczas leczenia alfa-interferonami, w tym produktem Pegasys, donoszono o ciężkich infekcjach (bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych) i posocznicy. W takim przypadku należy natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie zakażenia i rozważyć zakończenie terapii.

Zmiany w narządzie wzroku

Podobnie jak w przypadku leczenia innymi interferonami, również podczas leczenia produktem Pegasys donoszono w rzadkich przypadkach o retinopatii, w tym o krwotokach do siatkówki, „kłębków waty”, obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, neuropatii nerwu wzrokowego oraz niedrożności tętnicy lub żyły siatkówki, które mogą prowadzić do utraty widzenia. Przed rozpoczęciem leczenia wszyscy chorzy powinni mieć wykonane badanie okulistyczne. Każdy chory zgłaszający osłabienie lub utratę wzroku musi mieć przeprowadzone właściwe i pełne badanie okulistyczne. W trakcie terapii produktem Pegasys chorzy ze stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami wzroku (np. chorzy z retinopatią cukrzycową lub nadciśnieniową), powinni mieć wykonywane okresowo badanie okulistyczne. Leczenie produktem Pegasys powinno zostać przerwane w przypadkach nasilenia się lub wystąpienia nowych zaburzeń wzroku.

Zmiany w płucach

Podobnie jak w przypadku leczenia innymi produktami interferonu alfa, również podczas leczenia produktem Pegasys obserwowano objawy płucne, takie jak duszność, nacieki w tkance płucnej, zapalenie płuc i śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych. Leczenie należy przerwać w przypadku utrzymujących się nacieków w tkance płucnej, nacieków o niejasnym pochodzeniu lub zaburzonej czynności płuc.

Zmiany skórne

Leczenie interferonami alfa może wiązać się z zaostrzeniem przebiegu lub ujawnieniem się łuszczycy lub sarkoidozy. U chorych z łuszczycą Pegasys stosować należy ostrożnie; w przypadku wystąpienia lub nasilenia się objawów łuszczycy rozważyć należy przerwanie terapii.

Przeszczep narządów

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Pegasys z rybawiryną u pacjentów z przeszczepioną wątrobą i innymi narządami. Podczas leczenia produktem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną zgłaszano odrzucenia przeszczepów wątroby i nerek.

Współistnienie zakażenia HCV i HIV

Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego leków przeciwwirusowych, które są stosowane jednocześnie z interferonem i/lub rybawiryną, w szczególności z działaniami niepożądanymi i objawami toksyczności dla każdego produktu i ewentualną możliwością nasilenia toksyczności ze strony produktu Pegasys stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z rybawiryną. W badaniu NR 15961, u pacjentów stosujących jednocześnie stawudynę i interferon z lub bez rybawiryny, częstość występowania zapalenia trzustki i/lub kwasicy mleczanowej wynosiła 3 % (12/398).

U chorych ze współistniejącym zakażeniem HIV, u których stosuje się intensywne leczenie antyretrowirusowe (HAART - Highly Active Anti-Retroviral Therapy), może wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej. Dlatego też w tej grupie chorych, w przypadku wprowadzania terapii produktem Pegasys i rybawiryną, należy zachować szczególną ostrożność (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla rybawiryny).

Chorzy z zakażeniem HIV i zaawansowaną marskością wątroby, u których stosuje się jednocześnie HAART oraz rybawirynę w skojarzeniu z interferonem, w tym z produktem Pegasys, mają także zwiększone ryzyko rozwoju niewyrównanej niewydolności wątroby i zgonu. Wartości wyjściowe u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem, które mogą być związane z dekompensacją czynności wątroby obejmują: podwyższony poziom bilirubiny, obniżone stężenie hemoglobiny, zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej lub zmniejszenie liczby płytek krwi oraz leczenie dydanozyną (ddl).

Jednoczesne podawanie rybawiryny i zydowudyny nie jest zalecane ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju niedokrwistości (patrz punkt 4.5).

Podczas leczenia, u pacjentów, u których występuje zakażenie HIV i HCV, należy prowadzić ścisłą obserwację objawów podmiotowych i przedmiotowych dekompensacji czynności wątroby (w tym obrzęków, encefalopatii, krwawienia z żyłaków przełyku, zaburzeń czynności syntetyzujących wątroby; np. skala Child-Pugh oceniana na 7 lub więcej). Na ocenę w skali Child-Pugh mogą wpływać czynniki związane z leczeniem (hiperbilirubinemia pośrednia, zmniejszenie stężenia albumin) oraz niekoniecznie związane z dekompensacją czynności wątroby. Leczenie produktem Pegasys należy natychmiast przerwać u pacjentów z dekompensacją czynności wątroby.

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z liczbą limfocytów CD4 poniżej 200 komórek/ μ l. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku leczenia pacjentów z małą liczbą limfocytów CD4.

Zaburzenia zębów i okolicy zębów

U pacjentów otrzymujących produkt Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i okolicy zębów, które mogą prowadzić do wypadania zębów. Ponadto występująca suchość błony śluzowej jamy ustnej może mieć szkodliwy wpływ na zęby oraz błonę śluzową jamy ustnej podczas długotrwałego skojarzonego leczenia produktem Pegasys oraz rybawiryną. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy dziennie i regularnie kontrolować stan uzębienia u dentysty. Ponadto, u niektórych pacjentów mogą występować wymioty. W przypadku wystąpienia takiej reakcji należy poradzić pacjentom, aby dokładnie płukali jamę ustną po wymiotowaniu.

Zastosowanie peginterferonu jako długookresowej monoterapii podtrzymującej (niezarejestrowane zastosowanie)

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu (HALT-C) przeprowadzonym w USA na grupie pacjentów z HCV nieodpowiadających na leczenie i z różnym stopniem zwłóknienia wątroby, w czasie 3,5-letniej terapii produktem Pegasys w dawce 90 mikrogramów podawanym raz na tydzień w monoterapii nie obserwowano istotnego zmniejszenia odsetka zwłóknień lub związanych z tym klinicznie istotnych wydarzeń.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji z innymi lekami zostały przeprowadzone tylko u osób dorosłych

U zdrowych mężczyzn stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów 1 raz w tygodniu przez 4 tygodnie nie powodowało jakiegokolwiek wpływu na właściwości farmakokinetyczne mefenytoiny, dapsonu, debryzochiny i tolbutamidu, co sugeruje, że Pegasys w warunkach *in vivo* nie wpływa na czynność izoenzymów 3A4, 2C9, 2C19 i 2D6 cytochromu P 450.

W tym samym badaniu obserwowano zwiększenie o 25 % wartości AUC dla teofiliny, będącej wskaźnikiem aktywności izoenzymu 1A2 cytochromu P450, co wykazuje, że Pegasys jest inhibitorem właśnie tego izoenzymu. U chorych otrzymujących jednocześnie Pegasys i teofilinę należy monitorować stężenie teofiliny w surowicy krwi i odpowiednio modyfikować jej dawkę. Interakcje pomiędzy teofiliną i produktem Pegasys przejawiać się mogą najsilniej po upływie ponad 4 tygodni leczenia.

Pacjenci zakażeni wyłącznie wirusem HCV i pacjenci zakażeni wyłącznie wirusem HBV

W badaniu farmakokinetycznym u 24 pacjentów zakażonych HCV, którzy otrzymywali jednocześnie leczenie podtrzymujące metadonem (mediana dawki 95 mg; od 30 mg do 150 mg) oraz produkt Pegasys podskórnym w dawce 180 mcg jeden raz w tygodniu przez 4 tygodnie, średnie stężenia metadonu były od 10 do 15 % wyższe w porównaniu z wartością na początku leczenia. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane, niemniej jednak pacjenci powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia objawów toksyczności metadonu. Szczególnie u pacjentów otrzymujących wysokie dawki metadonu należy rozważyć ryzyko wydłużenia odstępu QTc.

Rybawiryna, hamując aktywność dehydrogenazy monofosforanu inozyny, może wpływać na metabolizm azatiopryny, prawdopodobnie prowadząc do nagromadzenia monofosforanu 6-metylotioinozyny (6-MTIMP), który wiąże się z wystąpieniem mielotoksyczności u pacjentów leczonych azatiopryną. Należy unikać stosowania peginterferonu alfa-2a i rybawiryny jednocześnie z azatiopryną. W przypadkach, gdzie korzyści z podawania rybawiryny jednocześnie z azatiopryną uzasadniają potencjalne ryzyko, zaleca się ścisłą hematologiczną kontrolę podczas jednoczesnego stosowania azatiopryny, aby rozpoznać objawy mielotoksyczności, kiedy będzie konieczne zakończenie leczenia tymi lekami (patrz punkt 4.4).

Wyniki analizy parametrów farmakokinetycznych oznaczanych w trakcie głównych badań III fazy nie wykazały interakcji pomiędzy produktem Pegasys i lamiwudyną u pacjentów zakażonych wirusem HBV oraz produktem Pegasys i rybawiryną u pacjentów zakażonych wirusem HCV.

W badaniu klinicznym dotyczącym terapii skojarzonej telbiwudyną w dawce 600 mg na dobę z pegylowanym interferonem alfa-2a w dawce 180 mikrogramów, podawanym w leczeniu HBV podskórnym raz na tydzień, wykazano, iż ta skojarzona terapia związana jest ze zwiększonym ryzykiem powstania neuropatii obwodowej. Mechanizm tych zjawisk nie jest znany; zatem leczenie skojarzone telbiwudyny z innymi interferonami (pegylowanymi lub klasycznymi) może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem. Ponadto korzyści z terapii skojarzonej telbiwudyny z interferonem alfa (pegylowanym lub klasycznym) obecnie nie są ustalone. Zatem, leczenie skojarzone produktem Pegasys z telbiwudyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

U 47 pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, którzy ukończyli trwające 12 tygodni badanie farmakokinetyczne mające na celu ocenę wpływu rybawiryny na procesy fosforyzacji wewnątrzkomórkowej niektórych nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (lamiwudyny i zydowudyny lub stawudyny), nie obserwowano oznak interakcji międzylekowych. Aczkolwiek, z powodu dużej różnorodności, przedział ufności był szeroki. Jednoczesne podawanie nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTIs) nie wydaje się wpływać na ekspozycję osoczną rybawiryny.

Jednoczesne podawanie rybawiryny i dydanozyny nie jest zalecane. Podczas jednoczesnego podawania rybawiryny i dydanozyny w warunkach *in vitro*, zwiększa się ekspozycja na dydanozynę lub jej aktywny metabolit (5-trójfosforan dideoksyadenozyne). Donoszono o przypadkach niewydolności wątroby zakończonych zgonem, jak również obwodowej neuropatii, zapaleniu trzustki i objawowej kwasicy mleczanowej podczas stosowania rybawiryny.

Podczas stosowania zydowudyny jako części schematu leczenia stosowanego w terapii HIV, zgłaszano nasilenie niedokrwistości spowodowanej stosowaniem rybawiryny, pomimo że dokładny mechanizm pozostaje do wyjaśnienia. Równoczesne stosowanie rybawiryny i zydowudyny nie jest zalecane z powodu zwiększonego ryzyka niedokrwistości (patrz punkt 4.4). Wskazana jest rozważa w przypadku zastępowania zydowudyny w schemacie ART, jeśli już został ustalony. Jest to szczególnie ważne u pacjentów z niedokrwistością, wywołaną przez stosowanie zydowudyny, w wywiadzie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak jest odpowiednich danych klinicznych dotyczących stosowania peginterferonu alfa-2a u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone z interferonem alfa-2a na zwierzętach nie wykazały jego toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3), lecz potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Produkt Pegasys można stosować w ciąży tylko wtedy, kiedy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Nie wiadomo, czy składniki produktu leczniczego przenikają do mleka kobiecego. Ze względu na możliwe potencjalnie wystąpić reakcje niepożądane u dzieci karmionych piersią, przed rozpoczęciem leczenia należy zaprzestać karmienia piersią.

Stosowanie z rybawiryną

Wykazano istotne działanie teratogenne i (lub) embriotoksyczne u zwierząt poddanych działaniu rybawiryny. Rybawiryna jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży. W celu uniknięcia ciąży u kobiet lub partnerek mężczyzn leczonych produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną, należy podjąć wszelkie środki ostrożności. Pacjentki mogące potencjalnie zajść w ciążę muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci lub ich partnerki muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pegasys wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Chorzy, u których wystąpią zawroty głowy, dezorientacja, senność lub zmęczenie muszą być ostrzeżeni, że nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenie z badań klinicznych

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Częstość i nasilenie najczęściej zgłaszanych objawów niepożądanych w przypadku produktu Pegasys jest podobna do występujących w przypadku interferonu alfa-2a (patrz Tabela 4). Najczęściej zgłaszane objawy niepożądane związane z produktem Pegasys 180 mikrogramów miały w większości przypadków nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie wymagały modyfikacji dawki lub przerwania terapii.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

W badaniach klinicznych obejmujących 48 tygodni leczenia i 24 tygodnie obserwacji parametry bezpieczeństwa stosowania produktu Pegasys u osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B były podobne do stwierdzanych u osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Z wyjątkiem gorączki, częstość występowania większości zgłaszanych reakcji niepożądanych była zauważalnie mniejsza u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B leczonych produktem Pegasys w monoterapii w porównaniu do pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych produktem Pegasys w monoterapii (patrz Tabela 4). Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 88 % chorych leczonych produktem Pegasys wobec 53 % pacjentów w grupie porównawczej leczonej lamiwudyną, przy czym ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły w trakcie badań u 6 % osób leczonych produktem Pegasys i 4 % osób leczonych lamiwudyną. Zdarzenia niepożądane lub nieprawidłowe wartości wyników laboratoryjnych doprowadziły do przerwania leczenia u 5 % pacjentów leczonych produktem Pegasys, podczas gdy mniej niż 1 % wycofało się z leczenia lamiwudyną tych samych powodów. Częstość wycofania się z próby pacjentów z marskością wątroby była podobna do stwierdzanej w populacji ogólnej w każdej z leczonych grup.

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C u pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie

Ogólnie profil bezpieczeństwa dla produktu Pegasys w terapii skojarzonej z rybawiryną u pacjentów nieodpowiadających na leczenie był podobny do profilu u pacjentów wcześniej nieleczonych. W badaniach klinicznych u pacjentów nieodpowiadających na leczenie pegylowanym interferonem alfa 2b z rybawiryną, w których ekspozycja pacjentów na leczenie trwała 48 lub 72 tygodnie, częstość przerwania terapii z powodu działań niepożądanych lub nieprawidłowości laboratoryjnych w czasie leczenia produktem Pegasys i rybawiryną wyniosła odpowiednio 6 % i 7 %, w ramieniu otrzymującym 48 tygodniowe leczenie, oraz 12 % i 13 % w ramieniu z 72 tygodniowym leczeniem. Podobnie u pacjentów z marskością lub w stadium przed marskością częstość przerwania w trakcie leczenia produktem Pegasys z rybawiryną była wyższa w ramionach z leczeniem trwającym 72 tygodnie (13 % i 15 %) niż w trakcie leczenia trwającego 48 tygodni (6 % i 6 %). Pacjenci, którzy przerwali wcześniejszą terapię pegylowanym interferonem alfa 2b z rybawiryną z powodu toksycznego wpływu na układ krwiotwórczy byli wyłączeni z rekrutacji do badania.

W innym badaniu klinicznym, u pacjentów nieodpowiadających na leczenie z zaawansowanym włóknieniem lub marskością (wskaźnik Ishak od 3 do 6) i wyjściową liczbą płytek krwi o wartości $50\,000/\text{mm}^3$ byli leczeni przez 48 tygodni. Nieprawidłowości hematologicznych badań laboratoryjnych obserwowane podczas pierwszych 20 tygodni obejmowały niedokrwistość (26 % pacjentów z poziomem hemoglobiny $<10\text{ g/dl}$), neutropenię (30 % pacjentów z liczbą neutrofili $<750/\text{mm}^3$) i trombocytopenię (13 % z liczbą płytek $<50\,000/\text{mm}^3$) (patrz punkt 4.4).

Współistniejące zakażenie HIV-HCV

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, profil kliniczny działań niepożądanych produktu Pegasys stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, był podobny do obserwowanego u pacjentów z monoinfekcją HCV. U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, u których stosuje się leczenie skojarzone produktem Pegasys i rybawiryną, zgłaszano

następujące działania niepożądane występujące z częstością $\geq 1\%$ i 2% : zwiększenie stężenia kwasu mlekowego/kwasica mleczanowa, grypa, zapalenie płuc, chwiejność emocjonalna, apatia, szum uszny, ból krtaniowo-gardłowy, zapalenie czerwieni warg, nabyta lipodystrofia i chromaturia. Leczenie produktem Pegasys było związane ze zmniejszeniem całkowitej liczby limfocytów CD4+ w okresie pierwszych 4 tygodni bez zmniejszenia odsetka limfocytów CD4+. Efekt ten był odwracalny i ustępował po redukcji dawki lub zaprzestaniu terapii. Stosowanie produktu Pegasys nie miało negatywnego wpływu na wartości kontrolne HIV RNA podczas leczenia lub w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia. Ograniczone dane są dostępne u pacjentów z liczbą limfocytów CD4+ < 200 μ l.

Tabela 4 stanowi podsumowanie działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C produktem Pegasys w monoterapii oraz podczas leczenia skojarzonego produktem Pegasys z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Tabela 4. Objawy niepożądane zgłaszane podczas monoterapii produktem Pegasys osób zakażonych wirusem HBV lub HCV lub w terapii skojarzonej z rybawiryną pacjentów zakażonych wirusem HCV w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Układ, narząd	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do < 1/10	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do < 1/100	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, zakażenia o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej	zapalenie płuc, zakażenie skóry	zapalenie wsierdza, zapalenie ucha zewnętrznego,		posocznica
Nowotwory łagodne i złośliwe			nowotwór wątroby			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		małopłytkowość, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych		pancytopenia	niedokrwistość aplastyczna	wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego
Zaburzenia układu immunologicznego			sarkoidoza, zapalenie tarczycy	anafilaksja, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów	samoistna lub zakrzepowa płamica małopłytkowa	odrzućenie przeszczepu wątroby i nerek, choroba Vogt-Koyanagi-Harada
Zaburzenia endokrynologiczne		niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy	cukrzyca	cukrzycowa kwasica ketonowa		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	anoreksja		odwodnienie			

Układ, narząd	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	depresja*, niepokój, bezsenność*	zaburzenia emocjonalne, zmiany nastroju, agresja, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego	myśli samobójcze, omamy	samobójstwa, zaburzenia psychotyczne		stan maniakalny, zaburzenia dwubieguno- we, myśli mordercze
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty*, zaburzenia koncentracji	zaburzenia pamięci, omdlenia, osłabienie, migrena, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenie, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność	neuropatia obwodowa	śpiączka, drgawki, porażenie nerwu twarzowego		niedokrwie- nie mózgu
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie, ból oczu, zapalenie oczu, zeskórnienie spojówek	krwotok do siatkówki	neuropatia nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zaburzenia naczyniowe siatkówki, retinopatia, owrzodzenie rogówki	utrata widzenia,	surowicze odwarstwie- nie siatkówki
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy, ból uszu	utrata słuchu			
Zaburzenia serca		tachykardia, kołatanie serca, obrzęki obwodowe		zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, dławica, częstoskurcz nadkomorowy, zaburzenia rytmu, migotanie przedsionków, zapalenie osierdza, kardiomiopatia		
Zaburzenia naczyniowe		nagłe zaczerwienienie	nadciśnienie	krwotok mózgowy, zapalenie naczyń		obwodowe niedokrwie- nie

Układ, narząd	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, kaszel	duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosogardzieli, przekrwienie zatok, przekrwienie śluzówki nosa, nieżyt nosa, ból gardła	sapanie	śródmiażdżowe zapalenie płuc z zejściem śmiertelnym, zator tętnicy płucnej		
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka*, nudności*, ból brzucha*	wymioty, niestrawność, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, suchość błony śluzowej jamy ustnej	krwawienia z przewodu pokarmowego	wrząd trawienny, zapalenie trzustki		niedokrwienne zapalenie jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zaburzenia czynności wątroby	niewydolność wątroby, zapalenie dróg żółciowych, stłuszczenie wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry	wysypka, wzmożone pocenie się, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty			toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevens-Johnsona, obrzęk naczyńioruchowy, rumień wielopostaciowy	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni, bóle stawów	ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśni		zapalenie mięśni		rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				niewydolność nerek		

Układ, narząd	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbędnie często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		impotencja				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze*, ból*, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia*, drażliwość*	ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie				
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała				
Urazy i zatrucia				przedawkowanie leku		

* Te reakcje niepożądane występowały często (≥ 1/100 do < 1/10) u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B leczonych produktem Pegasys w monoterapii.

Wyniki badań laboratoryjnych

Leczenie produktem Pegasys wiązało się z odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych. Obserwowano zwiększenie aktywności AlAT, podwyższenie stężenia bilirubiny, zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemię, hipokalcemię, hipofosfatemię), hiperglikemię, hipoglikemię i zwiększenie stężenia trójglicerydów (patrz punkt 4.4). Do 2 % chorych leczonych produktem Pegasys, zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej z rybawiryną, wymagało modyfikacji dawki lub odstawienia leku z powodu zwiększenia aktywności AlAT.

Leczenie produktem Pegasys było związane ze zmniejszeniem wartości parametrów hematologicznych (leukopenia, neutropenia, limfopenia, trombocytopenia i zmniejszenie stężenia hemoglobiny), które zazwyczaj ulegały poprawie po modyfikacji dawki i powracały do wartości sprzed leczenia po 4–8 tygodniach po zakończeniu terapii (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Umiarkowana (ANC w zakresie $0,749 - 0,5 \times 10^9/l$) oraz ciężka (ANC: $< 0,5 \times 10^9/l$) neutropenia wystąpiły odpowiednio u 24 % (216/887) i 5 % (41/887) chorych, u których stosowano 48-tygodniowe leczenie skojarzone produktem Pegasys (180 mikrogramów) z rybawiryną (1000 lub 1200 miligramów).

Przeciwciała przeciwiinterferonowe

Do wytworzenia neutralizujących przeciwciał przeciwiinterferonowych dochodziło u 1–5 % chorych leczonych produktem Pegasys. Podobnie jak w przypadku innych interferonów, większą częstość występowania tego powikłania obserwowano u osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Jednak nie stwierdzono korelacji pomiędzy obecnością przeciwciał i brakiem reakcji na leczenie w żadnej z omawianych chorób.

Czynność tarczycy

Leczenie produktem Pegasys wiązało się z klinicznie istotnymi odchyleniami w wynikach badań czynności tarczycy, co wymagało podjęcia odpowiedniego leczenia (patrz punkt 4.4). Częstość występowania tych zaburzeń wyniosła 4,9 % w grupie chorych, u których stosowano leczenie skojarzone produktem Pegasys i rybawiryną (badanie NV15801) i była podobna do obserwowanej w przypadku leczenia innymi interferonami.

Wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

Chociaż objawy hematologiczne, takie jak neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość występowały częściej u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, większość z nich można było opanować poprzez modyfikację dawkowania lub stosowanie czynników wzrostowych, rzadko trzeba było przedwcześnie zakończyć leczenie. Obserwowano zmniejszenie ANC poniżej 500 kom/mm^3 u 13 % pacjentów otrzymujących produkt Pegasys w monoterapii oraz u 11 % otrzymujących leczenie skojarzone z rybawiryną. Zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej $50\,000/\text{mm}^3$ obserwowano u 10 % pacjentów otrzymujących produkt Pegasys w monoterapii oraz 8 % otrzymujących leczenie skojarzone z rybawiryną. Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny $< 10 \text{ g/dl}$) obserwowano u, odpowiednio, 7 i 14 % pacjentów.

4.9 Przedawkowanie

Podczas leczenia produktem Pegasys opisano przypadki przedawkowania leku po podaniu dwóch dawek przez dwa kolejne dni (zamiast po przerwie tygodniowej) oraz podawania dawek codziennie przez tydzień (łącznie dawki 1260 mikrogramów w ciągu tygodnia). U żadnego chorego, u którego doszło do przedawkowania leku, nie wystąpiły nieoczekiwane, poważne lub uniemożliwiające dalsze leczenie zdarzenia niepożądane. Dawki do 540 mikrogramów na tydzień podawano w próbach klinicznych leczenia raka nerki, a dawki do 630 mikrogramów na tydzień – w przewlekłych białaczkach szpikowych. Obserwowanymi objawami toksyczności ograniczającymi dawkowanie były: zmęczenie, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, neutropenia i małopłytkowość – objawy charakterystyczne dla terapii interferonem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek immunostymulujący/cytokina, kod ATC: L03A B11

Pegylowana postać interferonu alfa-2a (Pegasys) powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksyglikolu polietylenowego). Produkt Pegasys wykazuje w warunkach *in vitro* działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a.

Interferon alfa-2a jest sprzężony z bis-monometoksyglikolem polietylenowym w sposób polegający na kowalencyjnym podstawieniu jednego mola polimeru/mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 60 000, z czego cząsteczka białkowa stanowi w przybliżeniu 20 000.

U chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C odpowiadających na leczenie produktem Pegasys w dawce 180 mikrogramów do zmniejszenia miana HCV RNA dochodzi w dwóch fazach. W fazie pierwszej miano to zmniejsza się w ciągu 24 do 36 godzin od podania pierwszej dawki produktu Pegasys. W drugiej fazie (w kolejnych 4 do 16 tygodniach) do zmniejszenia miana dochodzi u tych chorych, którzy ostatecznie osiągają trwałą odpowiedź wirusologiczną. Rybawiryna w leczeniu skojarzonym z pegylowanym interferonem alfa-2a lub interferonem alfa nie wywiera znaczącego wpływu na kinetykę wirusa w ciągu pierwszych 4-6 tygodni.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:

Wyniki badań klinicznych

Do wszystkich badań klinicznych kwalifikowano pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, u których występowała aktywna replikacja wirusowa stwierdzana na podstawie obecności DNA HBV, podwyższonej aktywności ALAT oraz wyniku biopsji wątroby wskazującego na przewlekłe zapalenie tego narządu. Do badania WV16240 kwalifikowano pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg, natomiast do badania WV16241 – pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg i dodatnim wynikiem oznaczenia przeciwciała anti-HBe. W obu badaniach leczenie było prowadzone przez 48 tygodni, po czym następował 24-tygodniowy okres obserwacji bez leczenia. W obu badaniach porównywano produkt Pegasys w skojarzeniu z

placebo z produktem Pegasys w skojarzeniu z lamiwudyną oraz z lamiwudyną w monoterapii. Do tych badań klinicznych nie włączano chorych ze współwystępującym zakażeniem wirusami HBV/ HIV.

Odsetki odpowiedzi pod koniec okresu obserwacji obu badań przedstawiono w tabeli 5. W badaniu WV 16240 pierwotnym punktem końcowym oceny skuteczności była serokonwersja HBeAg i HBV-DNA poniżej 10^5 kopii/ml. W badaniu WV 16241 pierwotnym punktem końcowym oceny skuteczności była normalizacja aktywności AlAT i HBV-DNA poniżej 2×10^4 kopii/ml. DNA HBV oznaczano przy użyciu testu COBAS AMPLICOR HBV MONITOR (granica wykrywalności: 200 kopii/ml).

Ogółem, u 283 pacjentów ze 1351 (21 %) występowało zaawansowane włóknienie lub marskość, u 85 ze 1351 (6 %) – marskość. Nie wykazano różnic w odpowiedzi pomiędzy tą grupą a pacjentami bez zaawansowanego włóknienia lub marskości.

Tabela 5: Odpowiedź serologiczna, wirusologiczna i biochemiczna u chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B

Parametr odpowiedzi	Z obecnością antygenu HBeAg Badanie WV16240			Bez antygenu HBeAg/z obecnością przeciwciała anti-HBe Badanie WV16241		
	Pegasys 180 µg i placebo (N=271)	Pegasys 180 µg i lamiwudyna 100 mg (N=271)	Lamiwudyna 100 mg (N=272)	Pegasys 180 µg i placebo (N=177)	Pegasys 180 µg i lamiwudyna 100 mg (N=179)	Lamiwudyna 100 mg (N=181)
Serokonwersja HBeAg	32 % [#]	27 %	19 %	N/A	N/A	N/A
Odpowiedź ze strony HBV DNA*	32 % [#]	34 %	22 %	43 % [#]	44 %	29 %
Normalizacja AlAT	41 % [#]	39 %	28 %	59 % [#]	60 %	44 %
Serokonwersja HBsAg	3 % [#]	3 %	0 %	3 %	2 %	0 %

* U pacjentów z obecnością antygenu HBeAg: HBV DNA < 10^5 kopii/ml

U pacjentów bez antygenu HBeAg / z obecnością przeciwciała anti-HBe: HBV DNA < 2×10^4 kopii/ml

[#] wartość p (w porównaniu do lamiwudyny) $\leq 0,01$ (stratyfikowany test Cochran-Mantel-Haenszela)

Odpowiedź histologiczna była podobna w trzech grupach leczonych w każdym z badań, jednak u pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią po 24 tygodniach od zakończenia leczenia istniało istotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia również poprawy wyników badań histologicznych.

Wszyscy pacjenci, którzy zakończyli fazę III badania zakwalifikowali się do długoterminowego badania obserwacyjnego (WV 16866). Wśród pacjentów z badania WV 16240, którzy otrzymywali Pegasys w monoterapii i weszli do długoterminowego badania obserwacyjnego, odsetek trwałej serokonwersji HBeAg ocenianej po 12 miesiącach po zakończeniu leczenia wyniósł 48 % (73/153). U pacjentów, którzy otrzymywali Pegasys w monoterapii w badaniu WV 16241, odsetek odpowiedzi HBV-DNA i normalizacji aktywności AlAT ocenianych 12 miesięcy po zakończeniu leczenia wyniósł odpowiednio 42 % (41/97) i 59 % (58/99).

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Przewidywanie reakcji na leczenie

Patrz punkt 4.2 , Tabela 2.

Zależność efektu terapeutycznego od dawki w monoterapii

W bezpośrednim porównaniu z dawką 90 mikrogramów dawka 180 mikrogramów charakteryzowała się z lepszą trwałą odpowiedzią wirusologiczną u chorych z marskością wątroby. U chorych bez marskości wątroby bardzo podobne efekty terapeutyczne obserwowano zarówno w przypadku zastosowania dawki 135 jak i 180 mikrogramów.

Badania kliniczne u pacjentów wcześniej nieleczonych

Do wszystkich badań klinicznych włączano chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, wcześniej nieleczonych, z potwierdzonym mianem HCV RNA w surowicy krwi, zwiększoną aktywnością AlAT (z wyjątkiem badania NR 16071) i potwierdzonym w badaniu biopsyjnym wątroby przewlekłym zapaleniem wątroby. Około 80 % chorych z marskością i około 20 % pacjentów z dokonującą się marskością zostało włączonych do badania NV15495. Tylko pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV zostali włączeni do badania NR 15961 (patrz tabela 14). Pacjenci ci byli w fazie stabilnej zakażenia HIV i ze średnią liczbą limfocytów CD4 wynoszącą około 500 komórek/ μ l.

Schematy dawkowania, czas trwania terapii i wyniki badań u pacjentów z monoinfekcją HCV, jak i współistniejącym zakażeniem HIV-HCV przedstawiono w tabelach 6, 7, 8 i 14. Odpowiedź wirusologiczna została zdefiniowana jako niewykrywalna wartość HCV RNA mierzona testem COBAS AMPLICOR™ HCV Test, wersja 2.0 (limit wykrywalności 100 kopii/ml, co odpowiada 50 międzynarodowym jednostkom/ml), a trwałą odpowiedzią wirusologiczną – jako negatywny wynik HCV RNA ok. 6 miesięcy po zakończeniu terapii.

Tabela 6. Odpowiedź wirusologiczna u pacjentów zakażonych wirusem HCV

	Pegasys w monoterapii		Pegasys w monoterapii		Pegasys w terapii skojarzonej		
	pacjenci bez marskości i z marskością		pacjenci z marskością		pacjenci bez marskości i z marskością		
	Badanie NV15496 + NV15497 + NV15801		Badanie NV15495		Badanie NV15942	Badanie NV 15801	
	Pegasys 180 μ g (N=701) 48 tyg.	Interferon alfa-2a 6 mln j.m./3 mln j.m. i 3 mln j.m. (N=478) 48 tyg.	Pegasys 180 μ g (N=87) 48 tyg.	Interferon alfa-2a 3 mln j.m. (N=88) 48 tyg.	Pegasys 180 μ g i rybawiryna 1000/1200 mg (N=436) 48 tyg.	Pegasys 180 μ g i rybawiryna 1000/1200 mg (N=453) 48 tyg.	Interferon alfa-2b 3 mln j.m. i rybawiryna 1000/1200 mg (N=444) 48 tyg.
Odpowiedź na koniec leczenia	55 - 69 %	22 - 28 %	44 %	14 %	68 %	69 %	52 %
Całkowita trwała odpowiedź	28 - 39 %	11 - 19 %	30 %*	8 %*	63 %	54 %**	45 %**

* 95 % CI dla różnic: 11 % do 33 % wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,001

** 95 % CI dla różnic: 3 % do 16 % wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,003

Wyniki dotyczące odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów z monoinfekcją HCV leczonych produktem Pegasys w monoterapii i terapii skojarzonej z rybawiryną w zależności od genotypu i wartości wirerii przed leczeniem oraz w zależności od genotypu, wartości wirerii przed leczeniem i szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w 4. tygodniu zestawione są odpowiednio w tabeli 7 i 8. Wyniki badania NV15942 dostarczyły podstawę dla zaleceń dotyczących schematów dawkowania w oparciu o genotyp, wartość wirerii przed leczeniem i odpowiedź wirusologiczną w 4. tygodniu (patrz Tabele 1, 7 i 8).

Obecność lub brak marskości w zasadzie nie miały wpływu na różnice w schematach dawkowania, dlatego też zalecenia terapeutyczne dla genotypu 1,2 czy 3 są niezależne od tej początkowej charakterystyki.

Tabela 7. Trwała odpowiedź wirusologiczna z uwzględnieniem genotypu i początkowej wiremii po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z zakażeniem HCV

	Badanie NV15942				Badanie NV15801	
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni	Interferon alfa-2b 3 mln j.m. i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni
Genotyp 1 Niska wiremia Wysoka wiremia	29 % (29/101) 41 % (21/51) 16 % (8/50)	42 % (49/118)* 52 % (37/71) 26 % (12/47)	41 % (102/250)* 55 % (33/60) 36 % (69/190)	52 % (142/271)* 65 % (55/85) 47 % (87/186)	45 % (134/298) 53 % (61/115) 40 % (73/182)	36 % (103/285) 44 % (41/94) 33 % (62/189)
Genotyp 2/3 Niska wiremia Wysoka wiremia	84 % (81/96) 85 % (29/34) 84 % (52/62)	81 % (117/144) 83 % (39/47) 80 % (78/97)	79 % (78/99) 88 % (29/33) 74 % (49/66)	80 % (123/153) 77 % (37/48) 82 % (86/105)	71 % (100/140) 76 % (28/37) 70 % (72/103)	61 % (88/145) 65 % (34/52) 58 % (54/93)
Genotyp 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Niska wiremia = $\leq 800\,000$ j.m./ml; wysoka wiremia = $> 800\,000$ j.m./ml

* Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg, 48 tygodni vs. Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg, 48 tygodni: Iloraz szans (95 % CI) = 1,52 (1,07 do 2,17), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,020

* Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg, 48 tygodni vs. Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg, 24 tygodnie: Iloraz szans (95% CI) = 2,12 (1,30 do 3,46), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,002

Możliwość skrócenia leczenia do 24 tygodni u pacjentów zakażonych genotypem 1 i 4 badano na podstawie utrzymywania się szybkiej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów, którzy w 4. tygodniu leczenia uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną w badaniach NV15942 i ML17131 (patrz tabela 8).

Tabela 8. Trwała odpowiedź wirusologiczna z uwzględnieniem szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w 4. tygodniu u pacjentów zakażonych genotypem 1 i 4 HCV po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną

	Badanie NV15942		Badanie ML 17131
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 24 tygodnie
Genotyp 1 z RVR Niska wiremia Wysoka wiremia	90 % (28/31) 93 % (25/27) 75 % (3/4)	92 % (47/51) 96 % (26/27) 88 % (21/24)	77 % (59/77) 80 % (52/65) 58 % (7/12)
Genotyp 1 bez RVR Niska wiremia Wysoka wiremia	24 % (21/87) 27 % (12/44) 21 % (9/43)	43 % (95/220) 50 % (31/62) 41 % (64/158)	- - -
Genotyp 4 z RVR	(5/6)	(5/5)	92 % (22/24)
Genotyp 4 bez RVR	(3/6)	(4/6)	-

Niska wiremia = $\leq 800\,000$ j.m./ml; wysoka wiremia = $> 800\,000$ j.m./ml

RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV RNA niewykrywalny) w 4. i 24. tygodniu

Jakkolwiek wyniki wskazują, że skrócenie czasu leczenia do 24 tygodni może być związane z większym ryzykiem nawrotu (patrz tabela 9).

Tabela 9. Nawroty na koniec okresu leczenia u pacjentów, którzy uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną

	Badanie NV15942		Badanie NV15801
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni
Genotyp 1 z RVR	6,7 % (2/30)	4,3 % (2/47)	0 % (0/24)
Niska wiremia	3,8 % (1/26)	0 % (0/25)	0 % (0/17)
Wysoka wiremia	25 % (1/4)	9,1 % (2/22)	0 % (0/7 %)
Genotyp 4 z RVR	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

Możliwość skrócenia czasu leczenia do 16 tygodni u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 wirusa badana była na podstawie uzyskanej trwałej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów, którzy uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną w 4. tygodniu leczenia w badaniu NV 17317 (patrz Tabela 10).

W badaniu NV17317 u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 wirusa, wszyscy pacjenci otrzymywali Pegasys 180 µg podskórnym raz w tygodniu i rybawirynę w dawce 800 mg i byli przydzielani losowo do leczenia 16 tygodniowego lub 24 tygodniowego. Ogółem leczenie trwające 16 tygodni dawało niższe odsetki trwałej odpowiedzi wirusologicznej (65 %) od leczenia trwającego 24 tygodnie (76 %) ($p < 0,0001$).

Trwała odpowiedź wirusologiczna uzyskana w czasie 16-tygodniowego i 24 tygodniowego leczenia badana była również na podstawie retrospektywnej analizy podgrup pacjentów, którzy wykazywali nieoznaczalne HCV RNA w 4. tygodniu leczenia i niski poziom wiremii przed leczeniem, (patrz Tabela 10).

Tabela 10. Trwała odpowiedź wirusologiczna ogólnie i z uwzględnieniem szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w tygodniu 4 u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 wirusa po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną

Badanie NV17317				
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 16 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 24 tygodnie	Różnica w sposobach leczenia 95 %CI	Wartość p
Genotyp 2 lub 3	65 % (443/679)	76 % (478/630)	-10,6 % [-15,5 % ; - 0,06 %]	P<0,0001
Genotyp 2 lub 3, RVR	82 % (378/461)	90 %	-8,2 % [-12,8 % ; -3,7 %]	P=0,0006
Niska wiremia (LVL)	89 % (147/166)	(370/410)	-5,4 % [-12 % ; 0,9 %]	P=0,11
Wysoka wiremia (HVL)	78 % (231/295)	94 % (141/150) 88 % (229/260)	-9,7 % [-15,9 % ; -3,6 %]	P=0,002

Niska wiremia = $\leq 800\ 000$ j.m./ml; wysoka wiremia = $> 800\ 000$ j.m./ml

RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV RNA niewykrywalny) w 4. tygodniu

Nie jest jasne czy większa dawka rybawiryny (np. 1000/1200 mg/dobę dawkowana na masę ciała) daje wyższe odsetki SVR, niż dawka 800 mg/dobę, wówczas gdy leczenie zostaje skrócone do 16 tygodni.

Dane wskazują, że skrócenie leczenia do 16 tygodni jest związane z większym ryzykiem nawrotu choroby (patrz Tabela 11).

Tabela 11: Nawroty na koniec okresu leczenia u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 wirusa, którzy uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną

Badanie NV17317				
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 16 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 24 tygodnie	Różnica w sposobach leczenia 95 %CI	Wartość p
Genotyp 2 lub 3, RVR	15 % (67/439)	6 % (23/386)	9,3 % [5,2 % ; 13,6 %]	P<0,0001
Niska wiremia	6 % (10/155)	1 % (2/141)	5 % [0,6 % ; 10,3 %]	P=0,04
Wysoka wiremia	20 % (57/284)	9 % (21/245)	11,5 % [5,6 % ; 17,4 %]	P=0,0002

Niska wiremia = $\leq 800\ 000$ j.m./ml; wysoka wiremia = $> 800\ 000$ j.m./ml

RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV RNA niewykrywalny) w 4. tygodniu

Większą skuteczność produktu Pegasys w porównaniu do interferonu alfa-2a wykazano również pod względem odpowiedzi histologicznej, w tym u chorych z marskością i (lub) współistniejącym zakażeniem HIV-HCV.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie

W badaniu MV17150 pacjenci, którzy nie odpowiadali na wcześniejsze leczenie pegylowanym interferonem alfa 2b i rybawiryną byli przydzielani metodą randomizacji do 4 różnych sposobów leczenia:

- Pegasys 360 µg/tydzień przez 12 tygodni a następnie leczeni dawką 180 µg/tydzień przez kolejne 60 tygodni
- Pegasys 360 µg/tydzień przez 12 tygodni a następnie w dawce 180 µg/tydzień przez kolejne 36 tygodni
- Pegasys 180 µg/tydzień przez 72 tygodnie
- Pegasys 180 µg/tydzień przez 48 tygodni

Wszyscy pacjenci otrzymywali rybawirynę (1000 lub 1200 mg/dobę) w skojarzeniu z produktem Pegasys. Wszystkie ramiona leczenia miały 24 tygodniowy okres obserwacji po zakończeniu leczenia.

Wieloczynnikowa analiza regresyjna i zbiorcza analiza grup oceniała wpływ czasu leczenia i użycie dawki indukcyjnej jasno określiła czas trwania leczenia wynoszący 72 tygodnie jako podstawowy dla uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Różnice w trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) oparte na czasie trwania leczenia, czynnikach demograficznych i najlepszych odpowiedziach na poprzednie leczenie przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12. Tydzień 12 odpowiedź wirusologiczna (VR) i trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) u pacjentów z odpowiedzią wirusologiczną w 12. tygodniu, po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów nieodpowiadających na leczenie skojarzone peginterferonem alfa-2b i rybawiryną.

	Pegasys 360/180 lub 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 72 lub 48 tygodni (N = 942) Pacjenci z VR w 12^a tyg (N = 876)	Pegasys 360/180 lub 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 72 tygodnie (N = 473) SVR u pacjentów z VR w 12^b tyg (N = 100)	Pegasys 360/180 lub 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni (N = 469) SVR u pacjentów z VR w 12^b tyg (N = 57)
Całkowita	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Niska wiremia (LVL)	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
Wysoka wiremia (HVL)	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
Genotyp 1 lub 4	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Niska wiremia (LVL)	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
Wysoka wiremia (HVL)	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
Genotyp 2 lub 3	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Niska wiremia (LVL)	(2/5)	—	(1/2)
Wysoka wiremia (HVL)	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Obecność martwicy wątroby			
Martwica wątroby	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Brak martwicy wątroby	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
Najlepsza odpowiedź podczas ostatniego leczenia			
≥2log ₁₀ spadek HCV RNA	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
<2log ₁₀ spadek HCV RNA	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Brak najlepszej odpowiedzi podczas ostatniego leczenia	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Niska wiremia = ≤ 800 000 j.m./ml; wysoka wiremia = > 800 000 j.m./ml

a Uważa się, że pacjenci, którzy osiągnęli supresję wirusa (HCV RNA niewykrywalny, <50 j.m./ml) w 12. tygodniu uzyskali odpowiedź wirusologiczną w 12. tygodniu Pacjenci z nieoznaczonym w 12. tygodniu HCV RNA byli wyłączeni z rekrutacji do badania

b Pacjenci, którzy osiągnęli supresję wirusa w 12. tygodniu, ale nie mają oznaczonego HCV RNA pod koniec okresu obserwacji, są uważani za nieodpowiadających na leczenie

W badaniu HALT-C pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C i zaawansowanym włóknieniem lub marskością, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie interferonem alfa lub pegylowanym interferonem alfa w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną byli leczeni produktem Pegasys 180 µg i rybawiryną w dawce 1000/1200 mg/dzień. Pacjenci, u których HCV RNA był niewykrywalny po 20 tygodniach leczenia produktem Pegasys z rybawiryną pozostali na leczeniu skojarzonym przez 48 tygodni i mieli 24 tygodniowy okres obserwacji po zakończeniu leczenia. Prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej zależało od różnych schematów poprzedniego leczenia, patrz tabela 13.

Tabela 13 Trwała odpowiedź wirusologiczna w badaniu HALT –C w zależności od poprzedniego leczenia w populacji z brakiem odpowiedzi.

Poprzednie leczenie	Pegasys 180 mcg i Rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni
Interferon	27 % (70/255)
Interferon pegylowany	34 % (13/38)
Interferon i rybawiryna	13 % (90/692)
Pegylowany interferon i rybawiryna	11 % (7/61)

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

W tabeli 14 przedstawiono odpowiedź wirusologiczną u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, leczonych produktem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, w zależności od genotypu wirusa i wartości wirerii przed leczeniem.

Tabela 14. Trwała odpowiedź wirusologiczna z uwzględnieniem genotypu i początkowej wirerii po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

Badanie 15961			
	Interferon alfa-2a 3 mln j.m. i rybawiryna 800 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i placebo 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 48 tygodni
Wszyscy pacjenci	12 % (33/285)*	20 % (58/286)*	40 % (116/289)*
Genotyp 1	7 % (12/171)	14 % (24/175)	29 % (51/176)
Niska wiremia	19 % (8/42)	38 % (17/45)	61 % (28/46)
Wysoka wiremia	3 % (4/129)	5 % (7/130)	18 % (23/130)
Genotyp 2/3	20 % (18/89)	36 % (32/90)	62 % (59/95)
Niska wiremia	27 % (8/30)	38 % (9/24)	61 % (17/28)
Wysoka wiremia	17 % (10/59)	35 % (23/66)	63 % (42/67)

Niska wiremia = $\leq 800\ 000$ j.m./ml; wysoka wiremia = $> 800\ 000$ j.m./ml

* Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg, vs. Interferon alfa-2a 3 mln j.m i rybawiryna 800 mg.; Iloraz szans (95 % CI) = 5,40 (3,42 do 8,54), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0001$

* Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg, vs. Pegasys 180 µg: Iloraz szans (95 % CI) = 2,89 (1,93 do 4,32), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0001$

* Interferon alfa-2a 3 mln j.m i rybawiryna 800 mg, vs. Pegasys 180 µg: Iloraz szans (95 % CI) = 0,53 (0,33 do 0,85), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0084$

W późniejszym badaniu (NV18209) u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem C o genotypie 1 i zakażeniem HIV porównano leczenie produktem Pegasys 180 µg na tydzień z rybawiryną w dawce 800 mg lub 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg) na dobę przez 48 tygodni. Badanie to nie zostało zaprojektowane do oceny skuteczności. Dane dotyczące bezpieczeństwa w obu grupach leczonych rybawiryną były zgodne z ogólnie znanym profilem bezpieczeństwa produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną oraz nie wykazywały żadnych istotnych różnic, z wyjątkiem niewielkiego zwiększenia ryzyka niedokrwistości w ramieniu leczonym dużymi dawkami rybawiryny.

Pacjenci zakażeni wirusem C z prawidłową aktywnością ALAT

W badaniu NR 16071 pacjenci zakażeni wirusem C z prawidłową aktywnością ALAT przydzieleni byli losowo do grup otrzymujących Pegasys 180 mikrogramów tygodniowo i rybawirynę w dawce 800 mg/dobę i leczonych przez 24 lub 48 tygodni z następowym 24 tygodniowym okresem obserwacji lub do grupy nieotrzymującej żadnego leczenia przez 72 tygodnie. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) uzyskana w obu ramionach otrzymujących leczenie była podobna do uzyskanej w badaniu NV 15942.

Dzieci i młodzież

W finansowanym przez badacza badaniu CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study- Międzynarodowym Pediatricznym Badaniu w Przewlekłym Zapaleniu Wątroby typu C) 65 dzieci i młodzieży (6 -18 lat) z przewlekłym zakażeniem HCV było leczonych peginterferonem alfa-2a 100 µg/m² podawanym podskórnie raz w tygodniu i rybawiryną w dawce 15 mg/kg/dobę przez 24 tygodnie (genotyp 2 lub 3), lub 48 tygodni (wszystkie pozostałe genotypy). Wstępne i ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa wykazały brak oczywistych odstępstw od ogólnie znanego profilu bezpieczeństwa u dorosłych z przewlekłym zakażeniem HCV. Ważne, iż potencjalny wpływ na wzrost nie był zgłaszany. Wyniki dotyczące skuteczności były podobne do tych uzyskanych u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U zdrowych ochotników, po podaniu pojedynczej dawki 180 mikrogramów produktu Pegasys we wstrzyknięciu podskórnym peginterferon alfa-2a był wykrywalny w surowicy krwi po 3-6 godzinach. W ciągu 24 godzin stężenie leku w surowicy osiągało ok. 80 % wartości maksymalnej. Absorpcja leku jest przedłużona w czasie, a maksymalne stężenie w surowicy krwi osiągane jest po 72-96 godzinach od podania. Całkowita biodostępność produktu Pegasys wynosi 84 %, podobnie jak biodostępność interferonu alfa-2a.

Po podaniu dożylnym u ludzi peginterferon alfa-2a jest wykrywany głównie we krwi i płynie pozakomórkowym, a objętość dystrybucji (V_d) w stanie stacjonarnym wynosi 6 do 14 litrów. Z badań bilansu masy, dystrybucji tkankowej oraz badań autoradioluminograficznych całego ciała przeprowadzonych na szczurach wynika, że peginterferon alfa-2a poza osiągnięciem dużego stężenia we krwi, znajduje się także w wątrobie, nerkach i szpiku kostnym.

Nie opisano w pełni metabolizmu produktu Pegasys, niemniej badania na szczurach wskazują, że głównym narządem eliminującym znakowany radioaktywnie produkt są nerki. U ludzi klirens peginterferonu alfa-2a jest około 100 razy wolniejszy w porównaniu z klirensiem endogenego interferonu alfa-2a. Po podaniu dożylnym, okres półtrwania peginterferonu alfa-2a u zdrowych osobników wynosi około 60-80 godzin, podczas gdy standardowego interferonu – około 3-4 godzin. U pacjentów okres półtrwania po podaniu podskórnym jest dłuższy i wynosi średnio 160 godzin (84-353 godziny). Okres półtrwania może odzwierciedlać nie tylko fazę eliminacji związku, ale także przedłużone wchłanianie produktu Pegasys.

Po podaniu raz w tygodniu, zarówno u osób zdrowych, jak i u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, obserwowano proporcjonalny do dawki wzrost ekspozycji na Pegasys.

W porównaniu do dawki jednorazowej, stosowanie u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C produktu Pegasys jeden raz w tygodniu przez pierwsze 6-8 tygodni prowadzi do 2-3 krotnego zwiększenia stężenia peginterferonu alfa-2a w surowicy krwi. W przypadku dalszego stosowania (ponad 8 tygodni, jedna dawka na tydzień) nie obserwuje się dalszej kumulacji. Stosunek stężenia maksymalnego do minimalnego po 48 tygodniach leczenia wynosi 1,5 do 2,0. Stężenie peginterferonu alfa-2a utrzymuje się w surowicy krwi przez cały tydzień (168 godzin).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Zaburzenie czynności nerek wiąże się z niewielkim zmniejszeniem wartości całkowitego klirensu oraz wydłużeniem okresu półtrwania produktu Pegasys. U 3 chorych z wartością klirensu kreatyniny pomiędzy 20 i 40 ml/min, średnia wartość całkowitego klirensu była mniejsza o 25 % w porównaniu do chorych z prawidłową czynnością nerek. U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializą, klirens leku jest zmniejszony o 25 do 45 %. W przypadku stosowania dawki 135 mikrogramów osiągnęto podobną ekspozycję na lek, jak w przypadku podawania 180 mikrogramów u chorych z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2).

Zaleca się także zapoznanie się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) rybawiryny przed zastosowaniem produktu Pegasys w terapii skojarzonej z rybawiryną

Płeć

U zdrowych kobiet i mężczyzn farmakokinetyka produktu Pegasys po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym jest podobna.

Osoby w wieku podeszłym

W porównaniu do młodych zdrowych ochotników, u chorych powyżej 62. roku życia wchłanianie produktu Pegasys po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 180 mikrogramów było nieco opóźnione, ale nadal stałe (t_{max} 115 godzin u osób w wieku powyżej 62 lat vs. 82 godziny u młodszych). Wartość pola powierzchni pod krzywą stężenia leku w surowicy krwi (AUC) była nieznacznie większa u osób w podeszłym wieku (1663 w porównaniu do 1295 ng x godz/ml), ale maksymalne stężenie w surowicy krwi było podobne u osób powyżej 62. roku życia i młodych (9,1 w porównaniu do 10,3 ng/ml). Wyniki analizy ekspozycji na lek, odpowiedzi farmakodynamicznej oraz tolerancji leku pozwalają na stwierdzenie, że nie ma konieczności stosowania mniejszych dawek produktu Pegasys u chorych w wieku podeszłym (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Farmakokinetyka produktu Pegasys jest podobna u zdrowych ochotników i chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Podobną ekspozycję na lek oraz profil farmakokinetyczny obserwowano zarówno u pacjentów z marskością (grupa A według Child-Pugh) jak i bez marskości.

Miejsce podawania leku

Miejsce wstrzykiwania podskórnego produktu Pegasys powinno być ograniczone do okolicy brzucha i ud, ponieważ wielkość wchłaniania obliczona w oparciu o krzywą AUC wskazuje, że po wstrzyknięciu w okolicę brzucha i ud wchłanianie jest o około 20 – 30 % większe. W porównaniu do podania w okolicę brzucha i ud, podanie w okolicę ramienia prowadziło do zmniejszonej ekspozycji na Pegasys.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wartość badań nieklinicznych dotyczących toksyczności produktu Pegasys jest ograniczona ze względu na indywidualną, gatunkową wrażliwość na interferony. Przeprowadzone u małp cynomolgus badania toksyczności ostrej i przewlekłej wykazały, że wyniki uzyskane dla peginterferonu były podobne do wyników uzyskanych w badaniach interferonu alfa-2a.

Nie przeprowadzono badań dotyczących toksycznego wpływu produktu Pegasys na procesy rozrodcze. Podobnie jak miało to miejsce w przypadku innych interferonów alfa, u samic małp otrzymujących peginterferon alfa-2a obserwowano przedłużenie cyklu miesięczkowego. Leczenie interferonem alfa-2a powodowało statystycznie znamiennej większą częstość poronień u małp rezus. Jakkolwiek u noworodków małp urodzonych o czasie nie obserwowano działań teratogennych, nie można wykluczyć ich wystąpienia u ludzi.

Pegasys z rybawiryną

Stosując leczenie produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u małp nie obserwowano żadnych nowych objawów, które nie występowałyby wcześniej w przypadku podawania każdego z leków osobno. Głównym objawem niepożądanym związanym z leczeniem skojarzonym była łagodna lub umiarkowana przemijająca niedokrwistość, a jej stopień nasilenia był większy, niż w przypadku podawania każdego z produktów osobno.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu
polisorbat 80
alkohol benzylowy (10 mg/ 1 ml)
octan sodu
kwas octowy
woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań dotyczących niezgodności, produktu tego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.
Wstrzykiwacz należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (szkło silikonowe typu 1) z igłą (ze stali nierdzewnej), tłoczkiem (z gumy butylowej laminowanej fluorożywicą) i kapturkiem igły (z poliizoprenu) we wstrzykiwaczu.

Produkt dostępny w opakowaniach zawierających 1, 4 lub 12 wstrzykiwaczy. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do wstrzykiwań wyłącznie do jednorazowego użycia. Przed użyciem należy skontrolować wizualnie, czy roztwór nie zawiera cząstek lub nie ma zmienionej barwy.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Dokładne instrukcje dotyczące przygotowania i podawania produktu Pegasys we wstrzykiwaczu podano w ulotce dołączonej do opakowania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/011

EU/1/02/221/012

EU/1/02/221/013

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

20 czerwca 2002/ 20 czerwca 2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pegasys, 180 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden wstrzykiwacz zawiera

peginterferon alfa-2a*.....180 mikrogramów

Każdy wstrzykiwacz zawiera 180 mikrogramów peginterferonu alfa-2a* w 0,5 ml roztworu. Moc roztworu świadczy o ilości interferonu alfa-2a w cząsteczce peginterferonu alfa-2a niepoddanego pegylacji.

*Substancja czynna, peginterferon alfa-2a, jest kowalencyjnie sprzężonym interferonem alfa-2a, wytwarzanym z użyciem technologii rekombinowanego DNA z *Escherichia coli*, z bis-monometoksyglikolem polietylenowym.

Siła działania produktu nie powinna być porównywana do innego pegylowanego lub niepegylowanego białka należącego do tej samej klasy terapeutycznej. W celu uzyskania dodatkowych informacji patrz punkt 5.1.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Substancja pomocnicza:

Alkohol benzylowy (10 mg/ 1 ml)

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (do wstrzykiwań) we wstrzykiwaczu.

Roztwór jest klarowny i bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:

Produkt Pegasys jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B z obecnością antygenu HBeAg i bez, u dorosłych pacjentów ze skompensowaną chorobą wątroby, z oznakami replikacji wirusowej i z podwyższoną aktywnością AlAT lub z potwierdzonym histologicznie zapaleniem i (lub) włóknieniem wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C:

Produkt Pegasys wskazany jest w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych, ze stwierdzonym HCV RNA w surowicy krwi, również w przypadkach z wyrównaną marskością wątroby i (lub) współistniejącym klinicznie stabilnym zakażeniem HIV (patrz punkt 4.4).

Optymalnym sposobem leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C produktem Pegasys jest jego zastosowanie w skojarzeniu z rybawiryną. Skojarzone leczenie produktem Pegasys i rybawiryną jest zalecane u chorych wcześniej nieleczonych i u pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednio stosowane leczenie interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną.

Monoterapia jest wskazana głównie w przypadkach nietolerancji rybawiryny lub gdy jest ona przeciwwskazana.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C.

Przed zastosowaniem terapii skojarzonej produktem Pegasys z rybawiryną należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

Dawki i czas trwania leczenia

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:

W przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B z obecnością antygenu HBeAg jak i bez zaleca się stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu przez 48 tygodni, w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C - leczenie pacjentów wcześniej nieleczonych:

Zalecane jest stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów, podawanej jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda, w skojarzeniu z doustnie podaną rybawiryną lub w monoterapii.

Dawki rybawiryny zalecane w terapii skojarzonej z produktem Pegasys przedstawiono w Tabeli 1. Rybawiryna powinna być przyjmowana w trakcie posiłków.

Czas leczenia

Czas leczenia skojarzonego z rybawiryną w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C zależy od genotypu wirusa. Pacjenci zakażeni genotypem 1, którzy w 4. tygodniu mają wykrywalny HCV RNA, niezależnie od wartości wirerii przed leczeniem, powinni być leczeni przez okres 48 tygodni.

Leczenie trwające 24 tygodnie może być rozważone u pacjentów zakażonych

- genotypem 1, z niskim mianem wirusa przed leczeniem ($\leq 800\,000$ j.m./ml)
- genotypem 4

u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu. Jednakże, leczenie trwające 24 tygodnie może być związane z większym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 48 tygodni (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów przed podjęciem decyzji o czasie trwania leczenia należy wziąć pod uwagę tolerancję leczenia skojarzonego oraz dodatkowe czynniki, takie jak stopień włóknienia. U pacjentów zakażonych genotypem 1 i wysokim mianem wirusa przed leczeniem ($> 800\,000$ j.m./ml), u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu, skrócenie czasu leczenia powinno być rozważone z większą ostrożnością, ponieważ dostępne ograniczone dane sugerują, że może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

Pacjenci zakażeni genotypem 2 lub 3, którzy mają wykrywalny HCV RNA w 4. tygodniu leczenia, niezależnie od wartości wirerii przed leczeniem, powinni otrzymywać leczenie przez 24 tygodnie. Leczenie trwające jedynie przez 16 tygodni może być rozważone u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 z niskim mianem wirusa ($\leq 800\,000$ j.m./ml) przed leczeniem, u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV RNA jest ujemny. Ogólnie leczenie trwające 16 tygodni może być związane z niższą szansą uzyskania odpowiedzi wirusologicznej i wyższym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 24 tygodnie (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów tolerancja leczenia skojarzonego i obecność dodatkowych klinicznych lub prognostycznych czynników takich jak stopień włóknienia powinny być brane pod uwagę przy rozważaniu odstępstw od standardowej długości

leczenia trwającej 24 tygodnie. Skrócenie czasu leczenia u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 z wysokim mianem wirusa HCV RNA ($> 800\,000$ j.m./ml) przed leczeniem, którzy mają niewykrywalne HCV RNA w 4. tygodniu leczenia, powinno być rozważone z większą ostrożnością, gdyż może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (patrz Tabela 1).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów zakażonych genotypem 5 lub 6, dlatego zalecane jest u tych pacjentów leczenie skojarzone przez 48 tygodni dawką rybawiryny wynoszącą 1000/1200 mg na dobę.

Tabela 1. Zalecane dawkowanie w terapii skojarzonej u pacjentów zakażonych wirusem HCV

Genotyp	Dawka produktu Pegasys	Dawka rybawiryny	Czas terapii
Genotyp 1 z niską wiremią i RVR*	180 mikrogramów	$< 75\text{ kg} = 1000\text{ mg}$ $\geq 75\text{ kg} = 1200\text{ mg}$	24 tygodnie lub 48 tygodni
Genotyp 1 z wysoką wiremią i RVR*	180 mikrogramów	$< 75\text{ kg} = 1000\text{ mg}$ $\geq 75\text{ kg} = 1200\text{ mg}$	48 tygodni
Genotyp 4 z RVR*	180 mikrogramów	$< 75\text{ kg} = 1000\text{ mg}$ $\geq 75\text{ kg} = 1200\text{ mg}$	24 tygodnie lub 48 tygodni
Genotyp 1 lub 4 bez RVR*	180 mikrogramów	$< 75\text{ kg} = 1000\text{ mg}$ $\geq 75\text{ kg} = 1200\text{ mg}$	48 tygodni
Genotyp 2 lub 3 bez RVR**	180 mikrogramów	800 mg	24 tygodnie
Genotyp 2 lub 3 z niską wiremią z RVR**	180 mikrogramów	800 mg ^(a)	16 tygodni ^(a) lub 24 tygodnie
Genotyp 2 lub 3 z wysoką wiremią z RVR**	180 mikrogramów	800 mg	24 tygodnie

* RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV RNA niewykrywalny) w 4. i 24. tygodniu

**RVR = szybka odpowiedź wirusologiczna (ujemny HCV RNA) w 4. tygodniu

LVL= $\leq 800\,000$ j.m./ml; HVL= $> 800\,000$ j.m./ml

^(a) Nie jest jasne czy większa dawka rybawiryny (np. 1000/1200 mg/dobę dawkowana na masę ciała) daje wyższe odsetki SVR, niż dawka 800 mg/dobę, wówczas gdy leczenie zostaje skrócone do 16 tygodni.

Ostateczny kliniczny wpływ skrócenia początkowego leczenia do 16 tygodni zamiast leczenia trwającego 24 tygodnie jest nieznany, biorąc pod uwagę potrzebę leczenia pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie i z nawrotem choroby po leczeniu.

Zalecany czas leczenia produktem Pegasys w monoterapii wynosi 48 tygodni.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C - pacjenci uprzednio leczeni:

Zalecaną dawką produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 µg podawane jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Dla pacjentów $<75\text{ kg}$ i $\geq 75\text{ kg}$, dawki rybawiryny powinny wynosić, niezależnie od genotypu, odpowiednio 1000 mg na dobę i 1200 mg na dobę. Pacjenci, u których wykryto wirusa w 12. tygodniu powinni zakończyć leczenie. Zalecany całkowity czas trwania terapii to 48 tygodni. Jeśli rozważa się leczenie u pacjentów zarażonych genotypem 1 wirusa, nieodpowiadających na poprzednie leczenie skojarzone peginterferonem i rybawiryną, zalecany całkowity czas trwania terapii to 72 tygodnie (patrz punkt 5.1).

Współistniejące zakażenia HIV-HCV

Zalecaną dawką produktu Pegasys stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 mikrogramów 1 raz w tygodniu podskórnie przez okres 48 tygodni. Dla pacjentów zarażonych wirusem HCV o genotypie 1 oraz masie ciała $<75\text{ kg}$ i $\geq 75\text{ kg}$, dawki rybawiryny powinny wynosić odpowiednio 1000 mg na dobę i 1200 mg na dobę. Pacjenci zarażeni wirusem HCV o genotypie innym niż 1 powinni otrzymywać 800 mg rybawiryny na dobę. Czas terapii krótszy niż 48 tygodni nie jest wystarczająco zbadany.

Przewidywanie odpowiedzi na leczenie i jej braku - u pacjentów wcześniej nieleczonych

Wczesna odpowiedź wirusologiczna po 12. tygodniu leczenia, definiowana jako spadek wirerii o 2 log lub obniżenie się poziomu HCV RNA poniżej progu wykrywalności, okazała się być wartością prognostyczną dla uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (patrz Tabele 2 i 6).

Tabela 2. Wartość prognostyczna odpowiedzi wirusologicznej po 12. tygodniu w przypadku stosowania zalecanego schematu dawkowania produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną

Genotyp	Wynik negatywny			Wynik pozytywny		
	Brak odpowiedzi po 12. tygodniu	Brak trwałej odpowiedzi wirusologicznej	Wartość prognostyczna	Odpowiedź po 12. tygodniu	Trwała odpowiedź wirusologiczna	Wartość prognostyczna
Genotyp 1 (n=569)	102	97	95 % (97/102)	467	271	58 % (271/467)
Genotyp 2 i 3 (n=96)	3	3	100 % (3/3)	93	81	87 % (81/93)

W monoterapii produktem Pegasys negatywna wartość prognostyczna trwałej odpowiedzi wirusologicznej wynosi 98 %.

Podobną negatywną wartość prognostyczną obserwowano u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV leczonych produktem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną (odpowiednio 100 % (130/130) lub 98 % (83/85)). Pozytywną wartość prognostyczną wynoszącą 45 % (50/110) i 70 % (59/84) obserwowano dla genotypu 1 i genotypu 2/3 u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV otrzymujących leczenie skojarzone.

Przewidywanie odpowiedzi na leczenie i jej braku - u pacjentów uprzednio leczonych

U pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii leczonych ponownie przez 48 lub 72 tygodnie, supresja wirusa w 12. tygodniu (niewykrywalny HCV RNA definiowany jako < 50 j.m./ml) okazała się być czynnikiem predykcyjnym trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Prawdopodobieństwo nieosiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 48. lub 72. tygodniu leczenia, jeśli supresji wirusa nie uzyskano w 12. tygodniu, wyniosło odpowiednio 96 % (363 z 380) i 96 % (324 z 339). Prawdopodobieństwo osiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 48. lub 72. tygodniu leczenia, jeśli supresję wirusa uzyskano w 12. tygodniu, wyniosło odpowiednio 35 % (20 z 57) i 57 % (57 z 100).

Modyfikacja dawki w przypadku działań niepożądanych

Zasady ogólne

Jeżeli niezbędne jest zredukowanie dawki leku spowodowane przez średnio nasilone lub ciężkie działania niepożądane (kliniczne i(lub) stwierdzone w badaniach dodatkowych), zazwyczaj wystarczające jest jej początkowe zmniejszenie do 135 mikrogramów na tydzień. Niemniej jednak, w niektórych przypadkach, może być konieczna dalsza redukcja do 90 lub 45 mikrogramów. Ponowne zwiększanie dawki lub powrót do dawki początkowej można rozważyć po zmniejszeniu się stopnia nasilenia działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 oraz 4.8).

Układ krwiotwórczy (patrz także Tabela 3)

Redukcja dawki leku jest zalecana w przypadku zmniejszenia się liczby neutrofilów do wartości < 750/mm³. U chorych z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochnych (ANC) < 500/mm³ należy przerwać leczenie produktem Pegasys do czasu, gdy wartość ANC osiągnie > 1000/mm³. Leczenie można wówczas wznowić w początkowej dawce 90 mikrogramów i monitorować liczbę neutrofilów.

Redukcja dawki do 90 mikrogramów zalecana jest także w przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi do $< 50\,000/\text{mm}^3$. W przypadku zmniejszenia tej liczby do wartości $< 25\,000/\text{mm}^3$ zalecane jest przerwanie leczenia.

W razie wystąpienia niedokrwistości w trakcie terapii należy natychmiast postępować według poniższych zasad. Dawkę rybawiryny należy zredukować do 600 miligramów/dobę (200 miligramów rano i 400 miligramów wieczorem), jeśli dojdzie do wystąpienia jednego z następujących objawów niepożądanych: (1) u chorego bez istotnych chorób układu sercowo–naczyniowego nastąpi zmniejszenie stężenia hemoglobiny do wartości $< 10\text{ g/dl}$ ale $\geq 8,5\text{ g/dl}$ lub (2) u chorego ze stabilną chorobą układu sercowo–naczyniowego dojdzie do zmniejszenia stężenia hemoglobiny o $\geq 2\text{ g/dl}$ w trakcie 4 kolejnych tygodni w dowolnym okresie leczenia. Nie zaleca się powrotu do dawki początkowej rybawiryny. Leczenie rybawiryną powinno zostać całkowicie przerwane, jeśli dojdzie do wystąpienia jednego z następujących objawów niepożądanych: (1) u chorego bez istotnych chorób układu sercowo–naczyniowego nastąpi zmniejszenie stężenia hemoglobiny do wartości $< 8,5\text{ g/dl}$; (2) u chorego ze stabilną chorobą układu sercowo–naczyniowego utrzymuje się stężenie hemoglobiny $< 12\text{ g/dl}$ pomimo 4 tygodni leczenia dawką zredukowaną. Jeżeli nieprawidłowość ustąpi, można wznowić leczenie rybawiryną w dawce 600 miligramów na dobę; dalsze zwiększanie dawki do 800 miligramów na dobę zależy od indywidualnej decyzji lekarza prowadzącego. Powrót do dawki początkowej nie jest zalecany.

Tabela 3. Dawkowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych (dalsze wskazówki – patrz tekst powyżej).

	Redukcja dawki rybawiryny do 600 mg	Odstawienie rybawiryny	Redukcja dawki produktu Pegasys do 135 lub 90 lub 45 mikrogramów	Odstawienie produktu Pegasys	Przerwanie leczenia skojarzonego
Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC)			$< 750/\text{mm}^3$	$< 500/\text{mm}^3$	
Liczba płytek krwi			$< 50\,000/\text{mm}^3$ $> 25\,000/\text{mm}^3$		$< 25\,000/\text{mm}^3$
Stężenie Hb - bez choroby układu sercowo–naczyniowego	$< 10\text{ g/dl}$ i $\geq 8,5\text{ g/dl}$	$< 8,5\text{ g/dl}$			
Stężenie Hb - stabilna choroba układu sercowo–naczyniowego	spadek o $\geq 2\text{ g/dl}$ w trakcie kolejnych 4 tygodni w dowolnym okresie leczenia	$< 12\text{ g/dl}$ pomimo leczenia przez 4 tygodnie zredukowaną dawką			

W przypadku nietolerancji rybawiryny, leczenie produktem Pegasys należy kontynuować w monoterapii.

Czynność wątroby

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C często występują wahania nieprawidłowych wartości wyników badań czynności wątroby. Podobnie jak w przypadku leczenia innymi produktami interferonu alfa, również podczas stosowania produktu Pegasys obserwowano zwiększenie aktywności AlAT powyżej wartości początkowych, także u chorych, u których uzyskiwano odpowiedź wirusologiczną.

W badaniach klinicznych nad przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C u 8 spośród 451 pacjentów leczonych terapią skojarzoną, obserwowano izolowane zwiększenie aktywności AlAT ($\geq 10 \times$ górna granica wartości prawidłowych lub $\geq 2 \times$ wartość początkowa dla chorych z wartością

początkową $AlAT \geq 10 \times$ górna granica wartości prawidłowych), które ustąpiło bez redukcji dawek stosowanych leków. Jeżeli jednak obserwowane jest stopniowe zwiększenie lub utrzymujące się w czasie zwiększenie aktywności $AlAT$, dawkę należy początkowo zredukować do 135 mikrogramów. Jeśli pomimo redukcji dawki nadal postępuje zwiększenie aktywności $AlAT$ lub jeżeli oprócz zwiększenia aktywności $AlAT$ występuje także zwiększenie stężenia bilirubiny lub objawy niewyrównanej niewydolności wątroby, leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B nierzadko stwierdza się przejściowe zwiększenia aktywności $AlAT$, czasem do poziomu dziesięciokrotnie przewyższającego górną granicę normy, co może być odzwierciedleniem klirensu immunologicznego. Leczenia nie należy na ogół rozpoczynać, jeżeli aktywność $AlAT$ przekracza 10 razy górną granicę normy. Należy rozważyć kontynuowanie terapii z częstszą kontrolą czynności wątroby w momentach wzrostu aktywności $AlAT$. W razie obniżenia dawki produktu Pegasys lub przerwania stosowania tego leku leczenie można podjąć na nowo po powrocie prawidłowych wartości omawianego parametru (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy chorych

Chorzy w podeszłym wieku

Stosowanie produktu Pegasys u chorych w podeszłym wieku nie wymaga modyfikacji w stosunku do ogólnie zalecanego dawkowania 180 mikrogramów jeden raz na tydzień (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Tylko ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności są dostępne dla dzieci i młodzieży (6-18 lat) (patrz punkt 5.1). Pegasys jest przeciwwskazany u noworodków i dzieci poniżej 3 lat, ze względu na obecność w preparacie alkoholu benzylowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Chorzy z zaburzeniem czynności nerek

U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczenie zaczynać należy od dawki 135 mikrogramów (patrz punkt 5.2). Niezależnie od dawki początkowej oraz stopnia zaawansowania niewydolności nerek, należy ściśle monitorować stan pacjentów, a w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, odpowiednio zredukować dawkę.

Chorzy z zaburzeniem czynności wątroby

Wykazano bezpieczeństwo i skuteczność produktu Pegasys w przypadku stosowania u chorych z wyrównaną marskością wątroby (grupa A wg klasyfikacji Child-Pugh). Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności produktu Pegasys u chorych z niewyrównaną marskością wątroby (grupa B lub C w klasyfikacji Child-Pugh lub chorzy z krwawieniami z żyłaków przełyku) (patrz punkt 4.3).

Klasyfikacja Child-Pugh dzieli chorych na grupy A, B, C (z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim stopniem nasilenia objawów), co odpowiada wartościom skali punktowej odpowiednio: 5–6, 7–9 i 10–15.

Ocena zmodyfikowana

Oceniany parametr	Stopień zaawansowania	Wartość punktowa
Encefalopatia	Brak	1
	Stopień 1-2	2
	Stopień 3-4*	3
Wodobrzusze	Brak	1
	Niewielkie	2
	Średnio nasilone	3
Bilirubina w surowicy krwi (mg/dl)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
w jednostkach SI = $\mu\text{mol/l}$)	<34	1
	34-51	2
	>51	3
Stężenie albuminy w surowicy krwi (g/dl)	>3,5	1
	3,5-2,8	2
	<2,8	3
INR	<1,7	1
	1,7-2,3	2
	>2,3	3

* stopniowanie według Trey, Burns and Saunders (1966)

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, interferony alfa lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.
- Zapalenie wątroby o etiologii autoimmunologicznej.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub niewyrównana marskość wątroby.
- Noworodki i dzieci poniżej 3 lat, ze względu na obecność w preparacie alkoholu benzylowego (patrz punkt 4.4).
- Wywiad obciążony ciężką chorobą serca, w tym niestabilną lub niedostatecznie kontrolowaną chorobą serca w okresie ostatnich 6 miesięcy (patrz punkt 4.4).
- Rozpoczęcie leczenia produktem Pegasys jest przeciwwskazane u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV i marskością wątroby lub zmianami ≥ 6 w skali Child-Pugh, chyba, że zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej zostało wywołane wyłącznie przez takie leki jak atazanawir i indynawir.
- Leczenie skojarzone produktem Pegasys i telbivudyną (patrz punkt 4.5).

W przypadku planowania terapii skojarzonej produktem Pegasys z rybawiryną, należy zapoznać się również z przeciwwskazaniami do stosowania rybawiryny zamieszczonymi w jej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia psychiczne oraz ośrodkowego układu nerwowego (OUN): U niektórych pacjentów podczas leczenia produktem Pegasys, jak również, nawet po jego zakończeniu (w większości, w ciągu pierwszych sześciu miesięcy obserwacji po zakończeniu leczenia), opisywano występowanie ciężkich objawów ze strony OUN, w szczególności depresji, jak również myśli i prób samobójczych. Ponadto, podczas leczenia interferonami alfa, obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym zachowania agresywne (czasem skierowane wobec innych osób takie jak wyobrażenia o popełnianiu morderstwa), zaburzenia dwubiegunowe, stan maniakałny, splątanie oraz zmiany stanu psychicznego. Pacjenci powinni być poddawani ścisłej obserwacji w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych świadczących o zaburzeniach psychicznych. W przypadku stwierdzenia takich objawów, lekarz prowadzący powinien rozważyć potencjalny stopień ciężkości tych działań niepożądanych leku i ocenić wskazania do zastosowania odpowiednich środków leczniczych. Jeśli objawy psychiczne utrzymują się lub ulegają nasileniu, lub też wystąpią myśli samobójcze, zaleca się przerwanie podawania produktu Pegasys, obserwację pacjenta i zapewnienie mu odpowiedniej pomocy psychiatrycznej.

Pacjenci chorujący obecnie lub w przeszłości na poważne choroby psychiczne: Jeśli leczenie produktem Pegasys u pacjenta chorującego obecnie lub w przeszłości na poważną chorobę psychiczną jest w opinii lekarza niezbędne, można je rozpocząć jedynie pod warunkiem zapewnienia pacjentowi odpowiedniej, zindywidualizowanej diagnostyki i terapii zaburzeń psychicznych.

W przypadku planowania terapii skojarzonej produktem Pegasys z rybawiryną, należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

Wszyscy chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C przed włączeniem do badań klinicznych, mieli wykonaną biopsję, ale w pewnych przypadkach (np. chorzy zakażeni genotypem 2 lub 3) podjęcie leczenia jest możliwe bez potwierdzenia histologicznego. Przed rozpoczęciem leczenia decyzję o wykonaniu biopsji należy podejmować w odniesieniu do aktualnie obowiązujących zaleceń.

U pacjentów z prawidłową aktywnością AlAT progresja włóknienia przebiega wolniej niż u pacjentów z podwyższoną aktywnością AlAT. Dlatego należy przed podjęciem decyzji o leczeniu rozważyć inne kryteria np. genotyp wirusa, wiek pacjenta, obecność pozawątrobowych manifestacji objawów, ryzyko przeniesienia zakażenia itp.

Substancja pomocnicza: Alkohol benzylowy. Pegasys jest przeciwwskazany u niemowląt oraz małych dzieci w wieku do 3 lat ze względu na zawartość alkoholu benzylowego.

Badania laboratoryjne przed rozpoczęciem leczenia oraz w czasie jego prowadzenia

U wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia produktem Pegasys zalecane jest wykonanie standardowego zestawu badań hematologicznych i biochemicznych.

Poniższe wartości mogą być uważane za początkowe dla rozpoczęcia leczenia:

- liczba płytek krwi $\geq 90000/\text{mm}^3$;
- bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$;
- prawidłowo kontrolowana czynność tarczycy (TSH i T4).

Badania hematologiczne należy powtarzać po 2 i 4 tygodniach, a badania biochemiczne – w 4. tygodniu leczenia. Dodatkowe badania należy wykonywać okresowo w trakcie całej terapii.

W badaniach klinicznych stwierdzono, że stosowanie produktu Pegasys wiązało się ze zmniejszeniem zarówno całkowitej liczby leukocytów jak i bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) we krwi obwodowej, zazwyczaj w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia (patrz punkt 4.8). Rzadko obserwowano dalsze zmniejszenie wymienionych parametrów po 8 tygodniach leczenia. Zmniejszenie wartości ANC było odwracalne po redukcji dawki leku lub jego odstawieniu (patrz punkt 4.2), większość pacjentów osiągała wartości mieszczące się w granicach normy w ciągu 8 tygodni, a wszyscy pacjenci po około 16 tygodniach osiąkali wartości sprzed leczenia.

W trakcie leczenia produktem Pegasys obserwowano zmniejszenie liczby płytek krwi; wartości te w okresie obserwacji po leczeniu, powracały do wartości sprzed rozpoczęcia terapii (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach może okazać się konieczna modyfikacja dawki leku (patrz punkt 4.2).

Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny < 10 g/dl) obserwowano z częstością do 15% wśród pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C w badaniach klinicznych dotyczących leczenia skojarzonego produktem Pegasys i rybawiryną. Częstość zależała od czasu trwania terapii i dawki rybawiryny (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia niedokrwistości jest większe w populacji kobiet.

Podobnie jak w przypadku innych interferonów, w razie podawania produktu Pegasys w skojarzeniu z innymi lekami mogącymi hamować czynność szpiku, zachować należy szczególną ostrożność.

Jak podano w literaturze, pancytopenia i hamowanie czynności szpiku występują w ciągu 3 do 7 tygodni po podaniu peginterferonu i rybawiryny jednocześnie z azatiopryną. Ta mielotoksyczność była odwracalna w ciągu 4 do 6 tygodni po zaprzestaniu leczenia przeciwwirusowego HCV z jednocześnie stosowaną azatiopryną i nie powracała po ponownym rozpoczęciu monoterapii którymkolwiek z tych leków (patrz punkt 4.5).

Użycie produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną w przewlekłym zapaleniu wątroby typu C u pacjentów z niepowodzeniem po wcześniejszej terapii nie było wystarczająco zbadane u pacjentów, którzy przerwali poprzednią terapię z powodu działań niepożądanych ze strony układu krwiotwórczego. Lekarz rozważający decyzję o podjęciu leczenia u tych pacjentów powinien brać pod uwagę ryzyko i korzyści płynące z ponownego leczenia.

Układ wewnętrzwydzielniczy

W trakcie podawania interferonów alfa, w tym produktu Pegasys, obserwowano zaburzenia czynności tarczycy lub nasilenie uprzednio istniejących zaburzeń ze strony tego narządu. Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić stężenie TSH i T4. Leczenie produktem Pegasys można rozpocząć lub kontynuować wówczas, gdy możliwe jest utrzymanie stężenia TSH w zakresie wartości prawidłowych stosując odpowiednie leczenie farmakologiczne. W trakcie leczenia należy oznaczać stężenie TSH, w przypadku wystąpienia objawów mogących sugerować zaburzenia czynności tarczycy (patrz punkt 4.8). Tak jak w przypadku innych interferonów, podczas leczenia produktem Pegasys obserwowano przypadki hipoglikemii, hiperglikemii i cukrzycy (patrz punkt 4.8). Pacjenci z powyższymi stanami chorobowymi, które nie są odpowiednio kontrolowane przez leki, nie powinni rozpoczynać monoterapii produktem Pegasys lub skojarzonej terapii produktem Pegasys z rybawiryną. Pacjenci, u których te stany rozwiną się podczas leczenia i nie mogą być kontrolowane lekami, powinni odstawić produkt Pegasys lub przerwać leczenie skojarzone produktem Pegasys z rybawiryną.

Układ sercowo-naczyniowy

W trakcie leczenia interferonem alfa, w tym produktem Pegasys, mogą wystąpić: nadciśnienie tętnicze, arytmie pochodzenia nadkomorowego, zastoinowa niewydolność serca, ból w klatce piersiowej i zawał serca. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia u chorych z rozpoznaną wcześniej chorobą serca wykonać badanie elektrokardiograficzne. Należy czasowo lub całkowicie zaprzestać leczenia w przypadku pogorszenia się czynności układu krążenia. Wskazaniem do zmniejszenia dawki rybawiryny lub zaprzestania jej podawania chorym ze współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, może być także wystąpienie niedokrwistości (patrz punkt 4.2).

Czynność wątroby

Leczenie przerwać należy u chorych, u których w trakcie terapii dojdzie do dekompensacji czynności wątroby. W trakcie leczenia produktem Pegasys, podobnie jak w przypadku innych produktów interferonu alfa, obserwuje się zwiększenie aktywności ALAT powyżej wartości początkowej, również u chorych z odpowiedzią wirusologiczną. Leczenie należy przerwać, jeżeli zwiększenie aktywności ALAT ma charakter postępujący i klinicznie istotny pomimo redukcji dawki lub jeśli towarzyszy mu zwiększenie stężenia bilirubiny bezpośredniej (patrz punkt 4.2 i 4.8).

W przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B, w odróżnieniu od przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, nierzadko dochodzi do zaostrzenia przebiegu choroby w trakcie leczenia, charakteryzującego się przejściowym i potencjalnie istotnym wzrostem aktywności ALAT w surowicy. W badaniach klinicznych nad stosowaniem produktu Pegasys u osób zakażonych wirusem HBV znacznym zwiększeniu aktywności transaminaz towarzyszyły łagodne zmiany innych wskaźników czynności wątroby ale bez oznak dekompensacji tej czynności. W około połowie przypadków podwyższenia aktywności transaminaz do poziomu dziesięciokrotnie przewyższającego górną granicę normy zredukowano dawkę produktu Pegasys lub odstawiono lek do chwili normalizacji omawianego parametru, podczas gdy u pozostałych pacjentów leczenie kontynuowano bez zmian. We wszystkich przypadkach zalecano częstsze kontrole czynności wątroby.

Nadwrażliwość na lek

W trakcie leczenia interferonem alfa rzadko obserwowano poważne, ostre reakcje nadwrażliwości (jak np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksja). W przypadku wystąpienia takich reakcji leczenie należy przerwać i natychmiast wdrożyć odpowiednie postępowanie. Przerwanie terapii nie wymaga przemieszczania wysypki skórnej.

Choroby autoimmunologiczne

U chorych otrzymujących produkty interferonu alfa obserwowano powstawanie antyprzeciwciał i zaburzeń autoimmunologicznych. Chorzy z predyspozycją do rozwoju zaburzeń autoimmunologicznych mogą należeć do grupy podwyższonego ryzyka. Chorzy z objawami charakterystycznymi dla zaburzeń autoimmunologicznych powinni zostać poddani dokładnej ocenie; w tej grupie chorych rozważyć należy powtórnie korzyści i ryzyko kontynuacji terapii interferonem (patrz również *Układ wewnętrzny* 4.4. i 4.8).

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem były zgłaszane przypadki zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Ten zespół jest ziarniniakową chorobą o podłożu zapalnym dotyczącą oczu, narządu słuchu, opon i skóry. W przypadku podejrzenia zespołu VKH należy przerwać leczenie przeciwwirusowe i rozważyć terapię kortykosteroidami (patrz punkt 4.8).

Gorączka/infekcje

Chociaż gorączka może być związana z zespołem objawów grypopodobnych często zgłaszanym w przebiegu leczenia interferonem, należy wykluczyć inne przyczyny utrzymywania się gorączki, w szczególności ciężkie infekcje (bakteryjne, wirusowe, grzybicze), zwłaszcza u chorych z neutropenią. Podczas leczenia alfa-interferonami, w tym produktem Pegasys, donoszono o ciężkich infekcjach (bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych) i posocznicy. W takim przypadku należy natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie zakażenia i rozważyć zakończenie terapii.

Zmiany w narządzie wzroku

Podobnie jak w przypadku leczenia innymi interferonami, również podczas leczenia produktem Pegasys donoszono w rzadkich przypadkach o retinopatii, w tym o krwotokach do siatkówki, „kłębków waty”, obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, neuropatii nerwu wzrokowego oraz niedrożności tętnicy lub żyły siatkówki, które mogą doprowadzić do utraty wzroku. Przed rozpoczęciem leczenia wszyscy chorzy powinni mieć wykonane badanie okulistyczne. Każdy chory zgłaszający osłabienie lub utratę wzroku musi mieć przeprowadzone właściwe i pełne badanie okulistyczne. W trakcie terapii produktem Pegasys chorzy ze stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami wzroku (np. chorzy z retinopatią cukrzycową lub nadciśnieniową), powinni mieć wykonywane okresowo badanie okulistyczne. Leczenie produktem Pegasys powinno zostać przerwane w przypadkach nasilenia się lub wystąpienia nowych zaburzeń wzroku.

Zmiany w płucach

Podobnie jak w przypadku leczenia innymi produktami interferonu alfa, również podczas leczenia produktem Pegasys obserwowano objawy płucne, takie jak duszność, nacieki w tkance płucnej, zapalenie płuc i śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych. Leczenie należy przerwać w przypadku utrzymujących się nacieków w tkance płucnej, nacieków o niejasnym pochodzeniu lub zaburzonej czynności płuc.

Zmiany skórne

Leczenie interferonami alfa może wiązać się z zaostrzeniem przebiegu lub ujawnieniem się łuszczycy lub sarkoidozy. U chorych z łuszczycą Pegasys stosować należy ostrożnie; w przypadku wystąpienia lub nasilenia się objawów łuszczycy rozważyć należy przerwanie terapii.

Przeszczep narządów

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Pegasys z rybawiryną u pacjentów z przeszczepioną wątrobą i innymi narządami. Podczas leczenia produktem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną zgłaszano odrzucenia przeszczepów wątroby i nerek.

Współistnienie zakażenia HCV i HIV

Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego leków przeciwwirusowych, które są stosowane jednocześnie z interferonem i/lub rybawiryną, w szczególności z działaniami niepożądanymi i objawami toksyczności dla każdego produktu i ewentualną możliwością nasilenia toksyczności ze strony produktu Pegasys stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z rybawiryną. W badaniu NR 15961, u pacjentów stosujących jednocześnie stawudynę i interferon z lub bez rybawiryny, częstość występowania zapalenia trzustki i/lub kwasicy mleczanowej wynosiła 3 % (12/398).

U chorych ze współistniejącym zakażeniem HIV, u których stosuje się intensywne leczenie antyretrowirusowe (HAART - Highly Active Anti-Retroviral Therapy), może wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej. Dlatego też w tej grupie chorych, w przypadku wprowadzania terapii produktem Pegasys i rybawiryną, należy zachować szczególną ostrożność (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla rybawiryny).

Chorzy z zakażeniem HIV i zaawansowaną marskością wątroby, u których stosuje się jednocześnie HAART oraz rybawirynę w skojarzeniu z interferonem, w tym z produktem Pegasys, mają także zwiększone ryzyko rozwoju niewyrównanej niewydolności wątroby i zgonu. Wartości wyjściowe u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem, które mogą być związane z dekompensacją czynności wątroby obejmują: podwyższony poziom bilirubiny, obniżone stężenie hemoglobiny, zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej lub zmniejszenie liczby płytek krwi oraz leczenie dydanozyną (ddI).

Jednoczesne podawanie rybawiryny i zydowudyny nie jest zalecane ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju niedokrwistości (patrz punkt 4.5).

Podczas leczenia, u pacjentów, u których występuje zakażenie HIV i HCV, należy prowadzić ścisłą obserwację objawów podmiotowych i przedmiotowych dekompensacji czynności wątroby (w tym obrzęków, encefalopatii, krwawienia z żyłaków przełyku, zaburzeń czynności syntetyzujących wątroby; np. skala Child-Pugh oceniana na 7 lub więcej). Na ocenę w skali Child-Pugh mogą wpływać czynniki związane z leczeniem (hiperbilirubinemia pośrednia, zmniejszenie stężenia albumin) oraz niekoniecznie związane z dekompensacją czynności wątroby. Leczenie produktem Pegasys należy natychmiast przerwać u pacjentów z dekompensacją czynności wątroby.

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z liczbą limfocytów CD4 poniżej 200 komórek/ μ l. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku leczenia pacjentów z małą liczbą limfocytów CD4.

Zaburzenia zębów i okolicy zębów

U pacjentów otrzymujących produkt Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i okolicy zębów, które mogą prowadzić do wypadania zębów. Ponadto występująca suchość błony śluzowej jamy ustnej może mieć szkodliwy wpływ na zęby oraz błonę śluzową jamy ustnej podczas długotrwałego skojarzonego leczenia produktem Pegasys oraz rybawiryną. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy dziennie i regularnie kontrolować stan uzębienia u dentysty. Ponadto, u niektórych pacjentów mogą występować wymioty. W przypadku wystąpienia takiej reakcji należy poradzić pacjentom, aby dokładnie płukali jamę ustną po wymiotowaniu.

Zastosowanie peginterferonu jako długookresowej monoterapii podtrzymującej (niezarejestrowane zastosowanie)

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu (HALT-C) przeprowadzonym w USA na grupie pacjentów z HCV nieodpowiadających na leczenie i z różnym stopniem zwłóknienia wątroby, w czasie 3,5-letniej terapii produktem Pegasys w dawce 90 mikrogramów podawanym raz na tydzień w monoterapii nie obserwowano istotnego zmniejszenia odsetka zwłóknień lub związanych z tym klinicznie istotnych wydarzeń.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji z innymi lekami zostały przeprowadzone tylko u osób dorosłych

U zdrowych mężczyzn stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów 1 raz w tygodniu przez 4 tygodnie nie powodowało jakiegokolwiek wpływu na właściwości farmakokinetyczne mefenytoiny, dapsonu, debryzochiny i tolbutamidu, co sugeruje, że Pegasys w warunkach *in vivo* nie wpływa na czynność izoenzymów 3A4, 2C9, 2C19 i 2D6 cytochromu P 450.

W tym samym badaniu obserwowano zwiększenie o 25 % wartości AUC dla teofiliny, będącej wskaźnikiem aktywności izoenzymu 1A2 cytochromu P450, co wykazuje, że Pegasys jest inhibitorem właśnie tego izoenzymu. U chorych otrzymujących jednocześnie Pegasys i teofilinę należy monitorować stężenie teofiliny w surowicy krwi i odpowiednio modyfikować jej dawkę. Interakcje pomiędzy teofiliną i produktem Pegasys przejawiać się mogą najsilniej po upływie ponad 4 tygodni leczenia.

Pacjenci zakażeni wyłącznie wirusem HCV i pacjenci zakażeni wyłącznie wirusem HBV

W badaniu farmakokinetycznym u 24 pacjentów zakażonych HCV, którzy otrzymywali jednocześnie leczenie podtrzymujące metadonem (mediana dawki 95 mg; od 30 mg do 150 mg) oraz produkt Pegasys podskórnym w dawce 180 mcg jeden raz w tygodniu przez 4 tygodnie, średnie stężenia metadonu były od 10 do 15 % wyższe w porównaniu z wartością na początku leczenia. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane, niemniej jednak pacjenci powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia objawów toksyczności metadonu. Szczególnie u pacjentów otrzymujących wysokie dawki metadonu należy rozważyć ryzyko wydłużenia odstępu QTc.

Rybawiryna, hamując aktywność dehydrogenazy monofosforanu inozyny, może wpływać na metabolizm azatiopryny, prawdopodobnie prowadząc do nagromadzenia monofosforanu 6-metylotioinozyny (6-MTIMP), który wiąże się z wystąpieniem mielotoksyczności u pacjentów leczonych azatiopryną. Należy unikać stosowania peginterferonu alfa-2a i rybawiryny jednocześnie z azatiopryną. W przypadkach, gdzie korzyści z podawania rybawiryny jednocześnie z azatiopryną uzasadniają potencjalne ryzyko, zaleca się ścisłą hematologiczną kontrolę podczas jednoczesnego stosowania azatiopryny, aby rozpoznać objawy mielotoksyczności, kiedy będzie konieczne zakończenie leczenia tymi lekami (patrz punkt 4.4).

Wyniki analizy parametrów farmakokinetycznych oznaczanych w trakcie głównych badań III fazy nie wykazały interakcji pomiędzy produktem Pegasys i lamiwudyną u pacjentów zakażonych wirusem HBV oraz produktem Pegasys i rybawiryną u pacjentów zakażonych wirusem HCV.

W badaniu klinicznym dotyczącym terapii skojarzonej telbiwudyną w dawce 600 mg na dobę z pegylowanym interferonem alfa-2a w dawce 180 mikrogramów, podawanym w leczeniu HBV podskórnym raz na tydzień, wykazano, iż ta skojarzona terapia związana jest ze zwiększonym ryzykiem powstania neuropatii obwodowej. Mechanizm tych zjawisk nie jest znany; zatem leczenie skojarzone telbiwudyny z innymi interferonami (pegylowanymi lub klasycznymi) może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem. Ponadto korzyści z terapii skojarzonej telbiwudyny z interferonem alfa (pegylowanym lub klasycznym) obecnie nie są ustalone. Zatem, leczenie skojarzone produktem Pegasys z telbiwudyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

U 47 pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, którzy ukończyli trwające 12 tygodni badanie farmakokinetyczne mające na celu ocenę wpływu rybawiryny na procesy fosforyzacji wewnątrzkomórkowej niektórych nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (lamiwudyny i zydowudyny lub stawudyny) nie obserwowano oznak interakcji międzylekowych. Aczkolwiek, z powodu dużej różnorodności, przedział ufności był szeroki. Jednoczesne podawanie nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTIs), nie wydaje się wpływać na ekspozycję osoczną rybawiryny.

Jednoczesne podawanie rybawiryny i dydanozyny nie jest zalecane. Podczas jednoczesnego podawania rybawiryny i dydanozyny w warunkach *in vitro*, zwiększa się ekspozycja na dydanozynę lub jej aktywny metabolit (5-trójfosforan dideoksyadenozyne). Donoszono o przypadkach niewydolności wątroby zakończonych zgonem, jak również obwodowej neuropatii, zapaleniu trzustki i objawowej kwasicy mleczanowej podczas stosowania rybawiryny.

Podczas stosowania zydowudyny jako części schematu leczenia stosowanego w terapii HIV, zgłaszano nasilenie niedokrwistości spowodowanej stosowaniem rybawiryny, pomimo że dokładny mechanizm pozostaje do wyjaśnienia. Równoczesne stosowanie rybawiryny i zydowudyny nie jest zalecane z powodu zwiększonego ryzyka niedokrwistości (patrz punkt 4.4). Wskazana jest rozważa w przypadku zastępowania zydowudyny w schemacie ART, jeśli już został ustalony. Jest to szczególnie ważne u pacjentów z niedokrwistością, wywołaną przez stosowanie zydowudyny, w wywiadzie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak jest odpowiednich danych klinicznych dotyczących stosowania peginterferonu alfa-2a u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone z interferonem alfa-2a na zwierzętach nie wykazały jego toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3), lecz potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Produkt Pegasys można stosować w ciąży tylko wtedy, kiedy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Nie wiadomo, czy składniki produktu leczniczego przenikają do mleka kobiecego. Ze względu na mogące potencjalnie wystąpić reakcje niepożądane u dzieci karmionych piersią, przed rozpoczęciem leczenia należy zaprzestać karmienia piersią.

Stosowanie z rybawiryną

Wykazano istotne działanie teratogenne i (lub) embriotoksyczne u zwierząt poddanych działaniu rybawiryny. Rybawiryna jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży. W celu uniknięcia ciąży u kobiet lub partnerek mężczyzn leczonych produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną, należy podjąć wszelkie środki ostrożności. Pacjentki mogące potencjalnie zajść w ciążę muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci lub ich partnerki muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pegasys wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Chorzy, u których wystąpią zawroty głowy, dezorientacja, senność lub zmęczenie muszą być ostrzeżeni, że nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenie z badań klinicznych

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Częstość i nasilenie najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych w przypadku produktu Pegasys jest podobna do występujących w przypadku interferonu alfa-2a (patrz Tabela 4). Najczęściej zgłaszane objawy niepożądane związane z produktem Pegasys 180 mikrogramów miały w większości przypadków nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie wymagały modyfikacji dawki lub przerwania terapii.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

W badaniach klinicznych obejmujących 48 tygodni leczenia i 24 tygodnie obserwacji parametry bezpieczeństwa stosowania produktu Pegasys u osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B były podobne do stwierdzanych u osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Z wyjątkiem gorączki, częstość występowania większości zgłaszanych reakcji niepożądanych była zauważalnie mniejsza u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B leczonych produktem Pegasys w monoterapii w porównaniu do pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych produktem Pegasys w monoterapii (patrz Tabela 4). Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 88 % chorych leczonych produktem Pegasys wobec 53 % pacjentów w grupie porównawczej leczonej lamiwudyną, przy czym ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły w trakcie badań u 6 % osób leczonych produktem Pegasys i 4 % osób leczonych lamiwudyną. Zdarzenia niepożądane lub nieprawidłowe wartości wyników laboratoryjnych doprowadziły do przerwania leczenia u 5 % pacjentów leczonych produktem Pegasys, podczas gdy mniej niż 1 % wycofało się z leczenia lamiwudyną ze względów bezpieczeństwa. Częstość wycofania się z próby pacjentów z marskością wątroby była podobna do stwierdzanej w populacji ogólnej w każdej z leczonych grup.

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C u pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie

Ogólnie profil bezpieczeństwa dla produktu Pegasys w terapii skojarzonej z rybawiryną u pacjentów nieodpowiadających na leczenie był podobny do profilu u pacjentów wcześniej nieleczonych. W badaniach klinicznych u pacjentów nieodpowiadających na leczenie pegylowanym interferonem alfa 2b z rybawiryną, w których ekspozycja pacjentów na leczenie trwała 48 lub 72 tygodnie, częstość przerwań terapii z powodu działań niepożądanych lub nieprawidłowości laboratoryjnych w czasie leczenia produktem Pegasys i rybawiryną wyniosła odpowiednio 6 % i 7 %, w ramieniu otrzymującym 48 tygodniowe leczenie, oraz 12 % i 13 % w ramieniu z 72 tygodniowym leczeniem. Podobnie u pacjentów z marskością lub w stadium przed marskością częstość przerwań w trakcie leczenia produktem Pegasys z rybawiryną była wyższa w ramionach z leczeniem trwającym 72 tygodnie (13 % i 15 %) niż w trakcie leczenia trwającego 48 tygodni (6 % i 6 %). Pacjenci, którzy przerwali wcześniejszą terapię pegylowanym interferonem alfa 2b z rybawiryną z powodu toksycznego wpływu na układ krwiotwórczy byli wyłączeni z rekrutacji do badania.

W innym badaniu klinicznym, u pacjentów nieodpowiadających na leczenie z zaawansowanym włóknieniem lub marskością (wskaźnik Ishak od 3 do 6) i wyjściową liczbą płytek krwi o wartości $50\,000/\text{mm}^3$ byli leczeni przez 48 tygodni. Nieprawidłowości hematologicznych badań laboratoryjnych obserwowane podczas pierwszych 20 tygodni obejmowały niedokrwistość (26 % pacjentów z poziomem hemoglobiny $<10\text{ g/dl}$), neutropenię (30 % pacjentów z liczbą neutrofili $<750/\text{mm}^3$) i trombocytopenię (13 % z liczbą płytek $<50\,000/\text{mm}^3$) (patrz punkt 4.4).

Współistniejące zakażenie HIV-HCV

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, profil kliniczny działań niepożądanych produktu Pegasys stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną był podobny do obserwowanego u pacjentów z monoinfekcją HCV. U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, u których stosuje się leczenie skojarzone produktem Pegasys i rybawiryną, zgłaszano

następujące działania niepożądane występujące z częstością $\geq 1\%$ i 2% : zwiększenie stężenia kwasu mlekowego/kwasica mleczanowa, grypa, zapalenie płuc, chwiejność emocjonalna, apatia, szum uszny, ból krtaniowo-gardłowy, zapalenie czerwieni warg, nabyta lipodystrofia i chromaturia. Leczenie produktem Pegasys było związane ze zmniejszeniem całkowitej liczby limfocytów CD4+ w okresie pierwszych 4 tygodni bez zmniejszenia odsetka limfocytów CD4+. Efekt ten był odwracalny i ustępował po redukcji dawki lub zaprzestaniu terapii. Stosowanie produktu Pegasys nie miało negatywnego wpływu na wartości kontrolne HIV RNA podczas leczenia lub w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia. Ograniczone dane są dostępne u pacjentów z liczbą limfocytów CD4+ $< 200 \mu\text{l}$.

Tabela 4 stanowi podsumowanie działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C produktem Pegasys w monoterapii oraz podczas leczenia skojarzonego produktem Pegasys z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Tabela 4. Objawy niepożądane zgłaszane podczas monoterapii produktem Pegasys osób zakażonych wirusem HBV lub HCV lub terapii skojarzonej z rybawiryną pacjentów zakażonych wirusem HCV w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Układ, narząd	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyst często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, zakażenia o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej	zapalenie płuc, zakażenie skóry	zapalenie wsierdza, zapalenie ucha zewnętrznego,		posocznica
Nowotwory łagodne i złośliwe			nowotwór wątroby			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		małopłytkowość, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych		pancytopenia	niedokrwistość aplastyczna	wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego
Zaburzenia układu immunologicznego			sarkoidoza, zapalenie tarczycy	anafilaksja, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów	samoistna lub zakrzepowa płamica małopłytkowa	odrzućenie przeszczepu wątroby i nerek, choroba Vogt-Koyanagi-Harada
Zaburzenia endokrynologiczne		niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy	cukrzyca	cukrzycowa kwasica ketonowa		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	anoreksja		odwodnienie			

Układ, narząd	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	depresja*, niepokój, bezsenność*	zaburzenia emocjonalne, zmiany nastroju, agresja, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego	myśli samobójcze, omamy	samobójstwa, zaburzenia psychotyczne		stan maniakalny, zaburzenia dwubieguno- we, myśli mordercze
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty*, zaburzenia koncentracji	zaburzenia pamięci, omdlenia, osłabienie, migrena, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenie, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność	neuropatia obwodowa	śpiączka drgawki, porażenie nerwu twarzowego		niedokrwie- nie mózgu
Zaburzenia oka		niewyraźne widzenie, ból oczu, zapalenie oczu, zeskórnienie spojówek	krwotok do siatkówki	neuropatia nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zaburzenia naczyniowe siatkówki, retinopatia, owrzodzenie rogówki	utrata widzenia	surowicze odwarstwie- nie siatkówki
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy, ból uszu	utrata słuchu			
Zaburzenia serca		tachykardia, kołatania serca, obrzęki obwodowe		zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, dławica, częstoskurcz nadkomorowy, zaburzenia rytmu, migotanie przedsionków, zapalenie osierdzia, kardiomiopatia		
Zaburzenia naczyniowe		nagłe zaczernienie	nadciśnienie	krwotok mózgowy, zapalenie naczyń		obwodowe niedokrwie- nie

Układ, narząd	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, kaszel	duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosogardzieli, przekrwienie zatok, przekrwienie śluzówki nosa, nieżyt nosa, ból gardła	sapanie	śródmiąższowe zapalenie płuc z zejściem śmiertelnym, zator tętnicy płucnej		
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka*, nudności*, ból brzucha*	wymioty, niestrawność, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, suchość błony śluzowej jamy ustnej	krwawienia z przewodu pokarmowego	wrzód trawienny, zapalenie trzustki		niedokrwienne zapalenie jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zaburzenia czynności wątroby	niewydolność wątroby, zapalenie dróg żółciowych, stłuszczenie wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry	wysypka, wzmożone pocenie się, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty			toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevens-Johnsona, obrzęk naczyńioruchowy, rumień wielopostaciowy	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni, bóle stawów	ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśniowe		zapalenie mięśni		rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				niewydolność nerek		

Układ, narząd	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		impotencja				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze*, ból*, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia*, drażliwość*	ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie				
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała				
Urazy i zatrucia				przedawkowanie leku		

* Te reakcje niepożądane występowały często (≥ 1/100 do < 1/10) u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B leczonych produktem Pegasys w monoterapii.

Wyniki badań laboratoryjnych

Leczenie produktem Pegasys wiązało się z odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych. Obserwowano zwiększenie aktywności AlAT, podwyższenie stężenia bilirubiny, zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemię, hipokalcemię, hipofosfatemię), hiperglikemię, hipoglikemię i zwiększenie stężenia trójglicerydów (patrz punkt 4.4). Do 2 % chorych leczonych produktem Pegasys, zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej z rybawiryną, wymagało modyfikacji dawki lub odstawienia leku z powodu zwiększenia aktywności AlAT.

Leczenie produktem Pegasys było związane ze zmniejszeniem wartości parametrów hematologicznych (leukopenia, neutropenia, limfopenia, trombocytopenia i zmniejszenie stężenia hemoglobiny), które zazwyczaj ulegały poprawie po modyfikacji dawki i powracały do wartości sprzed leczenia po 4–8 tygodniach po zakończeniu terapii (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Umiarkowana (ANC w zakresie $0,749 - 0,5 \times 10^9/l$) oraz ciężka (ANC: $< 0,5 \times 10^9/l$) neutropenia wystąpiły odpowiednio u 24 % (216/887) i 5 % (41/887) chorych, u których stosowano 48-tygodniowe leczenie skojarzone produktem Pegasys (180 mikrogramów) z rybawiryną (1000 lub 1200 miligramów).

Przeciwciała przeciwinterferonowe

Do wytworzenia neutralizujących przeciwciał przeciwinterferonowych dochodziło u 1–5 % chorych leczonych produktem Pegasys. Podobnie jak w przypadku innych interferonów, większą częstość występowania tego powikłania obserwowano u osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Jednak nie stwierdzono korelacji pomiędzy obecnością przeciwciał i brakiem reakcji na leczenie w żadnej z omawianych chorób.

Czynność tarczycy

Leczenie produktem Pegasys wiązało się z klinicznie istotnymi odchyleniami w wynikach badań czynności tarczycy, co wymagało podjęcia odpowiedniego leczenia (patrz punkt 4.4). Częstość występowania tych zaburzeń wyniosła 4,9 % w grupie chorych, u których stosowano leczenie skojarzone produktem Pegasys i rybawiryną (badanie NV15801) i była podobna do obserwowanej w przypadku leczenia innymi interferonami.

Wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

Chociaż objawy hematologiczne, takie jak neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość występowały częściej u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, większość z nich można było opanować poprzez modyfikację dawkowania lub stosowanie czynników wzrostowych, rzadko trzeba było przedwcześnie zakończyć leczenie. Obserwowano zmniejszenie ANC poniżej 500 kom/mm^3 u 13 % pacjentów otrzymujących produkt Pegasys w monoterapii oraz u 11 % otrzymujących leczenie skojarzone z rybawiryną. Zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej $50\,000/\text{mm}^3$ obserwowano u 10 % pacjentów otrzymujących produkt Pegasys w monoterapii oraz 8 % otrzymujących leczenie skojarzone z rybawiryną. Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny $< 10 \text{ g/dl}$) obserwowano u, odpowiednio, 7 i 14 % pacjentów.

4.9 Przedawkowanie

Podczas leczenia produktem Pegasys opisano przypadki przedawkowania leku po podaniu dwóch dawek przez dwa kolejne dni (zamiast po przerwie tygodniowej) oraz podawania dawek codziennie przez tydzień (łącznie dawki 1260 mikrogramów w ciągu tygodnia). U żadnego chorego, u którego doszło do przedawkowania leku, nie wystąpiły nieoczekiwane, poważne lub uniemożliwiające dalsze leczenie zdarzenia niepożądane. Dawki do 540 mikrogramów na tydzień podawano w próbach klinicznych leczenia raka nerki, a dawki do 630 mikrogramów na tydzień – w przewlekłych białaczkach szpikowych. Obserwowanymi objawami toksyczności ograniczającymi dawkowanie były: zmęczenie, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, neutropenia i małopłytkowość – objawy charakterystyczne dla terapii interferonem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek immunostymulujący/cytokina, kod ATC: L03A B11

Pegylowana postać interferonu alfa-2a (Pegasys) powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksyglikolu polietylenowego). Produkt Pegasys wykazuje w warunkach *in vitro* działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a.

Interferon alfa-2a jest sprzężony z bis-monometoksyglikolem polietylenowym w sposób polegający na kowalencyjnym podstawieniu jednego mola polimeru/mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 60 000, z czego cząsteczka białkowa stanowi w przybliżeniu 20 000.

U chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C odpowiadających na leczenie produktem Pegasys w dawce 180 mikrogramów do zmniejszenia miana HCV RNA dochodzi w dwóch fazach. W fazie pierwszej miano to zmniejsza się w ciągu 24 do 36 godzin od podania pierwszej dawki produktu Pegasys. W drugiej fazie (w kolejnych 4 do 16 tygodniach) do zmniejszenia miana dochodzi u tych chorych, którzy ostatecznie osiągają trwałą odpowiedź wirusologiczną. Rybawiryna w leczeniu skojarzonym z pegylowanym interferonem alfa-2a lub interferonem alfa nie wywiera znaczącego wpływu na kinetykę wirusa w ciągu pierwszych 4-6 tygodni.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B:

Wyniki badań klinicznych

Do wszystkich badań klinicznych kwalifikowano pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, u których występowała aktywna replikacja wirusowa stwierdzana na podstawie obecności DNA HBV, podwyższonej aktywności ALAT oraz wyniku biopsji wątroby wskazującego na przewlekłe zapalenie tego narządu. Do badania WV16240 kwalifikowano pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg, natomiast do badania WV16241 – pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg i dodatnim wynikiem oznaczenia przeciwciała anti-HBe. W obu badaniach leczenie było prowadzone przez 48 tygodni, po czym następował 24-tygodniowy okres obserwacji bez leczenia. W obu badaniach porównywano produkt Pegasys w skojarzeniu z

placebo z produktem Pegasys w skojarzeniu z lamiwudyną oraz z lamiwudyną w monoterapii. Do tych badań klinicznych nie włączano chorych ze współwystępującym zakażeniem wirusami HBV/ HIV.

Odsetki odpowiedzi pod koniec okresu obserwacji obu badań przedstawiono w tabeli 5. W badaniu WV 16240 pierwotnym punktem końcowym oceny skuteczności była serokonwersja HBeAg i HBV-DNA poniżej 10^5 kopii/ml. W badaniu WV 16241 pierwotnym punktem końcowym oceny skuteczności była normalizacja aktywności AlAT i HBV-DNA poniżej 2×10^4 kopii/ml. DNA HBV oznaczano przy użyciu testu COBAS AMPLICOR HBV MONITOR (granica wykrywalności: 200 kopii/ml).

Ogółem, u 283 pacjentów ze 1351 (21 %) występowało zaawansowane włóknienie lub marskość, u 85 ze 1351 (6 %) – marskość. Nie wykazano różnic w odpowiedzi pomiędzy tą grupą a pacjentami bez zaawansowanego włóknienia lub marskości.

Tabela 5: Odpowiedź serologiczna, wirusologiczna i biochemiczna u chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B

Parametr odpowiedzi	Z obecnością antygenu HBeAg Badanie WV16240			Bez antygenu HBeAg/z obecnością przeciwciała anti-HBe Badanie WV16241		
	Pegasys 180 µg i placebo (N=271)	Pegasys 180 µg i lamiwudyna 100 mg (N=271)	Lamiwudyna 100 mg (N=272)	Pegasys 180 µg i placebo (N=177)	Pegasys 180 µg i lamiwudyna 100 mg (N=179)	Lamiwudyna 100 mg (N=181)
Serokonwersja HBeAg	32 % [#]	27 %	19 %	N/A	N/A	N/A
Odpowiedź ze strony HBV DNA*	32 % [#]	34 %	22 %	43 % [#]	44 %	29 %
Normalizacja AlAT	41 % [#]	39 %	28 %	59 % [#]	60 %	44 %
Serokonwersja HBsAg	3 % [#]	3 %	0 %	3 %	2 %	0 %

* U pacjentów z obecnością antygenu HBeAg: HBV DNA $< 10^5$ kopii/ml

U pacjentów bez antygenu HBeAg / z obecnością przeciwciała anti-HBe: HBV DNA $< 2 \times 10^4$ kopii/ml

[#] wartość p (w porównaniu do lamiwudyny) $\leq 0,01$ (stratifikowany test Cochran-Mantel-Haenszela)

Odpowiedź histologiczna była podobna w trzech grupach leczonych w każdym z badań, jednak u pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią po 24 tygodniach od zakończenia leczenia istniało istotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia również poprawy wyników badań histologicznych.

Wszyscy pacjenci, którzy zakończyli fazę III badania zakwalifikowali się do długoterminowego badania obserwacyjnego (WV 16866). Wśród pacjentów z badania WV 16240, którzy otrzymywali Pegasys w monoterapii i weszli do długoterminowego badania obserwacyjnego, odsetek trwałej serokonwersji HBeAg ocenianej po 12 miesiącach po zakończeniu leczenia wyniósł 48 % (73/153). U pacjentów, którzy otrzymywali Pegasys w monoterapii w badaniu WV 16241, odsetek odpowiedzi HBV-DNA i normalizacji aktywności AlAT ocenianych 12 miesięcy po zakończeniu leczenia wyniósł odpowiednio 42 % (41/97) i 59 % (58/99).

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Przewidywanie reakcji na leczenie

Patrz punkt 4.2, Tabela 2.

Zależność efektu terapeutycznego od dawki w monoterapii

W bezpośrednim porównaniu z dawką 90 mikrogramów dawka 180 mikrogramów charakteryzowała się z lepszą trwałą odpowiedzią wirusologiczną u chorych z marskością wątroby. U chorych bez marskości wątroby bardzo podobne efekty terapeutyczne obserwowano zarówno w przypadku zastosowania dawki 135 jak i 180 mikrogramów.

Badania kliniczne u pacjentów wcześniej nieleczonych

Do wszystkich badań klinicznych włączano chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, wcześniej nieleczonych, z potwierdzonym mianem HCV RNA w surowicy krwi, zwiększoną aktywnością AlAT (z wyjątkiem badania NR 16071) i potwierdzonym w badaniu biopsyjnym wątroby przewlekłym zapaleniem wątroby. Około 80 % chorych z marskością i około 20 % pacjentów z dokonującą się marskością zostało włączonych do badania NV15495. Tylko pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV zostali włączeni do badania NR 15961 (patrz tabela 14). Pacjenci ci byli w fazie stabilnej zakażenia HIV i ze średnią liczbą limfocytów CD4 wynoszącą około 500 komórek/ μ l.

Schematy dawkowania, czas trwania terapii i wyniki badań u pacjentów z monoinfekcją HCV, jak i współistniejącym zakażeniem HIV-HCV przedstawiono w tabelach 6, 7, 8 i 14. Odpowiedź wirusologiczna została zdefiniowana jako niewykrywalna wartość HCV RNA mierzona testem COBAS AMPLICOR™ HCV Test, wersja 2.0 (limit wykrywalności 100 kopii/ml, co odpowiada 50 międzynarodowym jednostkom/ml), a trwała odpowiedź wirusologiczna – jako negatywny wynik HCV RNA ok. 6 miesięcy po zakończeniu terapii.

Tabela 6. Odpowiedź wirusologiczna u pacjentów zakażonych wirusem HCV

	Pegasys w monoterapii		Pegasys w monoterapii		Pegasys w terapii skojarzonej		
	pacjenci bez marskości i z marskością		pacjenci z marskością		pacjenci bez marskości i z marskością		
	Badanie NV15496 + NV15497 + NV15801		Badanie NV15495		Badanie NV15942	Badanie NV 15801	
	Pegasys 180 μ g (N=701) 48 tyg.	Interferon alfa-2a 6 mln j.m./3 mln j.m. i 3 mln j.m. (N=478) 48 tyg.	Pegasys 180 μ g (N=87) 48 tyg.	Interferon alfa-2a 3 mln j.m. (N=88) 48 tyg.	Pegasys 180 μ g i rybawiryna 1000/1200 mg (N=436) 48 tyg.	Pegasys 180 μ g i rybawiryna 1000/1200 mg (N=453) 48 tyg.	Interferon alfa-2b 3 mln j.m. i rybawiryna 1000/1200 mg (N=444) 48 tyg.
Odpowiedź na koniec leczenia	55 - 69 %	22 – 28 %	44 %	14 %	68 %	69 %	52 %
Całkowita trwała odpowiedź	28 - 39 %	11 - 19 %	30 %*	8 %*	63 %	54 %**	45 %**

* 95 % CI dla różnic: 11 % do 33 % wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,001

** 95 % CI dla różnic: 3 % do 16 % wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,003

Wyniki dotyczące odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów z monoinfekcją HCV leczonych produktem Pegasys w monoterapii i terapii skojarzonej z rybawiryną w zależności od genotypu i wartości wirerii przed leczeniem oraz w zależności od genotypu, wartości wirerii przed leczeniem i szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w 4. tygodniu zestawione są odpowiednio w tabeli 7 i 8. Wyniki badania NV15492 dostarczyły podstawę dla zaleceń dotyczących schematów dawkowania w oparciu o genotyp, wartość wirerii przed leczeniem i odpowiedź wirusologiczną w 4. tygodniu (patrz Tabele 1, 7 i 8).

Obecność lub brak marskości w zasadzie nie miały wpływu na różnice w schematach dawkowania, dlatego też zalecenia terapeutyczne dla genotypu 1,2 czy 3 są niezależne od tej początkowej charakterystyki.

Tabela 7. Trwała odpowiedź wirusologiczna z uwzględnieniem genotypu i początkowej wiremii po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z zakażeniem HCV

	Badanie NV15942				Badanie NV15801	
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni	Interferon alfa-2b 3 mln j.m. i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni
Genotyp 1 Niska wiremia Wysoka wiremia	29 % (29/101) 41 % (21/51) 16 % (8/50)	42 % (49/118)* 52 % (37/71) 26 % (12/47)	41 % (102/250)* 55 % (33/60) 36 % (69/190)	52 % (142/271)* 65 % (55/85) 47 % (87/186)	45 % (134/298) 53 % (61/115) 40 % (73/182)	36 % (103/285) 44 % (41/94) 33 % (62/189)
Genotyp 2/3 Niska wiremia Wysoka wiremia	84 % (81/96) 85 % (29/34) 84 % (52/62)	81 % (117/144) 83 % (39/47) 80 % (78/97)	79 % (78/99) 88 % (29/33) 74 % (49/66)	80 % (123/153) 77 % (37/48) 82 % (86/105)	71 % (100/140) 76 % (28/37) 70 % (72/103)	61 % (88/145) 65 % (34/52) 58 % (54/93)
Genotyp 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Niska wiremia = $\leq 800\,000$ j.m./ml; wysoka wiremia = $> 800\,000$ j.m./ml

* Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg, 48 tygodni vs. Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg, 48 tygodni: Iloraz szans (95 % CI) = 1,52 (1,07 do 2,17), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,020

* Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg, 48 tygodni vs. Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg, 24 tygodnie: Iloraz szans (95 % CI) = 2,12 (1,30 do 3,46), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,002

Możliwość skrócenia leczenia do 24 tygodni u pacjentów zakażonych genotypem 1 i 4 badano na podstawie utrzymywania się szybkiej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów, którzy w 4. tygodniu leczenia uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną w badaniach NV15942 i ML17131 (patrz tabela 8).

Tabela 8. Trwała odpowiedź wirusologiczna z uwzględnieniem szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w 4. tygodniu u pacjentów zakażonych genotypem 1 i 4 HCV po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną

	Badanie NV15942		Badanie ML 17131
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 24 tygodnie
Genotyp 1 z RVR Niska wiremia Wysoka wiremia	90 % (28/31) 93 % (25/27) 75 % (3/4)	92 % (47/51) 96 % (26/27) 88 % (21/24)	77 % (59/77) 80 % (52/65) 58 % (7/12)
Genotyp 1 bez RVR Niska wiremia Wysoka wiremia	24 % (21/87) 27 % (12/44) 21 % (9/43)	43 % (95/220) 50 % (31/62) 41 % (64/158)	- - -
Genotyp 4 z RVR	(5/6)	(5/5)	92 % (22/24)
Genotyp 4 bez RVR	(3/6)	(4/6)	-

Niska wiremia = $\leq 800\,000$ j.m./ml; wysoka wiremia = $> 800\,000$ j.m./ml

RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV RNA niewykrywalny) w 4. i 24. tygodniu

Jakkolwiek wyniki wskazują, że skrócenie czasu leczenia do 24 tygodni może być związane z większym ryzykiem nawrotu (patrz tabela 9).

Tabela 9. Nawroty na koniec okresu leczenia u pacjentów, którzy uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną

	Badanie NV15942		Badanie NV15801
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni
Genotyp 1 z RVR	6,7 % (2/30)	4,3 % (2/47)	0 % (0/24)
Niska wiremia	3,8 % (1/26)	0 % (0/25)	0 % (0/17)
Wysoka wiremia	25 % (1/4)	9,1 % (2/22)	0 % (0/7 %)
Genotyp 4 z RVR	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

Możliwość skrócenia czasu leczenia do 16 tygodni u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 wirusa badana była na podstawie uzyskanej trwałej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów, którzy uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną w 4. tygodniu leczenia w badaniu NV 17317 (patrz Tabela 10).

W badaniu NV17317 u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 wirusa, wszyscy pacjenci otrzymywali Pegasys 180 µg podskórnym raz w tygodniu i rybawirynę w dawce 800 mg i byli przydzielani losowo do leczenia 16 tygodniowego lub 24 tygodniowego. Ogółem leczenie trwające 16 tygodni dawało niższe odsetki trwałej odpowiedzi wirusologicznej (65 %) od leczenia trwającego 24 tygodnie (76 %) ($p < 0,0001$).

Trwała odpowiedź wirusologiczna uzyskana w czasie 16-tygodniowego i 24 tygodniowego leczenia badana była również na podstawie retrospektywnej analizy podgrup pacjentów, którzy wykazywali nieoznaczalne HCV RNA w 4. tygodniu leczenia i niski poziom wiremii przed leczeniem, (patrz Tabela 10).

Tabela 10. Trwała odpowiedź wirusologiczna ogólnie i z uwzględnieniem szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w tygodniu 4 u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 wirusa po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną

Badanie NV17317				
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 16 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 24 tygodnie	Różnica w sposobach leczenia 95 %CI	Wartość p
Genotyp 2 lub 3	65 % (443/679)	76 % (478/630)	-10,6 % [-15,5 % ; - 0,06 %]	P<0,0001
Genotyp 2 lub 3, RVR	82 % (378/461)	90 %	-8,2 % [-12,8 % ; -3,7 %]	P=0,0006
Niska wiremia (LVL)	89 % (147/166)	(370/410)	-5,4 % [-12 % ; 0,9 %]	P=0,11
Wysoka wiremia (HVL)	78 % (231/295)	94 % (141/150) 88 % (229/260)	-9,7 % [-15,9 % ; -3,6 %]	P=0,002

Niska wiremia = $\leq 800\ 000\ j.m./ml$; wysoka wiremia = $> 800\ 000\ j.m./ml$

RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV RNA niewykrywalny) w 4. tygodniu

Nie jest jasne czy większa dawka rybawiryny (np. 1000/1200 mg/dobę dawkowana na masę ciała) daje wyższe odsetki SVR, niż dawka 800 mg/dobę, wówczas gdy leczenie zostaje skrócone do 16 tygodni.

Dane wskazują, że skrócenie leczenia do 16 tygodni jest związane z większym ryzykiem nawrotu choroby (patrz Tabela 11).

Tabela 11: Nawroty na koniec okresu leczenia u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 wirusa, którzy uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną

Badanie NV17317				
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 16 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 24 tygodnie	Różnica w sposobach leczenia 95 %CI	Wartość p
Genotyp 2 lub 3, RVR	15 % (67/439)	6 % (23/386)	9,3 % [5,2 % ; 13,6 %]	P<0,0001
Niska wiremia	6 % (10/155)	1 % (2/141)	5 % [0,6 % ; 10,3 %]	P=0,04
Wysoka wiremia	20 % (57/284)	9 % (21/245)	11,5 % [5,6 % ; 17,4 %]	P=0,0002

Niska wiremia = $\leq 800\ 000$ j.m./ml; wysoka wiremia = $> 800\ 000$ j.m./ml

RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV RNA niewykrywalny) w 4. tygodniu

Większą skuteczność produktu Pegasys w porównaniu do interferonu alfa-2a wykazano również pod względem odpowiedzi histologicznej, w tym u chorych z marskością i (lub) współistniejącym zakażeniem HIV-HCV.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie

W badaniu MV17150 pacjenci, którzy nie odpowiadali na wcześniejsze leczenie pegylowanym interferonem alfa 2b i rybawiryną byli przydzielani metodą randomizacji do 4 różnych sposobów leczenia:

- Pegasys 360 µg/tydzień przez 12 tygodni a następnie leczeni dawką 180 µg/tydzień przez kolejne 60 tygodni
- Pegasys 360 µg/tydzień przez 12 tygodni a następnie w dawce 180 µg/tydzień przez kolejne 36 tygodni
- Pegasys 180 µg/tydzień przez 72 tygodnie
- Pegasys 180 µg/tydzień przez 48 tygodni

Wszyscy pacjenci otrzymywali rybawirynę (1000 lub 1200 mg/dobę) w skojarzeniu z produktem Pegasys. Wszystkie ramiona leczenia miały 24 tygodniowy okres obserwacji po zakończeniu leczenia.

Wieloczynnikowa analiza regresyjna i zbiorcza analiza grup oceniała wpływ czasu leczenia i użycie dawki indukcyjnej jasno określiła czas trwania leczenia wynoszący 72 tygodnie jako podstawowy dla uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Różnice w trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) oparte na czasie trwania leczenia, czynnikach demograficznych i najlepszych odpowiedziach na poprzednie leczenie przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12. Tydzień 12 odpowiedź wirusologiczna (VR) i trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) u pacjentów z odpowiedzią wirusologiczną w 12. tygodniu, po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów nieodpowiadających na leczenie skojarzone peginterferonem alfa-2b i rybawiryną.

	Pegasys 360/180 lub 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 72 lub 48 tygodni (N = 942) Pacjenci z VR w 12^a tyg (N = 876)	Pegasys 360/180 lub 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 72 tygodnie (N = 473) SVR u pacjentów z VR w 12^b tyg (N = 100)	Pegasys 360/180 lub 180 µg i rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni (N = 469) SVR u pacjentów z VR w 12^b tyg (N = 57)
Całkowita	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Niska wiremia (LVL)	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
Wysoka wiremia (HVL)	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
Genotyp 1 lub 4	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Niska wiremia (LVL)	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
Wysoka wiremia (HVL)	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
Genotyp 2 lub 3	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Niska wiremia (LVL)	(2/5)	—	(1/2)
Wysoka wiremia (HVL)	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Obecność martwicy wątroby			
Martwica wątroby	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Brak martwicy wątroby	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
Najlepsza odpowiedź podczas ostatniego leczenia			
≥2log ₁₀ spadek HCV RNA	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
<2log ₁₀ spadek HCV RNA	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Brak najlepszej odpowiedzi podczas ostatniego leczenia	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Niska wiremia = ≤ 800 000 j.m./ml; wysoka wiremia = > 800 000 j.m./ml

a Uważa się, że pacjenci, którzy osiągnęli supresję wirusa (HCV RNA niewykrywalny, <50 j.m./ml) w 12. tygodniu uzyskali odpowiedź wirusologiczną w 12. tygodniu Pacjenci z nieoznaczonym w 12. tygodniu HCV RNA byli wyłączeni z rekrutacji do badania

b Pacjenci, którzy osiągnęli supresję wirusa w 12. tygodniu, ale nie mają oznaczonego HCV RNA pod koniec okresu obserwacji, są uważani za nieodpowiadających na leczenie

W badaniu HALT-C pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C i zaawansowanym włóknieniem lub marskością, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie interferonem alfa lub pegylowanym interferonem alfa w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną byli leczeni produktem Pegasys 180 µg i rybawiryną w dawce 1000/1200 mg/dzień. Pacjenci, u których HCV RNA był niewykrywalny po 20 tygodniach leczenia produktem Pegasys z rybawiryną pozostali na leczeniu skojarzonym przez 48 tygodni i mieli 24 tygodniowy okres obserwacji po zakończeniu leczenia. Prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej zależało od różnych schematów poprzedniego leczenia, patrz tabela 13.

Tabela 13 Trwała odpowiedź wirusologiczna w badaniu HALT –C w zależności od poprzedniego leczenia w populacji z brakiem odpowiedzi.

Poprzednie leczenie	Pegasys 180 mcg i Rybawiryna 1000/1200 mg 48 tygodni
Interferon	27 % (70/255)
Interferon pegylowany	34 % (13/38)
Interferon i rybawiryna	13 % (90/692)
Pegylowany interferon i rybawiryna	11 % (7/61)

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

W tabeli 14 przedstawiono odpowiedź wirusologiczną u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, leczonych produktem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, w zależności od genotypu wirusa i wartości wirerii przed leczeniem.

Tabela 14. Trwała odpowiedź wirusologiczna z uwzględnieniem genotypu i początkowej wirerii po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

Badanie 15961			
	Interferon alfa-2a 3 mln j.m. i rybawiryna 800 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i placebo 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 48 tygodni
Wszyscy pacjenci	12 % (33/285)*	20 % (58/286)*	40 % (116/289)*
Genotyp 1	7 % (12/171)	14 % (24/175)	29 % (51/176)
Niska wiremia	19 % (8/42)	38 % (17/45)	61 % (28/46)
Wysoka wiremia	3 % (4/129)	5 % (7/130)	18 % (23/130)
Genotyp 2/3	20 % (18/89)	36 % (32/90)	62 % (59/95)
Niska wiremia	27 % (8/30)	38 % (9/24)	61 % (17/28)
Wysoka wiremia	17 % (10/59)	35 % (23/66)	63 % (42/67)

Niska wiremia = $\leq 800\ 000$ j.m./ml; wysoka wiremia = $> 800\ 000$ j.m./ml

* Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg, vs. Interferon alfa-2a 3 mln j.m i rybawiryna 800 mg.: Iloraz szans (95 % CI) = 5,40 (3,42 do 8,54), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) $\leq 0,0001$

* Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg, vs. Pegasys 180 µg: Iloraz szans (95 % CI) = 2,89 (1,93 do 4,32), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) $\leq 0,0001$

* Interferon alfa-2a 3 mln j.m i rybawiryna 800 mg, vs. Pegasys 180 µg: Iloraz szans (95 % CI) = 0,53 (0,33 do 0,85), wartość p (Cochran-Mantel-Haenszel test) $\leq 0,0084$

W późniejszym badaniu (NV18209) u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem C o genotypie 1 i zakażeniem HIV porównano leczenie produktem Pegasys 180 µg na tydzień z rybawiryną w dawce 800 mg lub 1000 mg (<75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg) na dobę przez 48 tygodni. Badanie to nie zostało zaprojektowane do oceny skuteczności. Dane dotyczące bezpieczeństwa w obu grupach leczonych rybawiryną były zgodne z ogólnie znanym profilem bezpieczeństwa produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną oraz nie wykazywały żadnych istotnych różnic, z wyjątkiem niewielkiego zwiększenia ryzyka niedokrwistości w ramieniu leczonym dużymi dawkami rybawiryny.

Pacjenci zakażeni wirusem C z prawidłową aktywnością ALAT

W badaniu NR 16071 pacjenci zakażeni wirusem C z prawidłową aktywnością ALAT przydzieleni byli losowo do grup otrzymujących Pegasys 180 mikrogramów tygodniowo i rybawirynę w dawce 800 mg/dobę i leczonych przez 24 lub 48 tygodni z następowym 24 tygodniowym okresem obserwacji lub do grupy nieotrzymującej żadnego leczenia przez 72 tygodnie. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) uzyskana w obu ramionach otrzymujących leczenie była podobna do uzyskanej w badaniu NV 15942.

Dzieci i młodzież

W finansowanym przez badacza badaniu CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study- Międzynarodowym Pediatricznym Badaniu w Przewlekłym Zapaleniu Wątroby typu C) 65 dzieci i młodzieży (6 -18 lat) z przewlekłym zakażeniem HCV było leczonych peginterferonem alfa-2a 100 µg/m² podawanym podskórnie raz w tygodniu i rybawiryną w dawce 15 mg/kg/dobę przez 24 tygodnie (genotyp 2 lub 3), lub 48 tygodni (wszystkie pozostałe genotypy). Wstępne i ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa wykazały brak oczywistych odstępstw od ogólnie znanego profilu bezpieczeństwa u dorosłych z przewlekłym zakażeniem HCV. Ważne, iż potencjalny wpływ na wzrost nie był zgłaszany. Wyniki dotyczące skuteczności były podobne do tych uzyskanych u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U zdrowych ochotników, po podaniu pojedynczej dawki 180 mikrogramów produktu Pegasys we wstrzyknięciu podskórnym peginterferon alfa-2a był wykrywalny w surowicy krwi po 3-6 godzinach. W ciągu 24 godzin stężenie leku w surowicy osiągało ok. 80 % wartości maksymalnej. Absorpcja leku jest przedłużona w czasie, a maksymalne stężenie w surowicy krwi osiągane jest po 72-96 godzinach od podania. Całkowita biodostępność produktu Pegasys wynosi 84 %, podobnie jak biodostępność interferonu alfa-2a.

Po podaniu dożylnym u ludzi peginterferon alfa-2a jest wykrywany głównie we krwi i płynie pozakomórkowym, a objętość dystrybucji (V_d) w stanie stacjonarnym wynosi 6 do 14 litrów. Z badań bilansu masy, dystrybucji tkankowej oraz badań autoradioluminograficznych całego ciała przeprowadzonych na szczurach wynika, że peginterferon alfa-2a poza osiąganiem dużego stężenia we krwi, znajduje się także w wątrobie, nerkach i szpiku kostnym.

Nie opisano w pełni metabolizmu produktu Pegasys, niemniej badania na szczurach wskazują, że głównym narządem eliminującym znakowany radioaktywnie produkt są nerki. U ludzi klirens peginterferonu alfa-2a jest około 100 razy wolniejszy w porównaniu z klirensiem endogenego interferonu alfa-2a. Po podaniu dożylnym, okres półtrwania peginterferonu alfa-2a u zdrowych osobników wynosi około 60-80 godzin, podczas gdy standardowego interferonu – około 3-4 godzin. U pacjentów okres półtrwania po podaniu podskórnym jest dłuższy i wynosi średnio 160 godzin (84-353 godziny). Okres półtrwania może odzwierciedlać nie tylko fazę eliminacji związku, ale także przedłużone wchłanianie produktu Pegasys.

Po podaniu raz w tygodniu, zarówno u osób zdrowych, jak i u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, obserwowano proporcjonalny do dawki wzrost ekspozycji na Pegasys.

W porównaniu do dawki jednorazowej, stosowanie u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C produktu Pegasys jeden raz w tygodniu przez pierwsze 6-8 tygodni prowadzi do 2-3 krotnego zwiększenia stężenia peginterferonu alfa-2a w surowicy krwi. W przypadku dalszego stosowania (ponad 8 tygodni, jedna dawka na tydzień) nie obserwuje się dalszej kumulacji. Stosunek stężenia maksymalnego do minimalnego po 48 tygodniach leczenia wynosi 1,5 do 2,0. Stężenie peginterferonu alfa-2a utrzymuje się w surowicy krwi przez cały tydzień (168 godzin).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Zaburzenie czynności nerek wiąże się z niewielkim zmniejszeniem wartości całkowitego klirensu oraz wydłużeniem okresu półtrwania produktu Pegasys. U 3 chorych z wartością klirensu kreatyniny pomiędzy 20 i 40 ml/min, średnia wartość całkowitego klirensu była mniejsza o 25 % w porównaniu do chorych z prawidłową czynnością nerek. U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializą, klirens leku jest zmniejszony o 25 do 45 %. W przypadku stosowania dawki 135 mikrogramów osiągnano podobną ekspozycję na lek, jak w przypadku podawania 180 mikrogramów u chorych z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2).

Zaleca się także zapoznanie się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) rybawiryny przed zastosowaniem produktu Pegasys w terapii skojarzonej z rybawiryną

Płeć

U zdrowych kobiet i mężczyzn farmakokinetyka produktu Pegasys po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym jest podobna.

Osoby w wieku podeszłym

W porównaniu do młodych zdrowych ochotników, u chorych powyżej 62. roku życia wchłanianie produktu Pegasys po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 180 mikrogramów było nieco opóźnione, ale nadal stałe (t_{max} 115 godzin u osób w wieku powyżej 62 lat vs. 82 godziny u młodszych). Wartość pola powierzchni pod krzywą stężenia leku w surowicy krwi (AUC) była nieznacznie większa u osób w podeszłym wieku (1663 w porównaniu do 1295 ng x godz/ml), ale maksymalne stężenie w surowicy krwi było podobne u osób powyżej 62. roku życia i młodych (9,1 w porównaniu do 10,3 ng/ml). Wyniki analizy ekspozycji na lek, odpowiedzi farmakodynamicznej oraz tolerancji leku pozwalają na stwierdzenie, że nie ma konieczności stosowania mniejszych dawek produktu Pegasys u chorych w wieku podeszłym (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Farmakokinetyka produktu Pegasys jest podobna u zdrowych ochotników i chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Podobną ekspozycję na lek oraz profil farmakokinetyczny obserwowano zarówno u pacjentów z marskością (grupa A według Child-Pugh) jak i bez marskości.

Miejsce podawania leku

Miejsce wstrzykiwania podskórnego produktu Pegasys powinno być ograniczone do okolicy brzucha i ud, ponieważ wielkość wchłaniania obliczona w oparciu o krzywą AUC wskazuje, że po wstrzyknięciu w okolicę brzucha i ud wchłanianie jest o około 20 – 30 % większe. W porównaniu do podania w okolicę brzucha i ud, podanie w okolicę ramienia prowadziło do zmniejszonej ekspozycji na Pegasys.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wartość badań nieklinicznych dotyczących toksyczności produktu Pegasys jest ograniczona ze względu na indywidualną, gatunkową wrażliwość na interferony. Przeprowadzone u małp cynomolgus badania toksyczności ostrej i przewlekłej wykazały, że wyniki uzyskane dla peginterferonu były podobne do wyników uzyskanych w badaniach interferonu alfa-2a.

Nie przeprowadzono badań dotyczących toksycznego wpływu produktu Pegasys na procesy rozrodcze. Podobnie jak miało to miejsce w przypadku innych interferonów alfa, u samic małp otrzymujących peginterferon alfa-2a obserwowano przedłużenie cyklu miesięczkowego. Leczenie interferonem alfa-2a powodowało statystycznie znamiennej większą częstość poronień u małp rezus. Jakkolwiek u noworodków małp urodzonych o czasie nie obserwowano działań teratogennych, nie można wykluczyć ich wystąpienia u ludzi.

Pegasys z rybawiryną

Stosując leczenie produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u małp nie obserwowano żadnych nowych objawów, które nie występowałyby wcześniej w przypadku podawania każdego z leków osobno. Głównym objawem niepożądanym związanym z leczeniem skojarzonym była łagodna lub umiarkowana przemijająca niedokrwistość, a jej stopień nasilenia był większy, niż w przypadku podawania każdego z produktów osobno.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu
polisorbat 80
alkohol benzylowy (10 mg/ 1 ml)
octan sodu
kwas octowy
woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań dotyczących niezgodności, produktu tego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.
Wstrzykiwacz należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (szkło silikonowe typu 1) z igłą (ze stali nierdzewnej), tłoczkiem (z gumy butylowej laminowanej fluorożywicą) i kapturkiem igły (z poliizoprenu) we wstrzykiwaczu.
Produkt dostępny w opakowaniach zawierających 1, 4 lub 12 wstrzykiwaczy. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do wstrzykiwań wyłącznie do jednorazowego użycia. Przed użyciem należy skontrolować wizualnie czy roztwór nie zawiera cząstek lub nie ma zmienionej barwy.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Dokładne instrukcje dotyczące przygotowania i podawania produktu Pegasys we wstrzykiwaczu podano w ulotce dołączonej do opakowania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/014

EU/1/02/221/015

EU/1/02/221/016

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

20 czerwca 2002/ 20 czerwca 2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) biologicznej substancji czynnej

Hoffmann-La Roche Inc.
340 Kingsland Street
Nutley, New Jersey 07110
USA

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Niemcy

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach- Wyhlen
Niemcy

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

• **INNE WARUNKI**

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien kontynuować składanie raportów PSUR w cyklu rocznym.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK) – 1 x 135 µg FIOŁKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pegasys 135 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań
Peginterferon alfa-2a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 fiolka zawiera 135 mikrogramów peginterferonu alfa-2a.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również chlorek sodu, polisorbat 80, alkohol benzylowy (w celu uzyskania szczegółowych informacji patrz ulotka dla pacjenta), octan sodu, kwas octowy, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka
135 mikrogramów/1 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Fiolki należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

pegasys 135 mcg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK) – 4 x 135 µg FIOŁKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pegasys 135 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań
Peginterferon alfa-2a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 fiolka zawiera 135 mikrogramów peginterferonu alfa-2a.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również chlorek sodu, polisorbat 80, alkohol benzylowy (w celu uzyskania szczegółowych informacji patrz ulotka dla pacjenta), octan sodu, kwas octowy, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

4 fiolki
135 mikrogramów/1 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Fiolki należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

pegasys 135 mcg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

DAWKA POJEDYNCZA 135 µg FIOŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Pegasys 135 µg do wstrzykiwań
Peginterferon alfa-2a
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

135 µg/1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK) – 1 x 180 µg FIOŁKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pegasys 180 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań
Peginterferon alfa-2a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 fiolka zawiera 180 mikrogramów peginterferonu alfa-2a.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również chlorek sodu, polisorbat 80, alkohol benzylowy (w celu uzyskania szczegółowych informacji patrz ulotka dla pacjenta), octan sodu, kwas octowy, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka
180 mikrogramów/1 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Fiolki należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/003

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

pegasys 180 mcg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK) – 4 x 180 µg FIOŁKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pegasys 180 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań
Peginterferon alfa-2a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 fiolka zawiera 180 mikrogramów peginterferonu alfa-2a.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również chlorek sodu, polisorbat 80, alkohol benzylowy (W celu uzyskania szczegółowych informacji patrz ulotka dla pacjenta), octan sodu, kwas octowy, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

4 fiolki
180 mikrogramów/1 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Fiolki należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/004

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

pegasys 180 mcg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

DAWKA POJEDYNCZA 180 µg FIOŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Pegasys 180 µg do wstrzykiwań
Peginterferon alfa-2a
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

180 µg/1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK) – 1 x 135 µg AMPUŁKOSTRZYKAWKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pegasys 135 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Peginterferon alfa-2a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 135 mikrogramów peginterferonu alfa-2a.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również chlorek sodu, polisorbat 80, alkohol benzylowy (w celu uzyskania szczegółowych informacji patrz ulotka dla pacjenta), octan sodu, kwas octowy, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułkostrzykawka + 1 igła do strzykawki
135 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Ampułkostrzykawki należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/005

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

pegasys 135 mcg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK) – 4 x 135 µg AMPUŁKOSTRZYKAWKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pegasys 135 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Peginterferon alfa-2a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 135 mikrogramów peginterferonu alfa-2a.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również chlorek sodu, polisorbat 80, alkohol benzylowy (w celu uzyskania szczegółowych informacji patrz ulotka dla pacjenta), octan sodu, kwas octowy, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

4 ampułkostrzykawki + 4 igły do strzykawek
135 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Ampułkostrzykawki należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/006

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

pegasys 135 mcg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK) – 12 x 135 µg AMPUŁKOSTRZYKAWKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pegasys 135 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Peginterferon alfa-2a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 135 mikrogramów peginterferonu alfa-2a.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również chlorek sodu, polisorbat 80, alkohol benzylowy (w celu uzyskania szczegółowych informacji patrz ulotka dla pacjenta), octan sodu, kwas octowy, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

12 ampułkostrzykawek + 12 igieł do strzykawek
135 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Ampułkostrzykawki należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/009

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

pegasys 135 mcg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

DAWKA POJEDYNCZA 135 µg AMPUŁKOSTRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Pegasys 135 µg do wstrzykiwań
Peginterferon alfa-2a
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

135 µg/0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK) – 1 x 180 µg AMPUŁKOSTRZYKAWKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pegasys 180 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Peginterferon alfa-2a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 180 mikrogramów peginterferonu alfa-2a.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również chlorek sodu, polisorbat 80, alkohol benzylowy (w celu uzyskania szczegółowych informacji patrz ulotka dla pacjenta), octan sodu, kwas octowy, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułkostrzykawka + 1 igła do strzykawki
180 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Ampułkostrzykawki należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/007

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

pegasys 180 mcg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK) – 4 x 180 µg AMPUŁKOSTRZYKAWKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pegasys 180 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Peginterferon alfa-2a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 180 mikrogramów peginterferonu alfa-2a.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również chlorek sodu, polisorbat 80, alkohol benzylowy (w celu uzyskania szczegółowych informacji patrz ulotka dla pacjenta), octan sodu, kwas octowy, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

4 ampułkostrzykawki + 4 igły do strzykawek
180 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Ampułkostrzykawki należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/008

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

pegasys 180 mcg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK) – 12 x 180 µg AMPUŁKOSTRZYKAWKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pegasys 180 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Peginterferon alfa-2a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 180 mikrogramów peginterferonu alfa-2a.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również chlorek sodu, polisorbat 80, alkohol benzylowy (w celu uzyskania szczegółowych informacji patrz ulotka dla pacjenta), octan sodu, kwas octowy, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

12 ampułkostrzykawk + 12 igieł do strzykawk
180 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Ampułkostrzykawki należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/010

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

pegasys 180 mcg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

DAWKA POJEDYNCZA 180 µg AMPUŁKOSTRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Pegasys 180 µg do wstrzykiwań
Peginterferon alfa-2a
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

180 µg/0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK) – 1 x 135 µg WSTRZYKIWACZ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pegasys 135 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Peginterferon alfa-2a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 wstrzykiwacz zawiera 135 mikrogramów peginterferonu alfa-2a.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również chlorek sodu, polisorbat 80, alkohol benzylowy (w celu uzyskania szczegółowych informacji patrz ulotka dla pacjenta), octan sodu, kwas octowy, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 wstrzykiwacz
135 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Wstrzykiwacz należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/011

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

pegasys 135 mcg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK) – 4 x 135 µg WSTRZYKIWACZE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pegasys 135 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Peginterferon alfa-2a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 wstrzykiwacz zawiera 135 mikrogramów peginterferonu alfa-2a.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również chlorek sodu, polisorbat 80, alkohol benzylový (w celu uzyskania szczegółowych informacji patrz ulotka dla pacjenta), octan sodu, kwas octowy, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

4 wstrzykiwacze
135 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Wstrzykiwacz należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/012

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

pegasys 135 mcg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK) – 12 x 135 µg WSTRZYKIWACZE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pegasys 135 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Peginterferon alfa-2a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 wstrzykiwacz zawiera 135 mikrogramów peginterferonu alfa-2a.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również chlorek sodu, polisorbat 80, alkohol benzylowy (w celu uzyskania szczegółowych informacji patrz ulotka dla pacjenta), octan sodu, kwas octowy, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

12 wstrzykiwaczy
135 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Wstrzykiwacz należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/013

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

pegasys 135 mcg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

DAWKA POJEDYNCZA 135 µg WSTRZYKIWACZ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Pegasys 135 µg do wstrzykiwań
Peginterferon alfa-2a
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

135 µg/0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK) – 1 x 180 µg WSTRZYKIWACZ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pegasys 180 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Peginterferon alfa-2a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 wstrzykiwacz zawiera 180 mikrogramów peginterferonu alfa-2a.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również chlorek sodu, polisorbat 80, alkohol benzylowy (w celu uzyskania szczegółowych informacji patrz ulotka dla pacjenta), octan sodu, kwas octowy, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 wstrzykiwacz
180 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Wstrzykiwacz należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/014

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

pegasys 180 mcg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK) – 4 x 180 µg WSTRZYKIWACZE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pegasys 180 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Peginterferon alfa-2a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 wstrzykiwacz zawiera 180 mikrogramów peginterferonu alfa-2a.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również chlorek sodu, polisorbat 80, alkohol benzylowy (w celu uzyskania szczegółowych informacji patrz ulotka dla pacjenta), octan sodu, kwas octowy, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

4 wstrzykiwacze
180 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Wstrzykiwacz należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/015

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

pegasys 180 mcg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK) – 12 x 180 µg WSTRZYKIWACZE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pegasys 180 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Peginterferon alfa-2a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 wstrzykiwacz zawiera 180 mikrogramów peginterferonu alfa-2a.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również chlorek sodu, polisorbat 80, alkohol benzylowy (w celu uzyskania szczegółowych informacji patrz ulotka dla pacjenta), octan sodu, kwas octowy, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

12 wstrzykiwaczy
180 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Wstrzykiwacz należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/016

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

pegasys 180 mcg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

DAWKA POJEDYNCZA 180 µg WSTRZYKIWACZ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Pegasys 180 µg do wstrzykiwań
Peginterferon alfa-2a
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

180 µg/0,5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Pegasys 135 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań Peginterferon alfa-2a

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Pegasys i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pegasys
3. Jak stosować lek Pegasys
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pegasys
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK PEGASYS I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek Pegasys to interferon o przedłużonym działaniu. Interferon jest białkiem, które modyfikuje odpowiedź układu immunologicznego organizmu w celu zwalczania zakażenia i ciężkich chorób. Pegasys jest stosowany w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub C, które jest wywołane przez zakażenie wirusami.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B: Pegasys jest zwykle stosowany w monoterapii, jako jedyny lek.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C: Najlepsze efekty lecznicze uzyskuje się wówczas, gdy Pegasys stosuje się w skojarzeniu z innym lekiem - rybawiryną.

Jeżeli u pacjenta stosuje się leczenie skojarzone lekiem Pegasys z rybawiryną, pacjent powinien zapoznać się również z informacją o leku dołączoną do opakowania rybawiryny.

Leczenie samym lekiem Pegasys jest stosowane wyłącznie w przypadkach, gdy istnieją jakiegokolwiek przeciwwskazania do stosowania rybawiryny.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU PEGASYS

Kiedy nie stosować leku Pegasys:

- jeżeli pacjent ma uczulenie na peginterferon alfa-2a, jakiegokolwiek inny produkt interferonu lub na którykolwiek z pozostałych składników leku Pegasys.
- jeżeli pacjent przeżył „atak serca” lub ma inną chorobę serca.
- jeżeli pacjent cierpi na tzw. autoimmunologiczne zapalenie wątroby.
- jeżeli pacjent ma znacznie zaawansowaną chorobę wątroby (co objawia się np. żółtaczką).
- jeżeli pacjentem jest dziecko poniżej 3. roku życia.
- jeżeli pacjent jest leczony telbivudyną (patrz „Stosowanie innych leków”).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Pegasys:**Należy poinformować lekarza:**

- o planowanej lub stwierdzonej ciąży przed rozpoczęciem leczenia lekiem Pegasys (patrz „Ciąża”).
- o łuszczycy; leczenie lekiem Pegasys może nasilić jej objawy.
- o innych chorobach wątroby (oprócz wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C).
- o cukrzycy lub nadciśnieniu; lekarz prowadzący może zlecić badanie okulistyczne w celu oceny dna oka.
- o wystąpieniu jakichkolwiek zaburzeń widzenia.
- w trakcie leczenia interferonem może przejściowo zwiększyć się ryzyko zakażeń. Należy zgłosić się do lekarza w przypadku podejrzenia lub wystąpienia zakażenia (np. zapalenia płuc).
- w przypadku zaobserwowania objawów przebiegu lub innego zakażenia układu oddechowego (takich jak: kaszel, gorączka, trudności z oddychaniem).
- w przypadku, gdy pacjent zauważy jakiekolwiek krwawienie lub powstawanie sińców na skórze, powinien natychmiast zgłosić się do lekarza.
- jeżeli w trakcie leczenia wystąpią jakiekolwiek objawy sugerujące ciężką reakcję uczuleniową (takie, jak: duszność, trudności z oddychaniem, świszczący oddech lub pokrzywka), należy pilnie wezwać pomoc medyczną.
- jeżeli pacjent cierpi na chorobę tarczycy niedostatecznie kontrolowaną stosowanymi dotychczas lekami.
- jeżeli pacjent ma chorobę układu nerwowego lub chorobę psychiczną.
- jeżeli pacjent ma depresję lub objawy depresji (np. uczucie smutku, przygnębienie itp.) pojawia się w trakcie leczenia lekiem Pegasys (**patrz punkt 4**).
- jeżeli pacjent miał kiedykolwiek niedokrwistość.
- jeżeli pacjent miał przeszczepienie narządu (wątroby lub nerek) lub takie przeszczepienie jest planowane w najbliższej przyszłości.
- jeżeli pacjent jest zakażony wirusem HIV i przyjmuje leki przeciw temu zakażeniu.
- jeżeli pacjent był zmuszony przerwać poprzednie leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu C z powodu niedokrwistości lub obniżonych wyników badań krwi.

U pacjentów leczonych lekiem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i dziąseł, które mogą prowadzić do wypadania zębów. Ponadto występująca suchość błony śluzowej jamy ustnej może mieć szkodliwy wpływ na zęby oraz błonę śluzową jamy ustnej podczas długotrwałego skojarzonego leczenia lekiem Pegasys oraz rybawiryną. Należy dokładnie myć zęby dwa razy dziennie i regularnie kontrolować stan uzębienia u dentysty. Ponadto, u niektórych pacjentów mogą występować wymioty. W przypadku wystąpienia takiej reakcji należy dokładnie wypłukać jamę ustną po zwyminiowaniu.

Stosowanie innych leków:

Należy poinformować lekarza prowadzącego o przyjmowanych lekach przeciw astmie, ponieważ ich dawkowanie może wymagać zmiany.

Chory powinien poinformować lekarza, jeśli przyjmuje leki w związku z zakażeniem HIV. Kwasica mleczanowa i pogorszenie czynności wątroby są objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (HAART – Highly Active Anti-Retroviral Therapy) i leczeniem zakażenia HIV. Leczenie lekiem Pegasys z rybawiryną dodane do terapii HAART może nasilić ryzyko kwasicy mleczanowej lub niewydolności wątroby. Lekarz będzie kontrolował, czy u pacjenta nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe tych stanów. U pacjentów, otrzymujących zydowudynę w skojarzeniu z rybawiryną i interferonami alfa, występuje zwiększone ryzyko niedokrwistości. U pacjentów otrzymujących azatioprynę w skojarzeniu z rybawiryną i peginterferonem występuje zwiększone ryzyko rozwoju ciężkich zaburzeń krwi. Należy zapoznać się również z informacją o leku dołączoną do opakowania rybawiryny.

Nie należy przyjmować leku Pegasys podczas leczenia telbiwudyną (patrz „Kiedy nie stosować leku Pegasys”), ponieważ jednoczesne ich przyjmowanie zwiększa ryzyko wystąpienia obwodowej neuropatii (drętwienie, mrowienie, i/lub odczucie pieczenia rąk i/lub nóg). Zatem, przeciwwskazane jest stosowanie leku Pegasys z telbiwudyną. Jeśli pacjent jest leczony telbiwudyną, musi o tym poinformować lekarza lub farmaceutę.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża:

Przed stosowaniem jakiegokolwiek leku należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty.

W badaniach u ciężarnych zwierząt wykazano, że interferony mogą czasami powodować poronienia.

Działanie na ciążę u kobiet nie jest poznane.

Podczas stosowania leku Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną, jeżeli istnieje możliwość zajścia w ciążę, zarówno mężczyźni, jak i kobiety muszą stosować podczas współżycia seksualnego szczególnie środki zapobiegania ciąży, ponieważ rybawiryna może okazać się bardzo szkodliwa dla nienarodzonego dziecka:

- **kobiety** w wieku rozrodczym, przyjmujące lek Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną, muszą mieć ujemny test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia, co miesiąc w trakcie terapii i przez 4 miesiące od zakończenia leczenia. Kobieta musi stosować skuteczną antykoncepcję podczas trwania leczenia i przez 4 miesiące po zaprzestaniu terapii. Należy to przedyskutować z lekarzem prowadzącym.
- **mężczyźni** przyjmujący Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną muszą podczas stosunku płciowego z kobietą w ciąży stosować prezerwatywę. Zmniejszy to ryzyko przedostania się rybawiryny do organizmu kobiety. Jeżeli partnerka leczonego mężczyzny nie jest w ciąży, ale jest w wieku rozrodczym, musi mieć wykonywany test ciążowy co miesiąc przez cały okres leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu. Mężczyzna lub jego partnerka musi stosować skuteczną antykoncepcję przez okres terapii i przez 7 miesięcy od jej zakończenia. Należy to przedyskutować z lekarzem prowadzącym.

Karmienie piersią:

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy zwrócić się o poradę do lekarza lub farmaceuty. Nie wiadomo, czy ten lek przenika do mleka matki. Dlatego nie należy karmić piersią dziecka podczas leczenia lekiem Pegasys. Podczas stosowania leczenia skojarzonego z rybawiryną należy zapoznać się z odpowiednią informacją o produkcie leczniczym zawierającym rybawirynę.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn:

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać żadnych maszyn, jeżeli w trakcie leczenia lekiem Pegasys pacjent odczuwa senność, zmęczenie lub ma zaburzenia orientacji.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Pegasys

Nie można podawać wcześniakom ani noworodkom. Może powodować reakcje toksyczne i alergiczne u niemowląt i u dzieci w wieku do 3 lat.

3. JAK STOSOWAĆ LEK PEGASYS

Lek Pegasys przyjmować należy zawsze zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie jakichkolwiek wątpliwości, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Lek został przepisany dla konkretnej osoby w określonym stanie, nie wolno go przekazywać innym osobom.

Dawkowanie leku Pegasys

Lekarz ustali dokładny sposób dawkowania leku Pegasys i poinformuje, jak często go stosować. W razie potrzeby, dawkowanie może ulec zmianie w trakcie leczenia. Nie należy przekraczać zalecanej dawki.

Pegasys stosowany sam lub w skojarzeniu z rybawiryną jest zazwyczaj podawany w dawce 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu.

Czas leczenia skojarzonego wynosi 4 do 18 miesięcy, w zależności od typu wirusa, który spowodował zakażenie, od odpowiedzi na leczenie oraz w zależności od tego, czy pacjent był wcześniej leczony. Należy skonsultować się ze swoim lekarzem i stosować się do zalecanego czasu leczenia.

Wstrzyknięcia leku Pegasys dokonuje się zazwyczaj wieczorem, przed pójściem spać.

Pegasys jest przeznaczony do wstrzyknięć podskórnych. Oznacza to, że lek należy podawać do tkanki tłuszczowej pod skórę brzucha lub uda przy użyciu krótkiej igły. Jeśli pacjent będzie podawał lek samodzielnie, powinien zostać przeszkolony w zakresie sposobu jego podania. Szczegółowa instrukcja znajduje się na końcu niniejszej ulotki (patrz „**Jak samodzielnie wstrzyknąć sobie lek Pegasys**”).

Lek Pegasys należy stosować dokładnie według zaleceń lekarza i przez zalecony przez niego okres. Jeżeli pacjentowi wydaje się, że działanie leku jest za silne lub za słabe, powinien skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Terapia skojarzona z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C

W przypadku leczenia skojarzonego lekiem Pegasys z rybawiryną należy stosować się do zaleceń lekarskich dotyczących dawkowania obu leków.

- **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Pegasys:**

Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

- **Pominięcie zastosowania leku Pegasys:**

Jeżeli pacjent spostrzegł, że nie przyjął we właściwym czasie zaplanowanej dawki leku, a od czasu, w którym należało ją podać, upłynęło 1 lub 2 dni, należy podać zalecaną dawkę najszybciej, jak to możliwe. Kolejną dawkę należy przyjąć w uprzednio zaplanowanym terminie.

Jeżeli pacjent spostrzegł, że nie przyjął we właściwym czasie zaplanowanej dawki leku, a od czasu, w którym należało ją podać, upłynęło 3 do 5 dni, należy podać zalecaną dawkę najszybciej, jak to możliwe. Kolejne dawki należy przyjąć w odstępach pięciodniowych do czasu powrotu do planowanego terminu (tj. do podawania w wyznaczonym uprzednio dniu tygodnia).

Przykład: Dniem podawania leku jest poniedziałek, a pacjent spostrzegł w piątek (tj. po czterech dniach), że nie przyjął leku w poniedziałek wieczorem. Należy przyjąć lek natychmiast, w piątek, a następną dawkę – w środę (tj. 5 dni po wstrzyknięciu piątkowym). Następnego wstrzyknięcia dokonać po kolejnych 5 dniach – będzie to poniedziałek (5 dni po wstrzyknięciu środowym). W ten sposób pacjent powrócił do poprzednio zaplanowanego terminu dawkowania. Należy kontynuować leczenie podając lek w kolejne poniedziałki.

Jeżeli pacjent spostrzegł 6 dni po terminie, że nie przyjął we właściwym czasie zaplanowanej dawki leku, należy poczekać do następnego dnia i przyjąć kolejną dawkę zgodnie z ustalonym terminem (w ten sposób jedna dawka zostanie pominięta).

Należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą w celu omówienia postępowania związanego z ominięciem jednej dawki leku.

Nie wolno przyjmować podwójnej dawki wówczas, gdy poprzednia dawka została pominięta.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Pegasys może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U części osób podczas leczenia lekiem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną występują objawy depresji, niekiedy myśli samobójcze lub zachowania agresywne (czasem skierowane wobec innych osób, takie jak myśli o zagrożeniu czyjemuś życiu). Część osób próbuje popełnić samobójstwo. Jeśli pojawią się objawy depresji, myśli samobójcze lub zmiany w zachowaniu należy natychmiast powiadomić o tym lekarza. Można rozważyć poproszenie członka rodziny lub przyjaciół o pomoc w rozpoznaniu oznak depresji lub zmian w zachowaniu.

Lekarz prowadzący będzie w trakcie leczenia regularnie pobierał krew do badań laboratoryjnych, w celu sprawdzenia, czy nie nastąpiły zmiany w liczbie krwinek białych (komórki zwalczające zakażenia), krwinek czerwonych (komórki, które przenoszą tlen), płytek krwi (komórki

odpowiadające za krzepnięcie krwi), kontrolowania czynności wątroby lub innych badań laboratoryjnych.

Trzeba natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpią następujące objawy niepożądane: silny ból w klatce piersiowej; utrzymujący się kaszel; nieregularne bicie serca - „uczucie kołatania”; utrudnione oddychanie (duszność); zaburzenia świadomości; depresja; silny ból brzucha; obecność krwi w kale (lub czarne, smoliste stolce); silny krwotok z nosa; gorączka lub dreszcze; zaburzenia widzenia. Objawy te mogą być poważne i wymagać natychmiastowej pomocy lekarskiej.

Bardzo często występujące (u więcej niż 10 na 100 pacjentów) objawy niepożądane podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną to:

Zaburzenia metaboliczne: utrata apetytu

Zaburzenia psychiczne: uczucie depresji (obniżony nastrój, zła samoocena, poczucie beznadziejności) niepokój, bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego: ból głowy, trudności z koncentracją i zawroty głowy

Zaburzenia układu oddechowego: kaszel, duszność

Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, nudności, bóle brzucha

Zaburzenia skóry: utrata włosów, odczyny skórne (w tym świąd, zapalenie skóry i suchość skóry)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: bóle stawów i mięśni

Zaburzenia ogólne: gorączka, osłabienie, zmęczenie, drżenie, dreszcze, ból, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia i drażliwość (łatwe denerwowanie się)

Do częstych objawów niepożądanych podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną występujących u więcej niż 1 na 100 pacjentów należą:

Zakażenia: zakażenia o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie grzybicze jamy ustnej i opryszczka (często występujące zakażenie wirusowe dotyczące warg i błony śluzowej jamy ustnej)

Zaburzenia krwi: zmniejszenie liczby płytek krwi (zaburzenie krzepliwości), niedokrwistość (zmniejszona liczba czerwonych krwinek) i powiększenie węzłów chłonnych.

Zaburzenia hormonalne: nadczynność lub niedoczynność tarczycy

Zaburzenia psychiczne: zmiany nastroju i zmiany emocjonalne, agresja, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego

Zaburzenia układu nerwowego: pogorszenie pamięci, omdlenia, osłabienie siły mięśni, migrena, drętwienia, mrowienia, pieczenie, drżenia, zaburzenia czucia smaku, koszmary nocne, senność

Zaburzenia oka: niewyraźne widzenie, ból oka, zapalenie oka i suchość oczu

Zaburzenia ucha: uczucie wirowania, ból ucha

Zaburzenia serca: przyspieszona czynność serca, kołatanie serca, obrzęki kończyn

Zaburzenia naczyniowe: nagłe zaczerwienienie

Zaburzenia oddechowe: duszność podczas wysiłku, krwawienia z nosa, zapalenie nosa i gardła, zakażenia nosa i zatok (przeziębienie, zapalenie w kościach twarzy i czaszki), katar, ból gardła.

Zaburzenia żołądka i jelit: wymioty, niestrawność, trudności w połykaniu, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienie z dziąseł, zapalenie języka i jamy ustnej, wzdęcia, suchość jamy ustnej i zmniejszenie masy ciała

Zaburzenia skóry: wysypka, wzmożone pocenie się, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, nadwrażliwość na światło, nocne poty

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: bóle pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, bóle karku, bóle mięśni, skurcze mięśni

Zaburzenia układu rozrodczego: impotencja (niezdolność utrzymania wzwodu)

Zaburzenia ogólne: bóle w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie

Do niezbyt częstych objawów niepożądanych podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną występujących u więcej niż 1 na 1000 pacjentów należą:

Zakażenia: zakażenie płuc, zakażenia skóry

Nowotwory łagodne i złośliwe: nowotwór wątroby

Zaburzenia układu immunologicznego: sarkoidoza (rozsiane w organizmie ogniska zapalne), zapalenie tarczycy

Zaburzenia hormonalne: cukrzyca (zwiększenie stężenia cukru we krwi)

Zaburzenia metaboliczne: odwodnienie

Zaburzenia psychiczne: myśli samobójcze, omamy (ciężkie zaburzenia osobowości i pogorszenie funkcjonowania społecznego)

Zaburzenia układu nerwowego: neuropatia obwodowa (zaburzenia nerwów kończyn)

Zaburzenia oka: krwawienia do siatkówki (tylna część oka)

Zaburzenia ucha: utrata słuchu

Zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie

Zaburzenia oddechowe: sapanie

Zaburzenia żołądka i jelit: krwawienia z przewodu pokarmowego

Zaburzenia wątroby: zaburzenie czynności wątroby

Do rzadkich objawów niepożądanych podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną występujących u więcej niż 1 na 10 000 pacjentów należą:

Zakażenia: zakażenie serca, zakażenie ucha zewnętrznego

Zaburzenia krwi: znaczne zmniejszenie liczby czerwonych, białych krwinek i płytek krwi

Zaburzenia układu immunologicznego: ciężkie reakcje alergiczne, toczeń rumieniowaty układowy (choroba, w której organizm niszczy własne komórki), reumatoidalne zapalenie stawów (choroba autoimmunologiczna)

Zaburzenia hormonalne: cukrzycowa kwasica ketonowa, jako powikłanie niekontrolowanej cukrzycy

Zaburzenia psychiczne: samobójstwa, zaburzenia psychotyczne (ciężkie zaburzenia osobowości i pogorszenie funkcjonowania społecznego)

Zaburzenia układu nerwowego: śpiączka (głęboka, długotrwała utrata przytomności), drgawki, porażenie nerwu twarzowego (osłabienie mięśni twarzy)

Zaburzenia oka: zapalenie i obrzęk nerwu wzrokowego, zapalenie siatkówki, owrzodzenie rogówki

Zaburzenia serca: zawał mięśnia serca, niewydolność serca, bóle serca, przyspieszona czynność serca, zaburzenia rytmu lub zapalenie osierdzia i zapalenie mięśnia sercowego

Zaburzenia naczyniowe: krwotok mózgowy i zapalenie naczyń

Zaburzenia oddechowe: śródmiąższowe zapalenie płuc z zejściem śmiertelnym, zakrzepy w płucach

Zaburzenia żołądka i jelit: wrzód żołądka, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby: niewydolność wątroby, zapalenie dróg żółciowych, stłuszczenie wątroby

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: zapalenie mięśni

Zaburzenia nerek: niewydolność nerek

Urazy i zatrucia: przedawkowanie leku

Do bardzo rzadkich objawów niepożądanych podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną występujących u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów należą:

Zaburzenia krwi: niedokrwistość aplastyczna (niezdolność do wytwarzania przez szpik kostny czerwonych i białych krwinek oraz płytek krwi).

Zaburzenia układu immunologicznego: samoistna (lub zakrzepowa) plamica małopłytkowa (zwiększona skłonność do siniaków, krwawień, zmniejszona liczba płytek krwi, niedokrwistość i znaczne osłabienie)

Zaburzenia oka: utrata wzroku

Zaburzenia skóry: toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevens-Johnsona lub rumień wielopostaciowy (wysypki na skórze o różnym stopniu nasilenia, w tym prowadzące do śmierci, które mogą być związane z występowaniem pęcherzy na błonie śluzowej jamy ustnej, nosa, oczu i innych błonach śluzowych oraz spęłaniem naskórka ze zmienionych chorobowo obszarów skóry), obrzęk naczynioruchowy (obrzęk skóry i błon śluzowych)

Zdarzenia niepożądane występujące z nieznaną częstością:

Zaburzenia krwi: wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (ciężka postać niedokrwistości, kiedy wytwarzanie czerwonych ciałek krwi jest zmniejszone lub zatrzymane). Może powodować takie objawy jak uczucie zmęczenia z brakiem energii.

Zaburzenia układu immunologicznego: choroba Vogt-Koyanagi-Harada- rzadka choroba objawiająca się utratą wzroku, słuchu i zabarwieniem skóry; odrzucenie przeszczepu wątroby i nerek

Zaburzenia psychiczne: stan maniakalny (występowanie nadzwyczajnie podwyższonego nastroju) i zaburzenia dwubiegunowe (występowanie nadzwyczajnie podwyższonego nastroju na przemian ze smutkiem lub poczuciem beznadziei); myśli mordercze

Układ nerwowy: udar

Zaburzenia oka: rzadka postać odwarstwienia siatkówki z płynem w obrębie siatkówki.

Zaburzenia naczyniowe: obwodowe niedokrwienie (niewystarczający dopływ krwi do kończyn).

Zaburzenia żołądka i jelit: niedokrwienne zapalenie jelit (nieodstateczne zaopatrzenie jelit w krew)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: poważne uszkodzenie mięśni i ból.

Niektóre objawy niepożądane pojawiają się rzadziej, gdy Pegasys jest stosowany sam w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub C. Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK PEGASYS

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Pegasys po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Fiolki należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku Pegasys, jeżeli fiolka lub jej opakowanie są uszkodzone, jeżeli roztwór leku jest mętny lub zawiera jakiegokolwiek zanieczyszczenia oraz gdy roztwór leku ma inne zabarwienie niż bezbarwne do jasnożółtego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Pegasys

- Substancją czynną jest peginterferon alfa-2a (cząsteczka interferonu alfa-2a sprzężona z cząsteczką bis-monometoksyglikolu polietylenowego o masie cząsteczkowej M_n 40 000), 135 mikrogramów w fiołce do jednorazowego podania.
- Ponadto lek zawiera chlorek sodu, polisorbat 80, alkohol benzylowy, octan sodu, kwas octowy oraz woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Pegasys i co zawiera opakowanie

Pegasys, roztwór do wstrzykiwań w fiołce (1 ml), jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 lub 4 fiołki do jednorazowego podania.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str.1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Data zatwierdzenia ulotki:**JAK SAMODZIELNIE WSTRZYKNAĆ SOBIE LEK PEGASYS**

Poniższa instrukcja wyjaśnia sposób samodzielnego podania leku Pegasys z jednorazowej fiolki. Należy przeczytać instrukcję bardzo uważnie i postępować zgodnie z zaleceniami punkt po punkcie. Lekarz prowadzący lub wskazana przez lekarza osoba przeprowadzi szkolenie dotyczące sposobu samodzielnego podawania leku.

Przygotowanie wstrzyknięcia

Przed podaniem leku należy dokładnie umyć ręce.

Najpierw należy przygotować wszystkie niezbędne rzeczy:

Zawarte w opakowaniu:

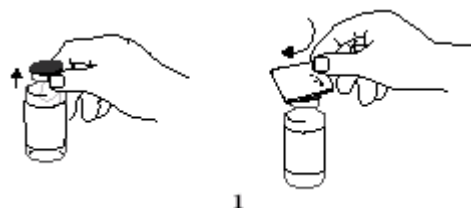
- fiolkę z roztworem leku Pegasys do wstrzyknięć

Niedołączone do opakowania:

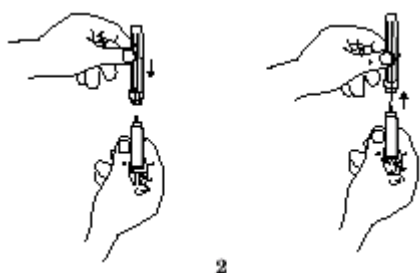
- strzykawkę o objętości 1 ml
- długą igłę do pobrania leku Pegasys z fiolki
- krótką igłę służącą do wstrzyknięcia podskórnego
- gazik
- mały kawałek jałowego bandaża lub gazy
- opatrunek samoprzylepny
- pojemnik na zużyte materiały

Odmierzanie dawki leku Pegasys

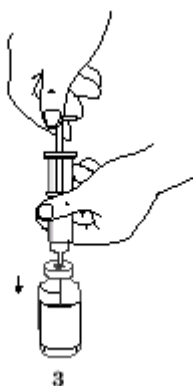
- Usunąć zewnętrzną przykrywkę zabezpieczającą fiolkę z lekiem (1).



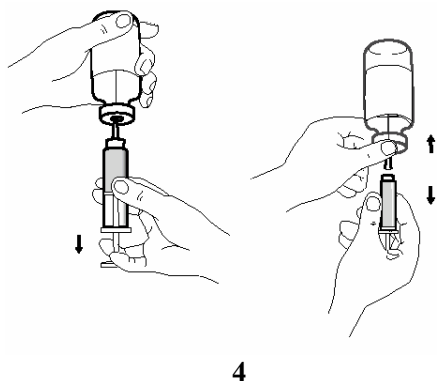
- Przeemyć gumowy korek zamykający fiolkę gazikiem nasączonym roztworem odkażającym. Ten sam gazik może służyć do odkażenia skóry w miejscu, w które zostanie wstrzyknięty lek.
- Wyjąć strzykawkę z opakowania, nie dotykając jej końcówki.
- Wyjąć długą igłę i umocować na strzykawce (2).



- Zdjąć z igły osłonkę zabezpieczającą, nie dotykając samej igły. Trzymać strzykawkę wraz z igłą w dłoni.
- Przebijając gumowy korek, wprowadzić igłę do fiolki zawierającej Pegasys (3).



- Trzymając strzykawkę wraz z igłą wklutą do fiolki, obrócić ją „do góry dnem” (4).



Upewnić się, czy w obecnym położeniu końcówka igły jest zanurzona w roztworze leku. Wolną ręką pociągnąć tłok strzykawki.

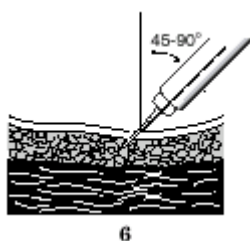
- Powoli ciągnąć tłok strzykawki tak, aby pobrać nieco więcej leku niż wynosi zalecona przez lekarza dawka.
- Trzymając nadal strzykawkę wraz z igłą skierowaną ku górze w fiolce, odłączyć strzykawkę od pozostającej w fiolce igły nie dotykając końcówki strzykawki.
- Wziąć krótką igłę i połączyć mocno z końcówką strzykawki (5).



- Usunąć osłonkę zabezpieczającą igłę trzymając strzykawkę igłą w górę.
- Sprawdzić, czy w strzykawce są obecne pęcherzyki powietrza. Jeżeli tak, cofnąć lekko tłok. Aby usunąć pęcherzyki powietrza ze strzykawki lekko postukać kilka razy palcem, tak aby przesunęły się ku górze (nadal trzymając strzykawkę skierowaną igłą do góry). Powoli popchnąć tłok odpowiednio korygując dawkę leku (objętość roztworu). Ponownie założyć na igłę osłonkę i odłożyć strzykawkę w pozycji poziomej do momentu podania.
- Odczekać kilka minut, aby roztwór leku w strzykawce ogrzał się do temperatury pokojowej lub ogrzać go trzymając strzykawkę w dłoni.
- Obejrzeć roztwór bezpośrednio przed wstrzyknięciem: nie podawać leku, jeżeli roztwór ma zmieniony kolor lub nie jest całkowicie przejrzysty. Lek jest przygotowany do wstrzyknięcia.

Wstrzyknięcie leku

- Wybrać miejsce podania na brzuchu (z wyjątkiem pępka i talii) lub udzie. Przy każdym wstrzyknięciu zmieniać miejsce wkłucia.
- Miejsce, w które zostanie podany lek, zdezynfekować gazikiem nasączonym środkiem odkażającym.
- Zaczekać na wyschnięcie odkażonej skóry.
- Usunąć osłonkę z igły.
- Jedną ręką chwycić fałd skórny. Drugą ręką trzymać strzykawkę w sposób podobny do trzymania długopisu.
- Całą igłę wkuć w fałd skóry pod kątem 45° do 90° (6).



- Wstrzyknąć roztwór leku delikatnie, całkowicie wciskając tłok strzykawki.
- Wyciągnąć igłę.
- Miejsce wstrzyknięcia ucisnąć przez kilka sekund jałowym gazikiem.

Nie masować miejsca wkłucia. W przypadku krwawienia opatrzyć samoprzylepnym opatrunkiem.

Postępowanie ze zużytymi materiałami

Strzykawka, igła i wszystkie używane do podania leku materiały są przeznaczone do jednorazowego użycia i powinny zostać wyrzucone po wstrzyknięciu leku. Strzykawkę i igłę umieścić bezpiecznie w zamkniętym pojemniku. Na prośbę pacjenta personel medyczny udostępni odpowiedni pojemnik.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Pegasys 180 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań Peginterferon alfa-2a

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Pegasys i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pegasys
3. Jak stosować lek Pegasys
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pegasys
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK PEGASYS I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek Pegasys to interferon o przedłużonym działaniu. Interferon jest białkiem, które modyfikuje odpowiedź układu immunologicznego organizmu w celu zwalczania zakażenia i ciężkich chorób. Pegasys jest stosowany w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub C, które jest wywołane przez zakażenie wirusami.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B: Pegasys jest zwykle stosowany w monoterapii, jako jedyny lek.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C: Najlepsze efekty lecznicze uzyskuje się wówczas, gdy Pegasys stosuje się w skojarzeniu z innym lekiem - rybawiryną.

Jeżeli u pacjenta stosuje się leczenie skojarzone lekiem Pegasys z rybawiryną, pacjent powinien zapoznać się również z informacją o leku dołączoną do opakowania rybawiryny.

Leczenie samym lekiem Pegasys jest stosowane wyłącznie w przypadkach, gdy istnieją jakiegokolwiek przeciwwskazania do stosowania rybawiryny.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU PEGASYS

Kiedy nie stosować leku Pegasys:

- jeżeli pacjent ma uczulenie na peginterferon alfa-2a, jakiegokolwiek inny produkt interferonu lub na którykolwiek z pozostałych składników leku Pegasys.
- jeżeli pacjent przebył „atak serca” lub ma inną chorobę serca.
- jeżeli pacjent cierpi na tzw. autoimmunologiczne zapalenie wątroby.
- jeżeli pacjent ma znacznie zaawansowaną chorobę wątroby (co objawia się np. żółtaczką).
- jeżeli pacjentem jest dziecko poniżej 3. roku życia.
- jeżeli pacjent jest leczony telbivudyną (patrz „Stosowanie innych leków”).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Pegasys:

Należy poinformować lekarza:

- o planowanej lub stwierdzonej ciąży przed rozpoczęciem leczenia lekiem Pegasys (patrz „Ciąża”).
- o łuszczycy; leczenie lekiem Pegasys może nasilić jej objawy.
- o innych chorobach wątroby (oprócz wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C).
- o cukrzycy lub nadciśnieniu; lekarz prowadzący może zlecić badanie okulistyczne w celu oceny dna oka.
- o wystąpieniu jakichkolwiek zaburzeń widzenia.
- w trakcie leczenia interferonem może przejściowo zwiększyć się ryzyko zakażeń. Należy zgłosić się do lekarza w przypadku podejrzenia lub wystąpienia zakażenia (np. zapalenia płuc).
- w przypadku zaobserwowania objawów przebiegu lub innego zakażenia układu oddechowego (takich jak: kaszel, gorączka, trudności z oddychaniem).
- w przypadku, gdy pacjent zauważy jakiekolwiek krwawienie lub powstawanie sińców na skórze, powinien natychmiast zgłosić się do lekarza.
- jeżeli w trakcie leczenia wystąpią jakiekolwiek objawy sugerujące ciężką reakcję uczuleniową (takie, jak: duszność, trudności z oddychaniem, świszczący oddech lub pokrzywka), należy pilnie wezwać pomoc medyczną.
- jeżeli pacjent cierpi na chorobę tarczycy niedostatecznie kontrolowaną stosowanymi dotychczas lekami.
- jeżeli pacjent ma chorobę układu nerwowego lub chorobę psychiczną.
- jeżeli pacjent ma depresję lub objawy depresji (np. uczucie smutku, przygnębienie itp.) pojawia się w trakcie leczenia lekiem Pegasys (**patrz punkt 4**).
- jeżeli pacjent miał kiedykolwiek niedokrwistość.
- jeżeli pacjent miał przeszczepienie narządu (wątroby lub nerek) lub takie przeszczepienie jest planowane w najbliższej przyszłości.
- jeżeli pacjent jest zakażony wirusem HIV i przyjmuje leki przeciw temu zakażeniu.
- jeżeli pacjent był zmuszony przerwać poprzednie leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu C z powodu niedokrwistości lub obniżonych wyników badań krwi.

U pacjentów leczonych lekiem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i dziąseł, które mogą prowadzić do wypadania zębów. Ponadto występująca suchość błony śluzowej jamy ustnej może mieć szkodliwy wpływ na zęby oraz błonę śluzową jamy ustnej podczas długotrwałego skojarzonego leczenia lekiem Pegasys oraz rybawiryną. Należy dokładnie myć zęby dwa razy dziennie i regularnie kontrolować stan uzębienia u dentysty. Ponadto, u niektórych pacjentów mogą występować wymioty. W przypadku wystąpienia takiej reakcji należy dokładnie wypłukać jamę ustną po zwyminiowaniu.

Stosowanie innych leków:

Należy poinformować lekarza prowadzącego o przyjmowanych lekach przeciw astmie, ponieważ ich dawkowanie może wymagać zmiany.

Chory powinien poinformować lekarza, jeśli przyjmuje leki w związku z zakażeniem HIV. Kwasica mleczanowa i pogorszenie czynności wątroby są objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (HAART – Highly Active Anti-Retroviral Therapy) i leczeniem zakażenia HIV. Leczenie lekiem Pegasys z rybawiryną dodane do terapii HAART może nasilić ryzyko kwasicy mleczanowej lub niewydolności wątroby. Lekarz będzie kontrolował, czy u pacjenta nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe tych stanów. U pacjentów otrzymujących zydowudynę w skojarzeniu z rybawiryną i interferonami alfa, występuje zwiększone ryzyko niedokrwistości. U pacjentów otrzymujących azatioprynę w skojarzeniu z rybawiryną i peginterferonem występuje zwiększone ryzyko rozwoju ciężkich zaburzeń krwi. Należy zapoznać się również z informacją o leku dołączoną do opakowania rybawiryny.

Nie należy przyjmować leku Pegasys podczas leczenia telbiwudyną (patrz „Kiedy nie stosować leku Pegasys”), ponieważ jednoczesne ich przyjmowanie zwiększa ryzyko wystąpienia obwodowej neuropatii (drętwienie, mrowienie, i/lub odczucie pieczenia rąk i/lub nóg). Zatem, przeciwwskazane jest stosowanie leku Pegasys z telbiwudyną. Jeśli pacjent jest leczony telbiwudyną, musi o tym poinformować lekarza lub farmaceutę.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża:

Przed stosowaniem jakiegokolwiek leku należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty.

W badaniach u ciężarnych zwierząt wykazano, że interferony mogą czasami powodować poronienia.

Działanie na ciążę u kobiet nie jest poznane.

Podczas stosowania leku Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną, jeżeli istnieje możliwość zajścia w ciążę, zarówno mężczyźni, jak i kobiety muszą stosować podczas współżycia seksualnego szczególnie środki zapobiegania ciąży, ponieważ rybawiryna może okazać się bardzo szkodliwa dla nienarodzonego dziecka:

- **kobiety** w wieku rozrodczym, przyjmujące lek Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną, muszą mieć ujemny test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia, co miesiąc w trakcie terapii i przez 4 miesiące od zakończenia leczenia. Kobieta musi stosować skuteczną antykoncepcję podczas trwania leczenia i przez 4 miesiące po zaprzestaniu terapii. Należy to przedyskutować z lekarzem prowadzącym.
- **mężczyźni** przyjmujący Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną muszą podczas stosunku płciowego z kobietą w ciąży stosować prezerwatywę. Zmniejszy to ryzyko przedostania się rybawiryny do organizmu kobiety. Jeżeli partnerka leczonego mężczyzny nie jest w ciąży, ale jest w wieku rozrodczym, musi mieć wykonywany test ciążowy co miesiąc przez cały okres leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu. Mężczyzna lub jego partnerka musi stosować skuteczną antykoncepcję przez okres terapii i przez 7 miesięcy od jej zakończenia. Należy to przedyskutować z lekarzem prowadzącym.

Karmienie piersią:

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy zwrócić się o poradę do lekarza lub farmaceuty. Nie wiadomo, czy ten lek przenika do mleka matki. Dlatego nie należy karmić piersią dziecka podczas leczenia lekiem Pegasys. Podczas stosowania leczenia skojarzonego z rybawiryną należy zapoznać się z odpowiednią informacją o produkcie leczniczym zawierającym rybawirynę.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn:

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać żadnych maszyn, jeżeli w trakcie leczenia lekiem Pegasys pacjent odczuwa senność, zmęczenie lub ma zaburzenia orientacji.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Pegasys

Nie można podawać wcześniakom ani noworodkom. Może powodować reakcje toksyczne i alergiczne u niemowląt i u dzieci w wieku do 3 lat.

3. JAK STOSOWAĆ LEK PEGASYS

Lek Pegasys przyjmować należy zawsze zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie jakichkolwiek wątpliwości, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Lek został przepisany dla konkretnej osoby w określonym stanie, nie wolno go przekazywać innym osobom.

Dawkowanie leku Pegasys

Lekarz ustali dokładny sposób dawkowania leku Pegasys i poinformuje, jak często go stosować. W razie potrzeby, dawkowanie może ulec zmianie w trakcie leczenia. Nie należy przekraczać zalecanej dawki.

Pegasys stosowany sam lub w skojarzeniu z rybawiryną jest zazwyczaj podawany w dawce 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu.

Czas leczenia skojarzonego wynosi 4 do 18 miesięcy, w zależności od typu wirusa, który spowodował zakażenie, od odpowiedzi na leczenie oraz w zależności od tego, czy pacjent był wcześniej leczony. Należy skonsultować się ze swoim lekarzem i stosować się do zalecanego czasu leczenia.

Wstrzyknięcia leku Pegasys dokonuje się zazwyczaj wieczorem, przed pójściem spać.

Pegasys jest przeznaczony do wstrzyknięć podskórnych. Oznacza to, że lek należy podawać do tkanki tłuszczowej pod skórę brzucha lub uda przy użyciu krótkiej igły. Jeśli pacjent będzie podawał lek samodzielnie, powinien zostać przeszkolony w zakresie sposobu jego podania. Szczegółowa instrukcja znajduje się na końcu niniejszej ulotki (patrz „**Jak samodzielnie wstrzyknąć sobie lek Pegasys**”).

Lek Pegasys należy stosować dokładnie według zaleceń lekarza i przez zalecony przez niego okres. Jeżeli pacjentowi wydaje się, że działanie leku jest za silne lub za słabe, powinien skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Terapia skojarzona z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C

W przypadku leczenia skojarzonego lekiem Pegasys z rybawiryną należy stosować się do zaleceń lekarskich dotyczących dawkowania obu leków.

- **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Pegasys:**

Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

- **Pominięcie zastosowania leku Pegasys:**

Jeżeli pacjent spostrzegł, że nie przyjął we właściwym czasie zaplanowanej dawki leku, a od czasu, w którym należało ją podać, upłynęło 1 lub 2 dni, należy podać zalecaną dawkę najszybciej, jak to możliwe. Kolejną dawkę należy przyjąć w uprzednio zaplanowanym terminie.

Jeżeli pacjent spostrzegł, że nie przyjął we właściwym czasie zaplanowanej dawki leku, a od czasu, w którym należało ją podać, upłynęło 3 do 5 dni, należy podać zalecaną dawkę najszybciej, jak to możliwe. Kolejne dawki należy przyjąć w odstępach pięciodniowych do czasu powrotu do planowanego terminu (tj. do podawania w wyznaczonym uprzednio dniu tygodnia).

Przykład: Dniem podawania leku jest poniedziałek, a pacjent spostrzegł w piątek (tj. po czterech dniach), że nie przyjął leku w poniedziałek wieczorem. Należy przyjąć lek natychmiast, w piątek, a następną dawkę – w środę (tj. 5 dni po wstrzyknięciu piątkowym). Następnego wstrzyknięcia dokonać po kolejnych 5 dniach – będzie to poniedziałek (5 dni po wstrzyknięciu środowym). W ten sposób pacjent powrócił do poprzednio zaplanowanego terminu dawkowania. Należy kontynuować leczenie podając lek w kolejne poniedziałki.

Jeżeli pacjent spostrzegł 6 dni po terminie, że nie przyjął we właściwym czasie zaplanowanej dawki leku, należy poczekać do następnego dnia i przyjąć kolejną dawkę zgodnie z ustalonym terminem (w ten sposób jedna dawka zostanie pominięta).

Należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą w celu omówienia postępowania związanego z ominięciem jednej dawki leku.

Nie wolno przyjmować podwójnej dawki wówczas, gdy poprzednia dawka została pominięta.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Pegasys może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U części osób podczas leczenia lekiem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną występują objawy depresji, niekiedy myśli samobójcze lub zachowania agresywne (czasem skierowane wobec innych osób, takie jak myśli o zagrożeniu czyjemuś życiu). Część osób próbuje popełnić samobójstwo. Jeśli pojawiają się objawy depresji, myśli samobójcze lub zmiany w zachowaniu należy natychmiast powiadomić o tym lekarza. Można rozważyć poproszenie członka rodziny lub przyjaciół o pomoc w rozpoznaniu oznak depresji lub zmian w zachowaniu.

Lekarz prowadzący będzie w trakcie leczenia regularnie pobierał krew do badań laboratoryjnych, w celu sprawdzenia, czy nie nastąpiły zmiany w liczbie krwinek białych (komórki zwalczające zakażenia), krwinek czerwonych (komórki, które przenoszą tlen), płytek krwi (komórki

odpowiadające za krzepnięcie krwi), kontrolowania czynności wątroby lub innych badań laboratoryjnych.

Trzeba natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpią następujące objawy niepożądane: silny ból w klatce piersiowej; utrzymujący się kaszel; nieregularne bicie serca - „uczucie kołatania”; utrudnione oddychanie (duszność); zaburzenia świadomości; depresja; silny ból brzucha; obecność krwi w kale (lub czarne, smoliste stolce); silny krwotok z nosa; gorączka lub dreszcze; zaburzenia widzenia. Objawy te mogą być poważne i wymagać natychmiastowej pomocy lekarskiej.

Bardzo często występujące (u więcej niż 10 na 100 pacjentów) objawy niepożądane podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną to:

Zaburzenia metaboliczne: utrata apetytu

Zaburzenia psychiczne: uczucie depresji (obniżony nastrój, zła samoocena, poczucie beznadziejności) niepokój, bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego: ból głowy, trudności z koncentracją i zawroty głowy

Zaburzenia układu oddechowego: kaszel, duszność

Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, nudności, bóle brzucha

Zaburzenia skóry: utrata włosów, odczyny skórne (w tym świąd, zapalenie skóry i suchość skóry)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: bóle stawów i mięśni

Zaburzenia ogólne: gorączka, osłabienie, zmęczenie, drżenie, dreszcze, ból, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia i drażliwość (łatwe denerwowanie się)

Do częstych objawów niepożądanych podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną występujących u więcej niż 1 na 100 pacjentów należą:

Zakażenia: zakażenia o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie grzybicze jamy ustnej i opryszczka (często występujące zakażenie wirusowe dotyczące warg i błony śluzowej jamy ustnej)

Zaburzenia krwi: zmniejszenie liczby płytek krwi (zaburzenie krzepliwości), niedokrwistość (zmniejszona liczba czerwonych krwinek) i powiększenie węzłów chłonnych

Zaburzenia hormonalne: nadczynność lub niedoczynność tarczycy

Zaburzenia psychiczne: zmiany nastroju i zmiany emocjonalne, agresja, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego

Zaburzenia układu nerwowego: pogorszenie pamięci, omdlenia, osłabienie siły mięśni, migrena, drętwienia, mrowienia, pieczenie, drżenia, zaburzenia czucia smaku, koszmary nocne, senność

Zaburzenia oka: niewyraźne widzenie, ból oka, zapalenie oka i suchość oczu

Zaburzenia ucha: uczucie wirowania, ból ucha

Zaburzenia serca: przyspieszona czynność serca, kołatania serca, obrzęki kończyn

Zaburzenia naczyniowe: nagłe zaczerwienienie

Zaburzenia oddechowe: duszność podczas wysiłku, krwawienia z nosa, zapalenie nosa i gardła, zakażenia nosa i zatok (przezielenie powietrzne w kościach twarzy i czaszki), katar, ból gardła

Zaburzenia żołądka i jelit: wymioty, niestrawność, trudności w połykaniu, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienie z dziąseł, zapalenie języka i jamy ustnej, wzdęcia, suchość jamy ustnej i zmniejszenie masy ciała

Zaburzenia skóry: wysypka, wzmożone pocenie się, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, nadwrażliwość na światło, nocne poty

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: bóle pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, bóle karku, bóle mięśni, skurcze mięśni

Zaburzenia układu rozrodczego: impotencja (niezdolność utrzymania wzwodu)

Zaburzenia ogólne: bóle w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie

Do niezbyt częstych objawów niepożądanych podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną występujących u więcej niż 1 na 1000 pacjentów należą:

Zakażenia: zakażenie płuc, zakażenia skóry

Nowotwory łagodne i złośliwe: nowotwór wątroby

Zaburzenia układu immunologicznego: sarkoidoza (rozsiane w organizmie ogniska zapalne), zapalenie tarczycy

Zaburzenia hormonalne: cukrzyca (zwiększenie stężenia cukru we krwi)

Zaburzenia metaboliczne: odwodnienie

Zaburzenia psychiczne: myśli samobójcze, omamy (ciężkie zaburzenia osobowości i pogorszenie funkcjonowania społecznego)

Zaburzenia układu nerwowego: neuropatia obwodowa (zaburzenia nerwów kończyn)

Zaburzenia oka: krwawienia do siatkówki (tylna część oka)

Zaburzenia ucha: utrata słuchu

Zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie

Zaburzenia oddechowe: sapanie

Zaburzenia żołądka i jelit: krwawienia z przewodu pokarmowego

Zaburzenia wątroby: zaburzenie czynności wątroby

Do rzadkich objawów niepożądanych podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną występujących u więcej niż 1 na 10 000 pacjentów należą:

Zakażenia: zakażenie serca, zakażenie ucha zewnętrznego

Zaburzenia krwi: znaczne zmniejszenie liczby czerwonych, białych krwinek i płytek krwi

Zaburzenia układu immunologicznego: ciężkie reakcje alergiczne, toczeń rumieniowaty układowy (choroba, w której organizm niszczy własne komórki), reumatoidalne zapalenie stawów (choroba autoimmunologiczna)

Zaburzenia hormonalne: cukrzycowa kwasica ketonowa, jako powikłanie niekontrolowanej cukrzycy

Zaburzenia psychiczne: samobójstwa, zaburzenia psychotyczne (ciężkie zaburzenia osobowości i pogorszenie funkcjonowania społecznego)

Zaburzenia układu nerwowego: śpiączka (głęboka, długotrwała utrata przytomności), drgawki, porażenie nerwu twarzowego (osłabienie mięśni twarzy)

Zaburzenia oka: zapalenie i obrzęk nerwu wzrokowego, zapalenie siatkówki, owrzodzenie rogówki

Zaburzenia serca: zawał mięśnia serca, niewydolność serca, bóle serca, przyspieszona czynność serca, zaburzenia rytmu lub zapalenie osierdzia i zapalenie mięśnia sercowego

Zaburzenia naczyniowe: krwotok mózgowy i zapalenie naczyń

Zaburzenia oddechowe: śródmiąższowe zapalenie płuc z zejściem śmiertelnym, zakrzepy w płucach

Zaburzenia żołądka i jelit: wrzód żołądka, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby: niewydolność wątroby, zapalenie dróg żółciowych, stłuszczenie wątroby

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: zapalenie mięśni

Zaburzenia nerek: niewydolność nerek

Urazy i zatrucia: przedawkowanie leku

Do bardzo rzadkich objawów niepożądanych podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną występujących u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów należą:

Zaburzenia krwi: niedokrwistość aplastyczna (niezdolność do wytwarzania przez szpik kostny czerwonych i białych krwinek oraz płytek krwi).

Zaburzenia układu immunologicznego: samoistna (lub zakrzepowa) plamica małopłytkowa (zwiększona skłonność do siniaków, krwawień, zmniejszona liczba płytek krwi, niedokrwistość i znaczne osłabienie)

Zaburzenia oka: utrata wzroku

Zaburzenia skóry: toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevens-Johnsona lub rumień wielopostaciowy (wysypki na skórze o różnym stopniu nasilenia, w tym prowadzące do śmierci, które mogą być związane z występowaniem pęcherzy na błonie śluzowej jamy ustnej, nosa, oczu i innych błonach śluzowych oraz spęłaniem naskórka ze zmienionych chorobowo obszarów skóry), obrzęk naczynioruchowy (obrzęk skóry i błon śluzowych)

Zdarzenia niepożądane występujące z nieznaną częstością:

Zaburzenia krwi: wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (ciężka postać niedokrwistości, kiedy wytwarzanie czerwonych ciałek krwi jest zmniejszone lub zatrzymane). Może powodować takie objawy jak uczucie zmęczenia z brakiem energii.

Zaburzenia układu immunologicznego: choroba Vogt-Koyanagi-Harada- rzadka choroba objawiająca się utratą wzroku, słuchu i zabarwieniem skóry; odrzucenie przeszczepu wątroby i nerek

Zaburzenia psychiczne: stan maniakalny (występowanie nadzwyczajnie podwyższonego nastroju) i zaburzenia dwubiegunowe (występowanie nadzwyczajnie podwyższonego nastroju na przemian ze smutkiem lub poczuciem beznadziei); myśli mordercze

Układ nerwowy: udar

Zaburzenia oka: rzadka postać odwarstwienia siatkówki z płynem w obrębie siatkówki.

Zaburzenia naczyniowe: obwodowe niedokrwienie (niewystarczający dopływ krwi do kończyn).

Zaburzenia żołądka i jelit: niedokrwienne zapalenie jelit (nieodstateczne zaopatrzenie jelit w krew).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: poważne uszkodzenie mięśni i ból.

Niektóre objawy niepożądane pojawiają się rzadziej, gdy Pegasys jest stosowany sam w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub C. Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK PEGASYS

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Pegasys po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Fiolki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku Pegasys, jeżeli fiolka lub jej opakowanie są uszkodzone, jeżeli roztwór leku jest mętny lub zawiera jakiekolwiek zanieczyszczenia oraz gdy roztwór leku ma inne zabarwienie niż bezbarwne do jasnożółtego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Pegasys

- Substancją czynną jest peginterferon alfa-2a (cząsteczka interferonu alfa-2a sprzężona z cząsteczką bis-monometoksyglikolu polietylenowego o masie cząsteczkowej M_n 40 000), 180 mikrogramów w fiolce do jednorazowego podania.
- Ponadto lek zawiera chlorek sodu, polisorbat 80, alkohol benzylowy, octan sodu, kwas octowy oraz woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Pegasys i co zawiera opakowanie

Pegasys, roztwór do wstrzykiwań w fiolce (1 ml), jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 lub 4 fiolki do jednorazowego podania.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str.1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 – 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7 039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Data zatwierdzenia ulotki:**JAK SAMODZIELNIE WSTRZYKNAĆ SOBIE LEK PEGASYS**

Poniższa instrukcja wyjaśnia sposób samodzielnego podania leku Pegasys z jednorazowej fiolki. Należy przeczytać instrukcję bardzo uważnie i postępować zgodnie z zaleceniami punkt po punkcie. Lekarz prowadzący lub wskazana przez lekarza osoba przeprowadzi szkolenie dotyczące sposobu samodzielnego podawania leku.

Przygotowanie wstrzyknięcia

Przed podaniem leku należy dokładnie umyć ręce.

Najpierw należy przygotować wszystkie niezbędne rzeczy:

Zawarte w opakowaniu:

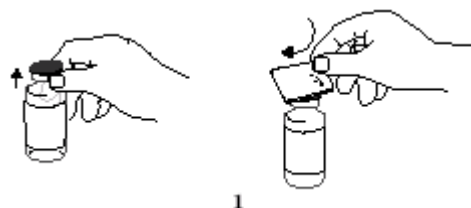
- fiolkę z roztworem leku Pegasys do wstrzyknięć

Niedołączone do opakowania:

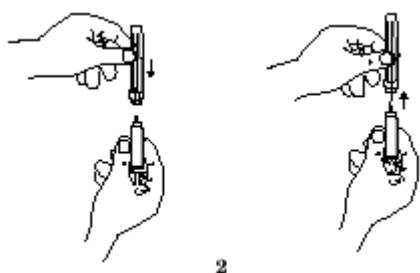
- strzykawkę o objętości 1 ml
- długą igłę do pobrania leku Pegasys z fiolki
- krótką igłę służącą do wstrzyknięcia podskórnego
- gazik
- mały kawałek jałowego bandaża lub gazy
- opatrunek samoprzylepny
- pojemnik na zużyte materiały

Odmierzanie dawki leku Pegasys

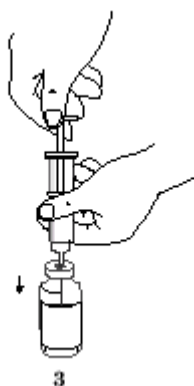
- Usunąć zewnętrzną przykrywkę zabezpieczającą fiolkę z lekiem (1).



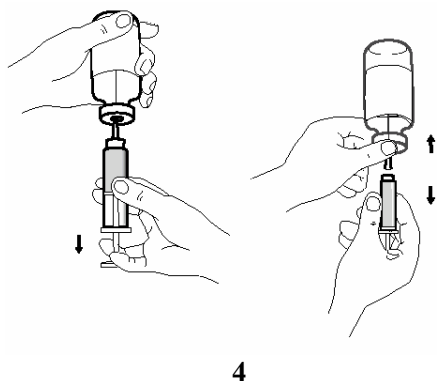
- Przeemyć gumowy korek zamykający fiolkę gazikiem nasączonym roztworem odkażającym. Ten sam gazik może służyć do odkażenia skóry w miejscu, w które zostanie wstrzyknięty lek.
- Wyjąć strzykawkę z opakowania, nie dotykając jej końcówki.
- Wyjąć długą igłę i umocować na strzykawce (2).



- Zdjąć z igły osłonkę zabezpieczającą, nie dotykając samej igły. Trzymać strzykawkę wraz z igłą w dłoni.
- Przebijając gumowy korek, wprowadzić igłę do fiolki zawierającej Pegasys (3).

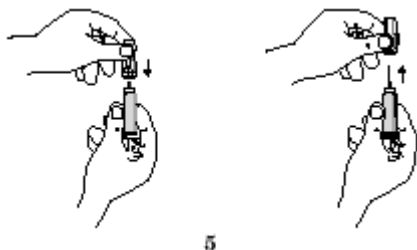


- Trzymając strzykawkę wraz z igłą wklutą do fiolki, obrócić ją „do góry dnem” (4).



Upewnić się, czy w obecnym położeniu końcówka igły jest zanurzona w roztworze leku. Wolną ręką pociągnąć tłok strzykawki.

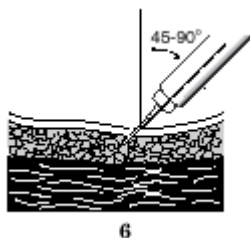
- Powoli ciągnąć tłok strzykawki tak, aby pobrać nieco więcej leku niż wynosi zalecona przez lekarza dawka.
- Trzymając nadal strzykawkę wraz z igłą skierowaną ku górze w fiolce, odłączyć strzykawkę od pozostającej w fiolce igły nie dotykając końcówki strzykawki.
- Wziąć krótką igłę i połączyć mocno z końcówką strzykawki (5).



- Usunąć osłonkę zabezpieczającą igłę trzymając strzykawkę igłą w górę.
- Sprawdzić, czy w strzykawce są obecne pęcherzyki powietrza. Jeżeli tak, cofnąć lekko tłok. Aby usunąć pęcherzyki powietrza ze strzykawki lekko postukać kilka razy palcem, tak aby przesunęły się ku górze (nadal trzymając strzykawkę skierowaną igłą do góry). Powoli popchnąć tłok odpowiednio korygując dawkę leku (objętość roztworu). Ponownie założyć na igłę osłonkę i odłożyć strzykawkę w pozycji poziomej do momentu podania.
- Odczekać kilka minut, aby roztwór leku w strzykawce ogrzał się do temperatury pokojowej lub ogrzać go trzymając strzykawkę w dłoni.
- Obejrzeć roztwór bezpośrednio przed wstrzyknięciem: nie podawać leku, jeżeli roztwór ma zmieniony kolor lub nie jest całkowicie przejrzysty. Lek jest przygotowany do wstrzyknięcia.

Wstrzyknięcie leku

- Wybrać miejsce podania na brzuchu (z wyjątkiem pępka i talii) lub udzie. Przy każdym wstrzyknięciu zmieniać miejsce wkłucia.
- Miejsce, w które zostanie podany lek, zdezynfekować gazikiem nasączonym środkiem odkażającym.
- Zaczekać na wyschnięcie odkażonej skóry.
- Usunąć osłonkę z igły.
- Jedną ręką chwycić fałd skórny. Drugą ręką trzymać strzykawkę w sposób podobny do trzymania długopisu.
- Całą igłę wkuć w fałd skóry pod kątem 45° do 90° (6).



- Wstrzyknąć roztwór leku delikatnie, całkowicie wciskając tłok strzykawki.
- Wyciągnąć igłę.
- Miejsce wstrzyknięcia ucisnąć przez kilka sekund jałowym gazikiem.

Nie masować miejsca wkłucia. W przypadku krwawienia opatrzyć samoprzylepnym opatrunkiem.

Postępowanie ze zużytymi materiałami

Strzykawka, igła i wszystkie używane do podania leku materiały są przeznaczone do jednorazowego użycia i powinny zostać wyrzucone po wstrzyknięciu leku. Strzykawkę i igłę umieścić bezpiecznie w zamkniętym pojemniku. Na prośbę pacjenta personel medyczny udostępni odpowiedni pojemnik.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Pegasys 135 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce Peginterferon alfa-2a

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Pegasys i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pegasys
3. Jak stosować lek Pegasys
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pegasys
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK PEGASYS I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek Pegasys to interferon o przedłużonym działaniu. Interferon jest białkiem, które modyfikuje odpowiedź układu immunologicznego organizmu celem zwalczania zakażenia i ciężkich chorób. Pegasys jest stosowany w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub C, które jest wywołane przez zakażenie wirusami.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B: Pegasys jest zwykle stosowany w monoterapii, jako jedyny lek.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C: Najlepsze efekty lecznicze uzyskuje się wówczas, gdy Pegasys stosuje się w skojarzeniu z innym lekiem - rybawiryną.

Jeżeli pacjent otrzymuje leczenie skojarzone lekiem Pegasys z rybawiryną, powinien zapoznać się również z informacją o leku dołączoną do opakowania rybawiryny.

Leczenie samym lekiem Pegasys jest stosowane wyłącznie w przypadkach, gdy istnieją jakiegokolwiek przeciwwskazania do stosowania rybawiryny.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU PEGASYS

Kiedy nie stosować leku Pegasys:

- jeżeli pacjent ma uczulenie na peginterferon alfa-2a, jakiegokolwiek inny produkt interferonu lub na którykolwiek z pozostałych składników leku Pegasys.
- jeżeli pacjent przebył „atak serca” lub ma inną chorobę serca.
- jeżeli pacjent cierpi na tzw. autoimmunologiczne zapalenie wątroby.
- jeżeli pacjent ma znacznie zaawansowaną chorobę wątroby (co objawia się np. żółtaczką).
- jeżeli pacjentem jest dziecko poniżej 3. roku życia.
- jeżeli pacjent jest leczony telbivudyną (patrz „Stosowanie innych leków”).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Pegasys:**Należy poinformować lekarza:**

- o planowanej lub stwierdzonej ciąży przed rozpoczęciem leczenia lekiem Pegasys (patrz „Ciąża”).
- o łuszczycy; leczenie lekiem Pegasys może nasilić jej objawy.
- o innych chorobach wątroby (oprócz wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C).
- o cukrzycy lub nadciśnieniu; lekarz prowadzący może zlecić badanie okulistyczne w celu oceny dna oka.
- o wystąpieniu jakichkolwiek zaburzeń widzenia.
- w trakcie leczenia interferonem może przejściowo zwiększyć się ryzyko zakażeń. Należy zgłosić się do lekarza w przypadku podejrzenia lub wystąpienia zakażenia (np. zapalenia płuc).
- w przypadku zaobserwowania objawów przeziębienia lub innego zakażenia układu oddechowego (takich jak: kaszel, gorączka, trudności z oddychaniem).
- w przypadku, gdy pacjent zauważy jakiekolwiek krwawienie lub powstawanie sińców na skórze, powinien natychmiast zgłosić się do lekarza.
- jeżeli w trakcie leczenia wystąpią jakiekolwiek objawy sugerujące ciężką reakcję uczuleniową (takie, jak: duszność, trudności z oddychaniem, świszczący oddech lub pokrzywka), należy pilnie wezwać pomoc medyczną.
- jeżeli pacjent cierpi na chorobę tarczycy niedostatecznie kontrolowaną stosowanymi dotychczas lekami.
- jeżeli pacjent ma chorobę układu nerwowego lub chorobę psychiczną.
- jeżeli pacjent ma depresję lub objawy depresji (np. uczucie smutku, przygnębienie itp.) pojawia się w trakcie leczenia lekiem Pegasys (**patrz punkt 4**).
- jeżeli pacjent miał kiedykolwiek niedokrwistość.
- jeżeli pacjent miał przeszczepienie narządu (wątroby lub nerek) lub takie przeszczepienie jest planowane w najbliższej przyszłości.
- jeżeli pacjent jest zakażony wirusem HIV i przyjmuje leki przeciw temu zakażeniu.
- jeżeli pacjent był zmuszony przerwać poprzednie leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu C z powodu niedokrwistości lub obniżonych wyników badań krwi.

U pacjentów leczonych lekiem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i dziąseł, które mogą prowadzić do wypadania zębów. Ponadto występująca suchość błony śluzowej jamy ustnej może mieć szkodliwy wpływ na zęby oraz błonę śluzową jamy ustnej podczas długotrwałego skojarzonego leczenia lekiem Pegasys oraz rybawiryną. Należy dokładnie myć zęby dwa razy dziennie i regularnie kontrolować stan uzębienia u dentysty. Ponadto, u niektórych pacjentów mogą występować wymioty. W przypadku wystąpienia takiej reakcji należy dokładnie wypłukać jamę ustną po zwyminiowaniu.

Stosowanie innych leków:

Należy poinformować lekarza prowadzącego o przyjmowanych lekach przeciw astmie, ponieważ ich dawkowanie może wymagać zmiany.

Chory powinien poinformować lekarza, jeśli przyjmuje leki w związku z zakażeniem HIV. Kwasica mleczanowa i pogorszenie czynności wątroby są objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (HAART – Highly Active Anti-Retroviral Therapy) i leczeniem zakażenia HIV. Leczenie lekiem Pegasys z rybawiryną dodane do terapii HAART może nasilić ryzyko kwasicy mleczanowej lub niewydolności wątroby. Lekarz będzie kontrolował, czy u pacjenta nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe tych stanów. U pacjentów, otrzymujących zydowudynę w skojarzeniu z rybawiryną i interferonami alfa, występuje zwiększone ryzyko niedokrwistości. U pacjentów otrzymujących azatioprynę w skojarzeniu z rybawiryną i peginterferonem występuje zwiększone ryzyko rozwoju ciężkich zaburzeń krwi. Należy zapoznać się również z informacją o leku dołączoną do opakowania rybawiryny.

Nie należy przyjmować leku Pegasys podczas leczenia telbiwudyną (patrz „Kiedy nie stosować leku Pegasys”), ponieważ jednoczesne ich przyjmowanie zwiększa ryzyko wystąpienia obwodowej neuropatii (drętwienie, mrowienie, i/lub odczucie pieczenia rąk i/lub nóg). Zatem, przeciwwskazane jest stosowanie leku Pegasys z telbiwudyną. Jeśli pacjent jest leczony telbiwudyną, musi o tym poinformować lekarza lub farmaceutę.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża:

Przed stosowaniem jakiegokolwiek leku należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty.

W badaniach u ciężarnych zwierząt wykazano, że interferony mogą czasami powodować poronienia.

Działanie na ciążę u kobiet nie jest poznane.

Podczas stosowania leku Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną, jeżeli istnieje możliwość zajścia w ciążę, zarówno mężczyźni, jak i kobiety muszą stosować podczas współżycia seksualnego szczególnie środki zapobiegania ciąży, ponieważ rybawiryna może okazać się bardzo szkodliwa dla nienarodzonego dziecka:

- **kobiety** w wieku rozrodczym, przyjmujące lek Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną, muszą mieć ujemny test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia, co miesiąc w trakcie terapii i przez 4 miesiące od zakończenia leczenia. Kobieta musi stosować skuteczną antykoncepcję podczas trwania leczenia i przez 4 miesiące po zaprzestaniu terapii. Należy to przedyskutować z lekarzem prowadzącym.
- **mężczyźni** przyjmujący Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną muszą podczas stosunku płciowego z kobietą w ciąży stosować prezerwatywę. Zmniejszy to ryzyko przedostania się rybawiryny do organizmu kobiety. Jeżeli partnerka leczonego mężczyzny nie jest w ciąży, ale jest w wieku rozrodczym, musi mieć wykonywany test ciążowy co miesiąc przez cały okres leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu. Mężczyzna lub jego partnerka musi stosować skuteczną antykoncepcję przez okres terapii i przez 7 miesięcy od jej zakończenia. Należy to przedyskutować z lekarzem prowadzącym.

Karmienie piersią:

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy zwrócić się o poradę do lekarza lub farmaceuty. Nie wiadomo, czy ten lek przenika do mleka matki. Dlatego nie należy karmić piersią dziecka podczas leczenia lekiem Pegasys. Podczas stosowania leczenia skojarzonego z rybawiryną należy zapoznać się z odpowiednią informacją o produkcie leczniczym zawierającym rybawirynę.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn:

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać żadnych maszyn, jeżeli w trakcie leczenia lekiem Pegasys pacjent odczuwa senność, zmęczenie lub ma zaburzenia orientacji.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Pegasys

Nie można podawać wcześniakom ani noworodkom. Może powodować reakcje toksyczne i alergiczne u niemowląt i u dzieci w wieku do 3 lat.

3. JAK STOSOWAĆ LEK PEGASYS

Lek Pegasys przyjmować należy zawsze zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie jakichkolwiek wątpliwości, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Lek został przepisany dla konkretnej osoby w określonym stanie, nie wolno go przekazywać innym osobom.

Dawkowanie leku Pegasys

Lekarz ustali dokładny sposób dawkowania leku Pegasys i poinformuje, jak często go stosować. W razie potrzeby, dawkowanie może ulec zmianie w trakcie leczenia. Nie należy przekraczać zalecanej dawki.

Pegasys stosowany sam lub w skojarzeniu z rybawiryną jest zazwyczaj podawany w dawce 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu.

Czas leczenia skojarzonego wynosi 4 do 18 miesięcy, w zależności od typu wirusa, który spowodował zakażenie, od odpowiedzi na leczenie oraz w zależności od tego, czy pacjent był wcześniej leczony. Należy skonsultować się ze swoim lekarzem i stosować się do zalecanego czasu leczenia.

Wstrzyknięcia leku Pegasys dokonuje się zazwyczaj wieczorem, przed pójściem spać.

Pegasys jest przeznaczony do wstrzyknięć podskórnych. Oznacza to, że lek należy podawać do tkanki tłuszczowej pod skórę brzucha lub uda przy użyciu krótkiej igły. Jeśli pacjent będzie podawał lek samodzielnie, powinien zostać przeszkolony w zakresie sposobu jego podania. Szczegółowa instrukcja znajduje się na końcu niniejszej ulotki (patrz „**Jak samodzielnie wstrzyknąć sobie lek Pegasys**”).

Lek Pegasys należy stosować dokładnie według zaleceń lekarza i przez zalecony przez niego okres. Jeżeli pacjentowi wydaje się, że działanie leku jest za silne lub za słabe, powinien skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Terapia skojarzona z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C

W przypadku leczenia skojarzonego lekiem Pegasys z rybawiryną należy stosować się do zaleceń lekarskich dotyczących dawkowania obu leków.

- **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Pegasys:**

Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

- **Pominięcie zastosowania leku Pegasys:**

Jeżeli pacjent spostrzegł, że nie przyjął we właściwym czasie zaplanowanej dawki leku, a od czasu, w którym należało ją podać, upłynęło 1 lub 2 dni, należy podać zalecaną dawkę najszybciej, jak to możliwe. Kolejną dawkę należy przyjąć w uprzednio zaplanowanym terminie.

Jeżeli pacjent spostrzegł, że nie przyjął we właściwym czasie zaplanowanej dawki leku, a od czasu, w którym należało ją podać, upłynęło 3 do 5 dni, należy podać zalecaną dawkę najszybciej, jak to możliwe. Kolejne dawki należy przyjąć w odstępach pięciodniowych do czasu powrotu do planowanego terminu (tj. do podawania w wyznaczonym uprzednio dniu tygodnia).

Przykład: Dniem podawania leku jest poniedziałek, a pacjent spostrzegł w piątek (tj. po czterech dniach), że nie przyjął leku w poniedziałek wieczorem. Należy przyjąć lek natychmiast, w piątek, a następną dawkę – w środę (tj. 5 dni po wstrzyknięciu piątkowym). Następnego wstrzyknięcia dokonać po kolejnych 5 dniach – będzie to poniedziałek (5 dni po wstrzyknięciu środowym). W ten sposób pacjent powrócił do poprzednio zaplanowanego terminu dawkowania. Należy kontynuować leczenie podając lek w kolejne poniedziałki.

Jeżeli pacjent spostrzegł 6 dni po terminie, że nie przyjął we właściwym czasie zaplanowanej dawki leku, należy poczekać do następnego dnia i przyjąć kolejną dawkę zgodnie z ustalonym terminem (w ten sposób jedna dawka zostanie pominięta).

Należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą w celu omówienia postępowania związanego z ominięciem jednej dawki leku.

Nie wolno przyjmować podwójnej dawki wówczas, gdy poprzednia dawka została pominięta.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Pegasys może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U części osób podczas leczenia lekiem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną występują objawy depresji, niekiedy myśli samobójcze lub zachowania agresywne (czasem skierowane wobec innych osób, takie jak myśli o zagrożeniu czyjemuś życiu). Część osób próbuje popełnić samobójstwo. Jeśli pojawią się objawy depresji, myśli samobójcze lub zmiany w zachowaniu należy natychmiast powiadomić o tym lekarza. Można rozważyć poproszenie członka rodziny lub przyjaciół o pomoc w rozpoznaniu oznak depresji lub zmian w zachowaniu.

Lekarz prowadzący będzie w trakcie leczenia regularnie pobierał krew do badań laboratoryjnych, w celu sprawdzenia, czy nie nastąpiły zmiany w liczbie krwinek białych (komórki zwalczające zakażenia), krwinek czerwonych (komórki, które przenoszą tlen), płytek krwi (komórki

odpowiadające za krzepnięcie krwi), kontrolowania czynności wątroby lub innych badań laboratoryjnych.

Trzeba natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpią następujące objawy niepożądane: silny ból w klatce piersiowej; utrzymujący się kaszel; nieregularne bicie serca - „uczucie kołatania”; utrudnione oddychanie (duszność); zaburzenia świadomości; depresja; silny ból brzucha; obecność krwi w kale (lub czarne, smoliste stolce); silny krwotok z nosa; gorączka lub dreszcze; zaburzenia widzenia. Objawy te mogą być poważne i wymagać natychmiastowej pomocy lekarskiej.

Bardzo często występujące (u więcej niż 10 na 100 pacjentów) objawy niepożądane podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną to:

Zaburzenia metaboliczne: utrata apetytu

Zaburzenia psychiczne: uczucie depresji (obniżony nastrój, zła samoocena, poczucie beznadziejności) niepokój, bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego: ból głowy, trudności z koncentracją i zawroty głowy

Zaburzenia układu oddechowego: kaszel, duszność

Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, nudności, bóle brzucha

Zaburzenia skóry: utrata włosów, odczyny skórne (w tym świąd, zapalenie skóry i suchość skóry)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: bóle stawów i mięśni

Zaburzenia ogólne: gorączka, osłabienie, zmęczenie, drżenie, dreszcze, ból, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia i drażliwość (łatwe denerwowanie się)

Do częstych objawów niepożądanych podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną występujących u więcej niż 1 na 100 pacjentów należą:

Zakażenia: zakażenia o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie grzybicze jamy ustnej i opryszczka (często występujące zakażenie wirusowe dotyczące warg i błony śluzowej jamy ustnej)

Zaburzenia krwi: zmniejszenie liczby płytek krwi (zaburzenie krzepliwości), niedokrwistość (zmniejszona liczba czerwonych krwinek) i powiększenie węzłów chłonnych

Zaburzenia hormonalne: nadczynność lub niedoczynność tarczycy

Zaburzenia psychiczne: zmiany nastroju i zmiany emocjonalne, agresja, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego

Zaburzenia układu nerwowego: pogorszenie pamięci, omdlenia, osłabienie siły mięśni, migrena, drętwienia, mrowienia, pieczenie, drżenia, zaburzenia czucia smaku, koszmary nocne, senność

Zaburzenia oka: niewyraźne widzenie, ból oka, zapalenie oka i suchość oczu

Zaburzenia ucha: uczucie wirowania, ból ucha

Zaburzenia serca: przyspieszona czynność serca, kołatanie serca, obrzęki kończyn

Zaburzenia naczyniowe: nagłe zaczerwienienie

Zaburzenia oddechowe: duszność podczas wysiłku, krwawienia z nosa, zapalenie nosa i gardła, zakażenia nosa i zatok (przeziębienie, zapalenie błony śluzowej nosa i zatok), katar, ból gardła.

Zaburzenia żołądka i jelit: wymioty, niestrawność, trudności w połykaniu, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienie z dziąseł, zapalenie języka i jamy ustnej, wzdęcia, suchość jamy ustnej i zmniejszenie masy ciała

Zaburzenia skóry: wysypka, wzmożone pocenie się, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, nadwrażliwość na światło, nocne poty

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: bóle pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, bóle karku, bóle mięśni, skurcze mięśni

Zaburzenia układu rozrodczego: impotencja (niezdolność utrzymania wzwodu)

Zaburzenia ogólne: bóle w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie

Do niezbyt częstych objawów niepożądanych podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną występujących u więcej niż 1 na 1000 pacjentów należą:

Zakażenia: zakażenie płuc, zakażenia skóry

Nowotwory łagodne i złośliwe: nowotwór wątroby

Zaburzenia układu immunologicznego: sarkoidoza (rozsiane w organizmie ogniska zapalne), zapalenie tarczycy

Zaburzenia hormonalne: cukrzyca (zwiększenie stężenia cukru we krwi)

Zaburzenia metaboliczne: odwodnienie

Zaburzenia psychiczne: myśli samobójcze, omamy (ciężkie zaburzenia osobowości i pogorszenie funkcjonowania społecznego)

Zaburzenia układu nerwowego: neuropatia obwodowa (zaburzenia nerwów kończyn)

Zaburzenia oka: krwawienia do siatkówki (tylna część oka)

Zaburzenia ucha: utrata słuchu

Zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie

Zaburzenia oddechowe: sapanie

Zaburzenia żołądka i jelit: krwawienia z przewodu pokarmowego

Zaburzenia wątroby: zaburzenie czynności wątroby

Do rzadkich objawów niepożądanych podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną występujących u więcej niż 1 na 10 000 pacjentów należą:

Zakażenia: zakażenie serca, zakażenie ucha zewnętrznego

Zaburzenia krwi: znaczne zmniejszenie liczby czerwonych, białych krwinek i płytek krwi

Zaburzenia układu immunologicznego: ciężkie reakcje alergiczne, toczeń rumieniowaty układowy (choroba, w której organizm niszczy własne komórki), reumatoidalne zapalenie stawów (choroba autoimmunologiczna)

Zaburzenia hormonalne: cukrzycowa kwasica ketonowa, jako powikłanie niekontrolowanej cukrzycy

Zaburzenia psychiczne: samobójstwa, zaburzenia psychotyczne (ciężkie zaburzenia osobowości i pogorszenie funkcjonowania społecznego)

Zaburzenia układu nerwowego: śpiączka (głęboka, długotrwała utrata przytomności), drgawki, porażenie nerwu twarzowego (osłabienie mięśni twarzy)

Zaburzenia oka: zapalenie i obrzęk nerwu wzrokowego, zapalenie siatkówki, owrzodzenie rogówki

Zaburzenia serca: zawał mięśnia serca, niewydolność serca, bóle serca, przyspieszona czynność serca, zaburzenia rytmu lub zapalenie osierdzia i zapalenie mięśnia sercowego

Zaburzenia naczyniowe: krwotok mózgowy i zapalenie naczyń

Zaburzenia oddechowe: śródmiąższowe zapalenie płuc z zejściem śmiertelnym, zakrzepy w płucach

Zaburzenia żołądka i jelit: wrzód żołądka, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby: niewydolność wątroby, zapalenie dróg żółciowych, stłuszczenie wątroby

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: zapalenie mięśni

Zaburzenia nerek: niewydolność nerek

Urazy i zatrucia: przedawkowanie leku

Do bardzo rzadkich objawów niepożądanych podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną występujących u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów należą:

Zaburzenia krwi: niedokrwistość aplastyczna (niezdolność do wytwarzania przez szpik kostny czerwonych i białych krwinek oraz płytek krwi).

Zaburzenia układu immunologicznego: samoistna (lub zakrzepowa) plamica małopłytkowa (zwiększona skłonność do siniaków, krwawień, zmniejszona liczba płytek krwi, niedokrwistość i znaczne osłabienie)

Zaburzenia oka: utrata wzroku

Zaburzenia skóry: toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevens-Johnsona lub rumień wielopostaciowy (wysypki na skórze o różnym stopniu nasilenia, w tym prowadzące do śmierci, które mogą być związane z występowaniem pęcherzy na błonie śluzowej jamy ustnej, nosa, oczu i innych błonach śluzowych oraz spęłaniem naskórka ze zmienionych chorobowo obszarów skóry), obrzęk naczynioruchowy (obrzęk skóry i błon śluzowych)

Zdarzenia niepożądane występujące z nieznaną częstością:

Zaburzenia krwi: wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (ciężka postać niedokrwistości, kiedy wytwarzanie czerwonych ciałek krwi jest zmniejszone lub zatrzymane). Może powodować takie objawy jak uczucie zmęczenia z brakiem energii.

Zaburzenia układu immunologicznego: choroba Vogt-Koyanagi-Harada- rzadka choroba objawiająca się utratą wzroku, słuchu i zabarwieniem skóry; odrzucenie przeszczepu wątroby i nerek

Zaburzenia psychiczne: stan maniakalny (występowanie nadzwyczajnie podwyższonego nastroju) i zaburzenia dwubiegunowe (występowanie nadzwyczajnie podwyższonego nastroju na przemian ze smutkiem lub poczuciem beznadziei); myśli mordercze

Układ nerwowy: udar

Zaburzenia oka: rzadka postać odwarstwienia siatkówki z płynem w obrębie siatkówki.

Zaburzenia naczyniowe: obwodowe niedokrwienie (niewystarczający dopływ krwi do kończyn).

Zaburzenia żołądka i jelit: niedokrwienne zapalenie jelit (niedostateczne zaopatrzenie jelit w krew).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: poważne uszkodzenie mięśni i ból.

Niektóre objawy niepożądane pojawiają się rzadziej, gdy Pegasys jest stosowany sam w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub C. Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK PEGASYS

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Pegasys po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Ampułkostrzykawki należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku Pegasys, jeżeli opakowanie strzykawki bądź igły jest uszkodzone, jeżeli roztwór leku jest mętny lub zawiera jakiekolwiek zanieczyszczenia oraz gdy roztwór leku ma inne zabarwienie niż bezbarwne do jasnożółtego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Pegasys

- Substancją czynną jest peginterferon alfa-2a (cząsteczka interferonu alfa-2a sprzężona z cząsteczką bis-monometoksyglikolu polietylenowego o masie cząsteczkowej M_n 40000), 135 mikrogramów w ampułkostrzykawce do jednorazowego podania.
- Ponadto lek zawiera chlorek sodu, polisorbat 80, alkohol benzylowy, octan sodu, kwas octowy oraz woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Pegasys i co zawiera opakowanie

Pegasys, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (0,5 ml), jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 4 lub 12 ampułkostrzykawek do jednorazowego podania.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str.1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7 039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Data zatwierdzenia ulotki:**JAK SAMODZIELNIE WSTRZYKNAĆ SOBIE LEK PEGASYS**

Poniższa instrukcja wyjaśnia sposób samodzielnego podania leku Pegasys z użyciem ampułkostrzykawki. Należy przeczytać instrukcję bardzo uważnie i postępować zgodnie z zaleceniami punkt po punkcie. Lekarz prowadzący lub wskazana przez lekarza osoba przeprowadzi szkolenie dotyczące sposobu samodzielnego podawania leku.

Przygotowanie wstrzyknięcia

Przed podaniem leku należy dokładnie umyć ręce.

Najpierw należy przygotować wszystkie niezbędne rzeczy:

Zawarte w opakowaniu:

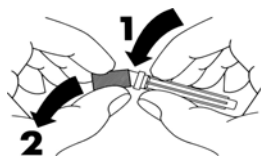
- ampułkostrzykawkę z roztworem leku Pegasys do wstrzyknięć
- igłę do wstrzykiwań

Niedołączone do opakowania:

- gazik
- mały kawałek jałowego bandaża lub gazy
- opatrunek samoprzylepny
- pojemnik na zużyte materiały

Przygotowanie strzykawki i igły do wstrzyknięcia

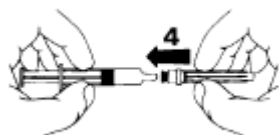
- Usunąć osłonkę zabezpieczającą nasadę igły (1-2).



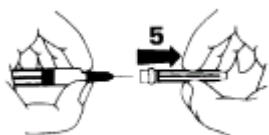
- Usunąć gumową osłonkę zabezpieczającą końcówkę ampulkostrzykawki (3). Nie dotykać jej końcówki.



- Mocno połączyć igłę z ampulkostrzykawką (4).



- Usunąć osłonkę zabezpieczającą igłę (5).

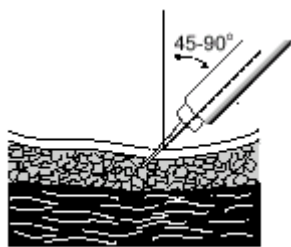


- Aby usunąć pęcherzyki powietrza ze strzykawki, lekko postukać kilka razy palcem, tak aby przesunęły się ku górze (nadal trzymając strzykawkę skierowaną igłą do góry). Powoli popchnąć tłok odpowiednio korygując dawkę leku (objętość roztworu). Ponownie założyć na igłę osłonkę i odłożyć strzykawkę w pozycji poziomej do momentu podania.
- Odczekać kilka minut, aby roztwór leku w strzykawce ogrzał się do temperatury pokojowej lub ogrzać go trzymając strzykawkę w dłoni.
- Obejrzeć roztwór bezpośrednio przed wstrzyknięciem: nie podawać leku, jeżeli roztwór ma zmieniony kolor lub nie jest całkowicie przejrzysty.

Lek jest przygotowany do wstrzyknięcia.

Wstrzyknięcie leku

- Wybrać miejsce podania na brzuchu (z wyjątkiem pępka i talii) lub udzie. Przy każdym wstrzyknięciu zmieniać miejsce wkłucia.
- Miejsce, w które zostanie podany lek, zdezynfekować gazikiem nasączonym środkiem odkażającym.
- Zaczekać na wyschnięcie odkażonej skóry.
- Usunąć osłonkę z igły.
- Jedną ręką chwycić fałd skórny. Drugą ręką trzymać strzykawkę w sposób podobny do trzymania długopisu.
- Całą igłę wkuć w fałd skóry pod kątem 45° do 90° (6).



6

- Wstrzyknąć roztwór leku delikatnie, całkowicie wciskając tłok strzykawki.
- Wyciągnąć igłę.
- Miejsce wstrzyknięcia ucisnąć przez kilka sekund jałowym gazikiem.

Nie masować miejsca wkłucia. W przypadku krwawienia opatrzyć samoprzylepnym opatrunkiem.

Postępowanie ze zużytymi materiałami

Strzykawka, igła i wszystkie używane do podania leku materiały są przeznaczone do jednorazowego użycia i powinny zostać wyrzucone po wstrzyknięciu leku. Strzykawkę i igłę umieścić w bezpiecznie zamkniętym pojemniku. Na prośbę pacjenta personel medyczny udostępni odpowiedni pojemnik.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Pegasys 180 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce Peginterferon alfa-2a

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Pegasys i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pegasys
3. Jak stosować lek Pegasys
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pegasys
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK PEGASYS I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek Pegasys to interferon o przedłużonym działaniu. Interferon jest białkiem, które modyfikuje odpowiedź układu immunologicznego organizmu celem zwalczania zakażenia i ciężkich chorób. Pegasys jest stosowany w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub C, które jest wywołane przez zakażenie wirusami.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B: Pegasys jest zwykle stosowany w monoterapii, jako jedyny lek.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C: Najlepsze efekty lecznicze uzyskuje się wówczas, gdy Pegasys stosuje się w skojarzeniu z innym lekiem - rybawiryną.

Jeżeli pacjent otrzymuje leczenie skojarzone lekiem Pegasys z rybawiryną, powinien zapoznać się również z informacją o leku dołączoną do opakowania rybawiryny.

Leczenie samym lekiem Pegasys jest stosowane wyłącznie w przypadkach, gdy istnieją jakiegokolwiek przeciwwskazania do stosowania rybawiryny.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU PEGASYS

Kiedy nie stosować leku Pegasys:

- jeżeli pacjent ma uczulenie na peginterferon alfa-2a, jakiegokolwiek inny produkt interferonu lub na którykolwiek z pozostałych składników leku Pegasys.
- jeżeli pacjent przeżył „atak serca” lub ma inną chorobę serca.
- jeżeli pacjent cierpi na tzw. autoimmunologiczne zapalenie wątroby.
- jeżeli pacjent ma znacznie zaawansowaną chorobę wątroby (co objawia się np. żółtaczką).
- jeżeli pacjentem jest dziecko poniżej 3. roku życia.
- jeżeli pacjent jest leczony telbivudyną (patrz „Stosowanie innych leków”).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Pegasys:**Należy poinformować lekarza:**

- o planowanej lub stwierdzonej ciąży przed rozpoczęciem leczenia lekiem Pegasys (patrz „Ciąża”).
- o łuszczycy; leczenie lekiem Pegasys może nasilić jej objawy.
- o innych chorobach wątroby (oprócz wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C).
- o cukrzycy lub nadciśnieniu; lekarz prowadzący może zlecić badanie okulistyczne w celu oceny dna oka.
- o wystąpieniu jakichkolwiek zaburzeń widzenia.
- w trakcie leczenia interferonem może przejściowo zwiększyć się ryzyko zakażeń. Należy zgłosić się do lekarza w przypadku podejrzenia lub wystąpienia zakażenia (np. zapalenia płuc).
- w przypadku zaobserwowania objawów przeziębienia lub innego zakażenia układu oddechowego (takich jak: kaszel, gorączka, trudności z oddychaniem).
- w przypadku, gdy pacjent zauważy jakiekolwiek krwawienie lub powstawanie sińców na skórze, powinien natychmiast zgłosić się do lekarza.
- jeżeli w trakcie leczenia wystąpią jakiekolwiek objawy sugerujące ciężką reakcję uczuleniową (takie, jak: duszność, trudności z oddychaniem, świszczący oddech lub pokrzywka), należy pilnie wezwać pomoc medyczną.
- jeżeli pacjent cierpi na chorobę tarczycy niedostatecznie kontrolowaną stosowanymi dotychczas lekami.
- jeżeli pacjent ma chorobę układu nerwowego lub chorobę psychiczną.
- jeżeli pacjent ma depresję lub objawy depresji (np. uczucie smutku, przygnębienie itp.) pojawia się w trakcie leczenia lekiem Pegasys (**patrz punkt 4**).
- jeżeli pacjent miał kiedykolwiek niedokrwistość.
- jeżeli pacjent miał przeszczepienie narządu (wątroby lub nerek) lub takie przeszczepienie jest planowane w najbliższej przyszłości.
- jeżeli pacjent jest zakażony wirusem HIV i przyjmuje leki przeciw temu zakażeniu.
- jeżeli pacjent był zmuszony przerwać poprzednie leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu C z powodu niedokrwistości lub obniżonych wyników badań krwi.

U pacjentów leczonych lekiem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i dziąseł, które mogą prowadzić do wypadania zębów. Ponadto występująca suchość błony śluzowej jamy ustnej może mieć szkodliwy wpływ na zęby oraz błonę śluzową jamy ustnej podczas długotrwałego skojarzonego leczenia lekiem Pegasys oraz rybawiryną. Należy dokładnie myć zęby dwa razy dziennie i regularnie kontrolować stan uzębienia u dentysty. Ponadto, u niektórych pacjentów mogą występować wymioty. W przypadku wystąpienia takiej reakcji należy dokładnie wypłukać jamę ustną po zwyminiowaniu.

Stosowanie innych leków:

Należy poinformować lekarza prowadzącego o przyjmowanych lekach przeciw astmie, ponieważ ich dawkowanie może wymagać zmiany.

Chory powinien poinformować lekarza, jeśli przyjmuje leki w związku z zakażeniem HIV. Kwasica mleczanowa i pogorszenie czynności wątroby są objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (HAART – Highly Active Anti-Retroviral Therapy) i leczeniem zakażenia HIV. Leczenie lekiem Pegasys z rybawiryną dodane do terapii HAART może nasilić ryzyko kwasicy mleczanowej lub niewydolności wątroby. Lekarz będzie kontrolował, czy u pacjenta nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe tych stanów. U pacjentów, otrzymujących zydowudynę w skojarzeniu z rybawiryną i interferonami alfa, występuje zwiększone ryzyko niedokrwistości. U pacjentów otrzymujących azatioprynę w skojarzeniu z rybawiryną i peginterferonem występuje zwiększone ryzyko rozwoju ciężkich zaburzeń krwi. Należy zapoznać się również z informacją o leku dołączoną do opakowania rybawiryny.

Nie należy przyjmować leku Pegasys podczas leczenia telbiwudyną (patrz „Kiedy nie stosować leku Pegasys”), ponieważ jednoczesne ich przyjmowanie zwiększa ryzyko wystąpienia obwodowej neuropatii (drętwienie, mrowienie, i/lub odczucie pieczenia rąk i/lub nóg). Zatem, przeciwwskazane jest stosowanie leku Pegasys z telbiwudyną. Jeśli pacjent jest leczony telbiwudyną, musi o tym poinformować lekarza lub farmaceutę.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża:

Przed stosowaniem jakiegokolwiek leku należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty.

W badaniach u ciężarnych zwierząt wykazano, że interferony mogą czasami powodować poronienia.

Działanie na ciążę u kobiet nie jest poznane.

Podczas stosowania leku Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną, jeżeli istnieje możliwość zajścia w ciążę, zarówno mężczyźni, jak i kobiety muszą stosować podczas współżycia seksualnego szczególnie środki zapobiegania ciąży, ponieważ rybawiryna może okazać się bardzo szkodliwa dla nienarodzonego dziecka:

- **kobiety** w wieku rozrodczym, przyjmujące lek Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną, muszą mieć ujemny test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia, co miesiąc w trakcie terapii i przez 4 miesiące od zakończenia leczenia. Kobieta musi stosować skuteczną antykoncepcję podczas trwania leczenia i przez 4 miesiące po zaprzestaniu terapii. Należy to przedyskutować z lekarzem prowadzącym.
- **mężczyźni** przyjmujący Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną muszą podczas stosunku płciowego z kobietą w ciąży stosować prezerwatywę. Zmniejszy to ryzyko przedostania się rybawiryny do organizmu kobiety. Jeżeli partnerka leczonego mężczyzny nie jest w ciąży, ale jest w wieku rozrodczym, musi mieć wykonywany test ciążowy co miesiąc przez cały okres leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu. Mężczyzna lub jego partnerka musi stosować skuteczną antykoncepcję przez okres terapii i przez 7 miesięcy od jej zakończenia. Należy to przedyskutować z lekarzem prowadzącym.

Karmienie piersią:

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy zwrócić się o poradę do lekarza lub farmaceuty. Nie wiadomo, czy ten lek przenika do mleka matki. Dlatego nie należy karmić piersią dziecka podczas leczenia lekiem Pegasys. Podczas stosowania leczenia skojarzonego z rybawiryną należy zapoznać się z odpowiednią informacją o produkcie leczniczym zawierającym rybawirynę.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn:

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać żadnych maszyn, jeżeli w trakcie leczenia lekiem Pegasys pacjent odczuwa senność, zmęczenie lub ma zaburzenia orientacji.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Pegasys

Nie można podawać wcześniakom ani noworodkom. Może powodować reakcje toksyczne i alergiczne u niemowląt i u dzieci w wieku do 3 lat.

3. JAK STOSOWAĆ LEK PEGASYS

Lek Pegasys przyjmować należy zawsze zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie jakichkolwiek wątpliwości, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Lek został przepisany dla konkretnej osoby w określonym stanie, nie wolno go przekazywać innym osobom.

Dawkowanie leku Pegasys

Lekarz ustali dokładny sposób dawkowania leku Pegasys i poinformuje, jak często go stosować. W razie potrzeby, dawkowanie może ulec zmianie w trakcie leczenia. Nie należy przekraczać zalecanej dawki.

Pegasys stosowany sam lub w skojarzeniu z rybawiryną jest zazwyczaj podawany w dawce 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu.

Czas leczenia skojarzonego wynosi 4 do 18 miesięcy, w zależności od typu wirusa, który spowodował zakażenie, od odpowiedzi na leczenie oraz w zależności od tego, czy pacjent był wcześniej leczony. Należy skonsultować się ze swoim lekarzem i stosować się do zalecanego czasu leczenia.

Wstrzyknięcia leku Pegasys dokonuje się zazwyczaj wieczorem, przed pójściem spać.

Pegasys jest przeznaczony do wstrzyknięć podskórnych. Oznacza to, że lek należy podawać do tkanki tłuszczowej pod skórę brzucha lub uda przy użyciu krótkiej igły. Jeśli pacjent będzie podawał lek samodzielnie, powinien zostać przeszkolony w zakresie sposobu jego podania. Szczegółowa instrukcja znajduje się na końcu niniejszej ulotki (patrz „**Jak samodzielnie wstrzyknąć sobie lek Pegasys**”).

Lek Pegasys należy stosować dokładnie według zaleceń lekarza i przez zalecony przez niego okres. Jeżeli pacjentowi wydaje się, że działanie leku jest za silne lub za słabe, powinien skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Terapia skojarzona z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C

W przypadku leczenia skojarzonego lekiem Pegasys z rybawiryną należy stosować się do zaleceń lekarskich dotyczących dawkowania obu leków.

- **Zastosowania większej niż zalecana dawki leku Pegasys:**

Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

- **Pominięcie zastosowania leku Pegasys:**

Jeżeli pacjent spostrzegł, że nie przyjął we właściwym czasie zaplanowanej dawki leku, a od czasu, w którym należało ją podać, upłynęło 1 lub 2 dni, należy podać zalecaną dawkę najszybciej, jak to możliwe. Kolejną dawkę należy przyjąć w uprzednio zaplanowanym terminie.

Jeżeli pacjent spostrzegł, że nie przyjął we właściwym czasie zaplanowanej dawki leku, a od czasu, w którym należało ją podać, upłynęło 3 do 5 dni, należy podać zalecaną dawkę najszybciej, jak to możliwe. Kolejne dawki należy przyjąć w odstępach pięciodniowych do czasu powrotu do planowanego terminu (tj. do podawania w wyznaczonym uprzednio dniu tygodnia).

Przykład: Dniem podawania leku jest poniedziałek, a pacjent spostrzegł w piątek (tj. po czterech dniach), że nie przyjął leku w poniedziałek wieczorem. Należy przyjąć lek natychmiast, w piątek, a następną dawkę – w środę (tj. 5 dni po wstrzyknięciu piątkowym). Następnego wstrzyknięcia dokonać po kolejnych 5 dniach – będzie to poniedziałek (5 dni po wstrzyknięciu środowym). W ten sposób pacjent powrócił do poprzednio zaplanowanego terminu dawkowania. Należy kontynuować leczenie podając lek w kolejne poniedziałki.

Jeżeli pacjent spostrzegł 6 dni po terminie, że nie przyjął we właściwym czasie zaplanowanej dawki leku, należy poczekać do następnego dnia i przyjąć kolejną dawkę zgodnie z ustalonym terminem (w ten sposób jedna dawka zostanie pominięta).

Należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą w celu omówienia postępowania związanego z ominięciem jednej dawki leku.

Nie wolno przyjmować podwójnej dawki wówczas, gdy poprzednia dawka została pominięta.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Pegasys może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U części osób podczas leczenia lekiem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną występują objawy depresji, niekiedy myśli samobójcze lub zachowania agresywne (czasem skierowane wobec innych osób, takie jak myśli o zagrożeniu czyjemuś życiu). Część osób próbuje popełnić samobójstwo. Jeśli pojawią się objawy depresji, myśli samobójcze lub zmiany w zachowaniu należy natychmiast powiadomić o tym lekarza. Można rozważyć poproszenie członka rodziny lub przyjaciół o pomoc w rozpoznaniu oznak depresji lub zmian w zachowaniu.

Lekarz prowadzący będzie w trakcie leczenia regularnie pobierał krew do badań laboratoryjnych, w celu sprawdzenia, czy nie nastąpiły zmiany w liczbie krwinek białych (komórki zwalczające zakażenia), krwinek czerwonych (komórki, które przenoszą tlen), płytek krwi (komórki

odpowiadające za krzepnięcie krwi), kontrolowania czynności wątroby lub innych badań laboratoryjnych.

Trzeba natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpią następujące objawy niepożądane: silny ból w klatce piersiowej; utrzymujący się kaszel; nieregularne bicie serca - „uczucie kołatania”; utrudnione oddychanie (duszność); zaburzenia świadomości; depresja; silny ból brzucha; obecność krwi w kale (lub czarne, smoliste stolce); silny krwotok z nosa; gorączka lub dreszcze; zaburzenia widzenia. Objawy te mogą być poważne i wymagać natychmiastowej pomocy lekarskiej.

Bardzo często występujące (u więcej niż 10 na 100 pacjentów) objawy niepożądane podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną to:

Zaburzenia metaboliczne: utrata apetytu

Zaburzenia psychiczne: uczucie depresji (obniżony nastrój, zła samoocena, poczucie beznadziejności) niepokój, bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego: ból głowy, trudności z koncentracją i zawroty głowy

Zaburzenia układu oddechowego: kaszel, duszność

Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, nudności, bóle brzucha

Zaburzenia skóry: utrata włosów, odczyny skórne (w tym świąd, zapalenie skóry i suchość skóry)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: bóle stawów i mięśni

Zaburzenia ogólne: gorączka, osłabienie, zmęczenie, drżenie, dreszcze, ból, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia i drażliwość (łatwe denerwowanie się)

Do częstych objawów niepożądanych podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną występujących u więcej niż 1 na 100 pacjentów należą:

Zakażenia: zakażenia o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie grzybicze jamy ustnej i opryszczka (często występujące zakażenie wirusowe dotyczące warg i błony śluzowej jamy ustnej)

Zaburzenia krwi: zmniejszenie liczby płytek krwi (zaburzenie krzepliwości), niedokrwistość (zmniejszona liczba czerwonych krwinek) i powiększenie węzłów chłonnych

Zaburzenia hormonalne: nadczynność lub niedoczynność tarczycy

Zaburzenia psychiczne: zmiany nastroju i zmiany emocjonalne, agresja, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego

Zaburzenia układu nerwowego: pogorszenie pamięci, omdlenia, osłabienie siły mięśni, migrena, drętwienia, mrowienia, pieczenie, drżenia, zaburzenia czucia smaku, koszmary nocne, senność

Zaburzenia oka: niewyraźne widzenie, ból oka, zapalenie oka i suchość oczu

Zaburzenia ucha: uczucie wirowania, ból ucha

Zaburzenia serca: przyspieszona czynność serca, kołatanie serca, obrzęki kończyn

Zaburzenia naczyniowe: nagłe zaczerwienienie

Zaburzenia oddechowe: duszność podczas wysiłku, krwawienia z nosa, zapalenie nosa i gardła, zakażenia nosa i zatok (przeziębienie, zapalenie w kościach twarzy i czaszki), katar, ból gardła.

Zaburzenia żołądka i jelit: wymioty, niestrawność, trudności w połykaniu, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienie z dziąseł, zapalenie języka i jamy ustnej, wzdęcia, suchość jamy ustnej i zmniejszenie masy ciała

Zaburzenia skóry: wysypka, wzmożone pocenie się, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, nadwrażliwość na światło, nocne poty

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: bóle pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, bóle karku, bóle mięśni, skurcze mięśni

Zaburzenia układu rozrodczego: impotencja (niezdolność utrzymania wzwodu)

Zaburzenia ogólne: bóle w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie

Do niezbyt częstych objawów niepożądanych podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną występujących u więcej niż 1 na 1000 pacjentów należą:

Zakażenia: zakażenie płuc, zakażenia skóry

Nowotwory łagodne i złośliwe: nowotwór wątroby

Zaburzenia układu immunologicznego: sarkoidoza (rozsiane w organizmie ogniska zapalne), zapalenie tarczycy

Zaburzenia hormonalne: cukrzyca (zwiększenie stężenia cukru we krwi)

Zaburzenia metaboliczne: odwodnienie

Zaburzenia psychiczne: myśli samobójcze, omamy (ciężkie zaburzenia osobowości i pogorszenie funkcjonowania społecznego)

Zaburzenia układu nerwowego: neuropatia obwodowa (zaburzenia nerwów kończyn)

Zaburzenia oka: krwawienia do siatkówki (tylna część oka)

Zaburzenia ucha: utrata słuchu

Zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie

Zaburzenia oddechowe: sapanie

Zaburzenia żołądka i jelit: krwawienia z przewodu pokarmowego

Zaburzenia wątroby: zaburzenie czynności wątroby

Do rzadkich objawów niepożądanych podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną występujących u więcej niż 1 na 10 000 pacjentów należą:

Zakażenia: zakażenie serca, zakażenie ucha zewnętrznego

Zaburzenia krwi: znaczne zmniejszenie liczby czerwonych, białych krwinek i płytek krwi

Zaburzenia układu immunologicznego: ciężkie reakcje alergiczne, toczeń rumieniowaty układowy (choroba, w której organizm niszczy własne komórki), reumatoidalne zapalenie stawów (choroba autoimmunologiczna)

Zaburzenia hormonalne: cukrzycowa kwasica ketonowa, jako powikłanie niekontrolowanej cukrzycy

Zaburzenia psychiczne: samobójstwa, zaburzenia psychotyczne (ciężkie zaburzenia osobowości i pogorszenie funkcjonowania społecznego)

Zaburzenia układu nerwowego: śpiączka (głęboka, długotrwała utrata przytomności), drgawki, neuropatia obwodowa (zaburzenia nerwów kończyn), porażenie nerwu twarzowego (osłabienie mięśni twarzy)

Zaburzenia oka: zapalenie i obrzęk nerwu wzrokowego, zapalenie siatkówki, owrzodzenie rogówki

Zaburzenia serca: zawał mięśnia serca, niewydolność serca, bóle serca, przyspieszona czynność serca, zaburzenia rytmu lub zapalenie osierdzia i zapalenie mięśnia sercowego

Zaburzenia naczyniowe: krwotok mózgowy i zapalenie naczyń

Zaburzenia oddechowe: śródmiąższowe zapalenie płuc z zejściem śmiertelnym, zakrzepy w płucach

Zaburzenia żołądka i jelit: wrzód żołądka, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby: niewydolność wątroby, zapalenie dróg żółciowych, stłuszczenie wątroby

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: zapalenie mięśni

Zaburzenia nerek: niewydolność nerek

Urazy i zatrucia: przedawkowanie leku

Do bardzo rzadkich objawów niepożądanych podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną występujących u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów należą:

Zaburzenia krwi: niedokrwistość aplastyczna (niezdolność do wytwarzania przez szpik kostny czerwonych i białych krwinek oraz płytek krwi).

Zaburzenia układu immunologicznego: samoistna (lub zakrzepowa) plamica małopłytkowa (zwiększona skłonność do siniaków, krwawień, zmniejszona liczba płytek krwi, niedokrwistość i znaczne osłabienie)

Zaburzenia oka: utrata wzroku

Zaburzenia skóry: toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevens-Johnsona lub rumień wielopostaciowy (wysypki na skórze o różnym stopniu nasilenia, w tym prowadzące do śmierci, które mogą być związane z występowaniem pęcherzy na błonie śluzowej jamy ustnej, nosa,

oczu i innych błonach śluzowych oraz spęłaniem naskórka ze zmienionych chorobowo obszarów skóry), obrzęk naczynioruchowy (obrzęk skóry i błon śluzowych)

Zdarzenia niepożądane występujące z nieznaną częstością:

Zaburzenia krwi: wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (ciężka postać niedokrwistości, kiedy wytwarzanie czerwonych ciałek krwi jest zmniejszone lub zatrzymane). Może powodować takie objawy jak uczucie zmęczenia z brakiem energii.

Zaburzenia układu immunologicznego: choroba Vogt-Koyanagi-Harada- rzadka choroba objawiająca się utratą wzroku, słuchu i zabarwieniem skóry; odrzucenie przeszczepu wątroby i nerek

Zaburzenia psychiczne: stan maniakalny (występowanie nadzwyczajnie podwyższonego nastroju) i zaburzenia dwubiegunowe (występowanie nadzwyczajnie podwyższonego nastroju na przemian ze smutkiem lub poczuciem beznadziei); myśli mordercze

Układ nerwowy: udar

Zaburzenia oka: rzadka postać odwarstwienia siatkówki z płynem w obrębie siatkówki.

Zaburzenia naczyniowe: obwodowe niedokrwienie (niewystarczający dopływ krwi do kończyn).

Zaburzenia żołądka i jelit: niedokrwienne zapalenie jelit (nieodstateczne zaopatrzenie jelit w krew).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: poważne uszkodzenie mięśni i ból.

Niektóre objawy niepożądane pojawiają się rzadziej, gdy Pegasys jest stosowany sam w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub C. Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK PEGASYS

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Pegasys po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Ampułkostrzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku Pegasys, jeżeli opakowanie strzykawkę bądź igły jest uszkodzone, jeżeli roztwór leku jest mętny lub zawiera jakiekolwiek zanieczyszczenia oraz gdy roztwór leku ma inne zabarwienie niż bezbarwne do jasnożółtego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Pegasys

- Substancją czynną jest peginterferon alfa-2a (cząsteczka interferonu alfa-2a sprzężona z cząsteczką bis-monometoksyglikolu polietylenowego o masie cząsteczkowej M_n 40 000), 180 mikrogramów w ampułkostrzykawce do jednorazowego podania.
- Ponadto lek zawiera chlorek sodu, polisorbat 80, alkohol benzylowy, octan sodu, kwas octowy oraz woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Pegasys i co zawiera opakowanie

Pegasys, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (0,5 ml), jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 4 lub 12 ampułkostrzykawek do jednorazowego podania.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str.1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Simi: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7 039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Data zatwierdzenia ulotki:**JAK SAMODZIELNIE WSTRZYKNAĆ SOBIE LEK PEGASYS**

Poniższa instrukcja wyjaśnia sposób samodzielnego podania leku Pegasis z użyciem ampułkostrzykawki. Należy przeczytać instrukcję bardzo uważnie i postępować zgodnie z zaleceniami punkt po punkcie. Lekarz prowadzący lub wskazana przez lekarza osoba przeprowadzi szkolenie dotyczące sposobu samodzielnego podawania leku.

Przygotowanie wstrzyknięcia

Przed podaniem leku należy dokładnie umyć ręce.

Najpierw należy przygotować wszystkie niezbędne rzeczy:

Zawarte w opakowaniu:

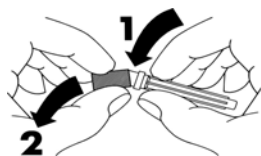
- ampułkostrzykawkę z roztworem leku Pegasis do wstrzyknięć
- igłę do wstrzykiwań

Niedołączone do opakowania:

- gazik
- mały kawałek jałowego bandaża lub gazy
- opatrunek samoprzylepny
- pojemnik na zużyte materiały

Przygotowanie strzykawki i igły do wstrzyknięcia

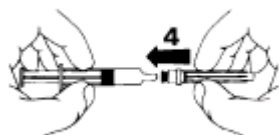
- Usunąć osłonkę zabezpieczającą nasadę igły (1-2).



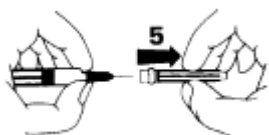
- Usunąć gumową osłonkę zabezpieczającą końcówkę ampulkostrzykawki (3). Nie dotykać jej końcówki.



- Mocno połączyć igłę z ampulkostrzykawką (4).



- Usunąć osłonkę zabezpieczającą igłę (5).

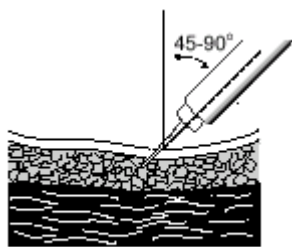


- Aby usunąć pęcherzyki powietrza ze strzykawki, lekko postukać kilka razy palcem, tak aby przesunęły się ku górze (nadal trzymając strzykawkę skierowaną igłą do góry). Powoli popchnąć tłok odpowiednio korygując dawkę leku (objętość roztworu). Ponownie założyć na igłę osłonkę i odłożyć strzykawkę w pozycji poziomej do momentu podania.
- Odczekać kilka minut, aby roztwór leku w strzykawce ogrzał się do temperatury pokojowej lub ogrzać go trzymając strzykawkę w dłoni.
- Obejrzeć roztwór bezpośrednio przed wstrzyknięciem: nie podawać leku, jeżeli roztwór ma zmieniony kolor lub nie jest całkowicie przejrzysty.

Lek jest przygotowany do wstrzyknięcia.

Wstrzyknięcie leku

- Wybrać miejsce podania na brzuchu (z wyjątkiem pępka i talii) lub udzie. Przy każdym wstrzyknięciu zmieniać miejsce wkłucia.
- Miejsce, w które zostanie podany lek, zdezynfekować gazikiem nasączonym środkiem odkażającym.
- Zaczekać na wyschnięcie odkażonej skóry.
- Usunąć osłonkę z igły.
- Jedną ręką chwycić fałd skórny. Drugą ręką trzymać strzykawkę w sposób podobny do trzymania długopisu.
- Całą igłę wkuć w fałd skóry pod kątem 45° do 90° (6).



6

- Wstrzyknąć roztwór leku delikatnie, całkowicie wciskając tłok strzykawki.
- Wyciągnąć igłę.
- Miejsce wstrzyknięcia ucisnąć przez kilka sekund jałowym gazikiem.

Nie masować miejsca wkłucia. W przypadku krwawienia opatrzyć samoprzylepnym opatrunkiem.

Postępowanie ze zużytymi materiałami

Strzykawka, igła i wszystkie używane do podania leku materiały są przeznaczone do jednorazowego użycia i powinny zostać wyrzucone po wstrzyknięciu leku. Strzykawkę i igłę umieścić w bezpiecznie zamkniętym pojemniku. Na prośbę pacjenta personel medyczny udostępni odpowiedni pojemnik.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Pegasys 135 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu Peginterferon alfa-2a

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Pegasys i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pegasys
3. Jak stosować lek Pegasys
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pegasys
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK PEGASYS I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek Pegasys to interferon o przedłużonym działaniu. Interferon jest białkiem, które modyfikuje odpowiedź układu immunologicznego organizmu celem zwalczania zakażenia i ciężkich chorób. Pegasys jest stosowany w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub C, które jest wywołane przez zakażenie wirusami.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B: Pegasys jest zwykle stosowany w monoterapii, jako jedyny lek.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C: Najlepsze efekty lecznicze uzyskuje się wówczas, gdy Pegasys stosuje się w skojarzeniu z innym lekiem - rybawiryną.

Jeżeli pacjent otrzymuje leczenie skojarzone lekiem Pegasys z rybawiryną, powinien zapoznać się również z informacją o leku dołączoną do opakowania rybawiryny.

Leczenie samym lekiem Pegasys jest stosowane wyłącznie w przypadkach, gdy istnieją jakiegokolwiek przeciwwskazania do stosowania rybawiryny.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU PEGASYS

Kiedy nie stosować leku Pegasys:

- jeżeli pacjent ma uczulenie na peginterferon alfa-2a, jakiegokolwiek inny produkt interferonu lub na którykolwiek z pozostałych składników leku Pegasys.
- jeżeli pacjent przebył „atak serca” lub ma inną chorobę serca.
- jeżeli pacjent cierpi na tzw. autoimmunologiczne zapalenie wątroby.
- jeżeli pacjent ma znacznie zaawansowaną chorobę wątroby (co objawia się np. żółtaczką).
- jeżeli pacjentem jest dziecko poniżej 3. roku życia.
- jeżeli pacjent jest leczony telbivudyną (patrz „Stosowanie innych leków”).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Pegasys:**Należy poinformować lekarza:**

- o planowanej lub stwierdzonej ciąży przed rozpoczęciem leczenia lekiem Pegasys (patrz „Ciąża”).
- o łuszczycy; leczenie lekiem Pegasys może nasilić jej objawy.
- o innych chorobach wątroby (oprócz wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C).
- o cukrzycy lub nadciśnieniu; lekarz prowadzący może zlecić badanie okulistyczne w celu oceny dna oka.
- o wystąpieniu jakichkolwiek zaburzeń widzenia.
- w trakcie leczenia interferonem może przejściowo zwiększyć się ryzyko zakażeń. Należy zgłosić się do lekarza w przypadku podejrzenia lub wystąpienia zakażenia (np. zapalenia płuc).
- w przypadku zaobserwowania objawów przeziębienia lub innego zakażenia układu oddechowego (takich jak: kaszel, gorączka, trudności z oddychaniem).
- w przypadku, gdy pacjent zauważy jakiekolwiek krwawienie lub powstawanie sińców na skórze, powinien natychmiast zgłosić się do lekarza.
- jeżeli w trakcie leczenia wystąpią jakiekolwiek objawy sugerujące ciężką reakcję uczuleniową (takie, jak: duszność, trudności z oddychaniem, świszczący oddech lub pokrzywka), należy pilnie wezwać pomoc medyczną.
- jeżeli pacjent cierpi na chorobę tarczycy niedostatecznie kontrolowaną stosowanymi dotychczas lekami.
- jeżeli pacjent ma chorobę układu nerwowego lub chorobę psychiczną.
- jeżeli pacjent ma depresję lub objawy depresji (np. uczucie smutku, przygnębienie itp.) pojawia się w trakcie leczenia lekiem Pegasys (**patrz punkt 4**).
- jeżeli pacjent miał kiedykolwiek niedokrwistość.
- jeżeli pacjent miał przeszczepienie narządu (wątroby lub nerek) lub takie przeszczepienie jest planowane w najbliższej przyszłości.
- jeżeli pacjent jest zakażony wirusem HIV i przyjmuje leki przeciw temu zakażeniu.
- jeżeli pacjent był zmuszony przerwać poprzednie leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu C z powodu niedokrwistości lub obniżonych wyników badań krwi.

U pacjentów leczonych lekiem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i dziąseł, które mogą prowadzić do wypadania zębów. Ponadto występująca suchość błony śluzowej jamy ustnej może mieć szkodliwy wpływ na zęby oraz błonę śluzową jamy ustnej podczas długotrwałego skojarzonego leczenia lekiem Pegasys oraz rybawiryną. Należy dokładnie myć zęby dwa razy dziennie i regularnie kontrolować stan uzębienia u dentysty. Ponadto, u niektórych pacjentów mogą występować wymioty. W przypadku wystąpienia takiej reakcji należy dokładnie wypłukać jamę ustną po zwyminiowaniu.

Stosowanie innych leków:

Należy poinformować lekarza prowadzącego o przyjmowanych lekach przeciw astmie, ponieważ ich dawkowanie może wymagać zmiany.

Chory powinien poinformować lekarza, jeśli przyjmuje leki w związku z zakażeniem HIV. Kwasica mleczanowa i pogorszenie czynności wątroby są objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (HAART – Highly Active Anti-Retroviral Therapy) i leczeniem zakażenia HIV. Leczenie lekiem Pegasys z rybawiryną dodane do terapii HAART może nasilić ryzyko kwasicy mleczanowej lub niewydolności wątroby. Lekarz będzie kontrolował, czy u pacjenta nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe tych stanów. U pacjentów, otrzymujących zydowudynę w skojarzeniu z rybawiryną i interferonami alfa, występuje zwiększone ryzyko niedokrwistości. U pacjentów otrzymujących azatioprynę w skojarzeniu z rybawiryną i peginterferonem występuje zwiększone ryzyko rozwoju ciężkich zaburzeń krwi. Należy zapoznać się również z informacją o leku dołączoną do opakowania rybawiryny.

Nie należy przyjmować leku Pegasys podczas leczenia telbiwudyną (patrz „Kiedy nie stosować leku Pegasys”), ponieważ jednoczesne ich przyjmowanie zwiększa ryzyko wystąpienia obwodowej neuropatii (drętwienie, mrowienie, i/lub odczucie pieczenia rąk i/lub nóg). Zatem, przeciwwskazane jest stosowanie leku Pegasys z telbiwudyną. Jeśli pacjent jest leczony telbiwudyną, musi o tym poinformować lekarza lub farmaceutę.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża:

Przed stosowaniem jakiegokolwiek leku należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty.

W badaniach u ciężarnych zwierząt wykazano, że interferony mogą czasami powodować poronienia.

Działanie na ciążę u kobiet nie jest poznane.

Podczas stosowania leku Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną, jeżeli istnieje możliwość zajścia w ciążę, zarówno mężczyźni, jak i kobiety muszą stosować podczas współżycia seksualnego szczególnie środki zapobiegania ciąży, ponieważ rybawiryna może okazać się bardzo szkodliwa dla nienarodzonego dziecka:

- **kobiety** w wieku rozrodczym, przyjmujące lek Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną, muszą mieć ujemny test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia, co miesiąc w trakcie terapii i przez 4 miesiące od zakończenia leczenia. Kobieta musi stosować skuteczną antykoncepcję podczas trwania leczenia i przez 4 miesiące po zaprzestaniu terapii. Należy to przedyskutować z lekarzem prowadzącym.
- **mężczyźni** przyjmujący Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną muszą podczas stosunku płciowego z kobietą w ciąży stosować prezerwatywę. Zmniejszy to ryzyko przedostania się rybawiryny do organizmu kobiety. Jeżeli partnerka leczonego mężczyzny nie jest w ciąży, ale jest w wieku rozrodczym, musi mieć wykonywany test ciążowy co miesiąc przez cały okres leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu. Mężczyzna lub jego partnerka musi stosować skuteczną antykoncepcję przez okres terapii i przez 7 miesięcy od jej zakończenia. Należy to przedyskutować z lekarzem prowadzącym.

Karmienie piersią:

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy zwrócić się o poradę do lekarza lub farmaceuty. Nie wiadomo, czy ten lek przenika do mleka matki. Dlatego nie należy karmić piersią dziecka podczas leczenia lekiem Pegasys. Podczas stosowania leczenia skojarzonego z rybawiryną należy zapoznać się z odpowiednią informacją o produkcie leczniczym zawierającym rybawirynę.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn:

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać żadnych maszyn, jeżeli w trakcie leczenia lekiem Pegasys pacjent odczuwa senność, zmęczenie lub ma zaburzenia orientacji.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Pegasys

Nie można podawać wcześniakom ani noworodkom. Może powodować reakcje toksyczne i alergiczne u niemowląt i u dzieci w wieku do 3 lat.

3. JAK STOSOWAĆ LEK PEGASYS

Lek Pegasys przyjmować należy zawsze zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie jakichkolwiek wątpliwości, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Lek został przepisany dla konkretnej osoby w określonym stanie, nie wolno go przekazywać innym osobom.

Dawkowanie leku Pegasys

Lekarz ustali dokładny sposób dawkowania leku Pegasys i poinformuje, jak często go stosować. W razie potrzeby, dawkowanie może ulec zmianie w trakcie leczenia. Nie należy przekraczać zalecanej dawki.

Pegasys stosowany sam lub w skojarzeniu z rybawiryną jest zazwyczaj podawany w dawce 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu.

Czas leczenia skojarzonego wynosi 4 do 18 miesięcy, w zależności od typu wirusa, który spowodował zakażenie, od odpowiedzi na leczenie oraz w zależności od tego, czy pacjent był wcześniej leczony. Należy skonsultować się ze swoim lekarzem i stosować się do zalecanego czasu leczenia.

Wstrzyknięcia leku Pegasys dokonuje się zazwyczaj wieczorem, przed pójściem spać.

Pegasys jest przeznaczony do wstrzyknięć podskórnych. Oznacza to, że lek należy podawać do tkanki tłuszczowej pod skórę brzucha lub uda przy użyciu krótkiej igły. Jeśli pacjent będzie podawał lek samodzielnie, powinien zostać przeszkolony w zakresie sposobu jego podania. Szczegółowa instrukcja znajduje się na końcu niniejszej ulotki (patrz „**Jak samodzielnie wstrzyknąć sobie lek Pegasys**”).

Lek Pegasys należy stosować dokładnie według zaleceń lekarza i przez zalecony przez niego okres. Jeżeli pacjentowi wydaje się, że działanie leku jest za silne lub za słabe, powinien skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Terapia skojarzona z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C

W przypadku leczenia skojarzonego lekiem Pegasys z rybawiryną należy stosować się do zaleceń lekarskich dotyczących dawkowania obu leków.

- **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Pegasys:**

Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

- **Pominięcie zastosowania leku Pegasys:**

Jeżeli pacjent spostrzegł, że nie przyjął we właściwym czasie zaplanowanej dawki leku, a od czasu, w którym należało ją podać, upłynęło 1 lub 2 dni, należy podać zalecaną dawkę najszybciej, jak to możliwe. Kolejną dawkę należy przyjąć w uprzednio zaplanowanym terminie.

Jeżeli pacjent spostrzegł, że nie przyjął we właściwym czasie zaplanowanej dawki leku, a od czasu, w którym należało ją podać, upłynęło 3 do 5 dni, należy podać zalecaną dawkę najszybciej, jak to możliwe. Kolejne dawki należy przyjąć w odstępach pięciodniowych do czasu powrotu do planowanego terminu (tj. do podawania w wyznaczonym uprzednio dniu tygodnia).

Przykład: Dniem podawania leku jest poniedziałek, a pacjent spostrzegł w piątek (tj. po czterech dniach), że nie przyjął leku w poniedziałek wieczorem. Należy przyjąć lek natychmiast, w piątek, a następną dawkę – w środę (tj. 5 dni po wstrzyknięciu piątkowym). Następnego wstrzyknięcia dokonać po kolejnych 5 dniach – będzie to poniedziałek (5 dni po wstrzyknięciu środowym). W ten sposób pacjent powrócił do poprzednio zaplanowanego terminu dawkowania. Należy kontynuować leczenie podając lek w kolejne poniedziałki.

Jeżeli pacjent spostrzegł 6 dni po terminie, że nie przyjął we właściwym czasie zaplanowanej dawki leku, należy poczekać do następnego dnia i przyjąć kolejną dawkę zgodnie z ustalonym terminem (w ten sposób jedna dawka zostanie pominięta).

Należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą w celu omówienia postępowania związanego z ominięciem jednej dawki leku.

Nie wolno przyjmować podwójnej dawki wówczas, gdy poprzednia dawka została pominięta.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Pegasys może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U części osób podczas leczenia lekiem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną występują objawy depresji, niekiedy myśli samobójcze lub zachowania agresywne (czasem skierowane wobec innych osób, takie jak myśli o zagrożeniu czyjemuś życiu). Część osób próbuje popełnić samobójstwo. Jeśli pojawią się objawy depresji, myśli samobójcze lub zmiany w zachowaniu należy natychmiast powiadomić o tym lekarza. Można rozważyć poproszenie członka rodziny lub przyjaciół o pomoc w rozpoznaniu oznak depresji lub zmian w zachowaniu.

Lekarz prowadzący będzie w trakcie leczenia regularnie pobierał krew do badań laboratoryjnych, w celu sprawdzenia, czy nie nastąpiły zmiany w liczbie krwinek białych (komórki zwalczające zakażenia), krwinek czerwonych (komórki, które przenoszą tlen), płytek krwi (komórki

odpowiadające za krzepnięcie krwi), kontrolowania czynności wątroby lub innych badań laboratoryjnych.

Trzeba natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpią następujące objawy niepożądane: silny ból w klatce piersiowej; utrzymujący się kaszel; nieregularne bicie serca - „uczucie kołatania”; utrudnione oddychanie (duszność); zaburzenia świadomości; depresja; silny ból brzucha; obecność krwi w kale (lub czarne, smoliste stolce); silny krwotok z nosa; gorączka lub dreszcze; zaburzenia widzenia. Objawy te mogą być poważne i wymagać natychmiastowej pomocy lekarskiej.

Bardzo często występujące (u więcej niż 10 na 100 pacjentów) objawy niepożądane podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną to:

Zaburzenia metaboliczne: utrata apetytu

Zaburzenia psychiczne: uczucie depresji (obniżony nastrój, zła samoocena, poczucie beznadziejności) niepokój, bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego: ból głowy, trudności z koncentracją i zawroty głowy

Zaburzenia układu oddechowego: kaszel, duszność

Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, nudności, bóle brzucha

Zaburzenia skóry: utrata włosów, odczyny skórne (w tym świąd, zapalenie skóry i suchość skóry)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: bóle stawów i mięśni

Zaburzenia ogólne: gorączka, osłabienie, zmęczenie, drżenie, dreszcze, ból, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia i drażliwość (łatwe denerwowanie się)

Do częstych objawów niepożądanych podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną występujących u więcej niż 1 na 100 pacjentów należą:

Zakażenia: zakażenia o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie grzybicze jamy ustnej i opryszczka (często występujące zakażenie wirusowe dotyczące warg i błony śluzowej jamy ustnej)

Zaburzenia krwi: zmniejszenie liczby płytek krwi (zaburzenie krzepliwości), niedokrwistość (zmniejszona liczba czerwonych krwinek) i powiększenie węzłów chłonnych

Zaburzenia hormonalne: nadczynność lub niedoczynność tarczycy

Zaburzenia psychiczne: zmiany nastroju i zmiany emocjonalne, agresja, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego

Zaburzenia układu nerwowego: pogorszenie pamięci, omdlenia, osłabienie siły mięśni, migrena, drętwienia, mrowienia, pieczenie, drżenia, zaburzenia czucia smaku, koszmary nocne, senność

Zaburzenia oka: niewyraźne widzenie, ból oka, zapalenie oka i suchość oczu

Zaburzenia ucha: uczucie wirowania, ból ucha

Zaburzenia serca: przyspieszona czynność serca, kołatanie serca, obrzęki kończyn

Zaburzenia naczyniowe: nagłe zaczerwienienie

Zaburzenia oddechowe: duszność podczas wysiłku, krwawienia z nosa, zapalenie nosa i gardła, zakażenia nosa i zatok (przeziębienie, zapalenie błony śluzowej nosa i zatok), katar, ból gardła.

Zaburzenia żołądka i jelit: wymioty, niestrawność, trudności w połykaniu, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienie z dziąseł, zapalenie języka i jamy ustnej, wzdęcia, suchość jamy ustnej i zmniejszenie masy ciała

Zaburzenia skóry: wysypka, wzmożone pocenie się, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, nadwrażliwość na światło, nocne poty

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: bóle pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, bóle karku, bóle mięśni, skurcze mięśni

Zaburzenia układu rozrodczego: impotencja (niezdolność utrzymania wzwodu)

Zaburzenia ogólne: bóle w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie

Do niezbyt częstych objawów niepożądanych podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną występujących u więcej niż 1 na 1000 pacjentów należą:

Zakażenia: zakażenie płuc, zakażenia skóry

Nowotwory łagodne i złośliwe: nowotwór wątroby

Zaburzenia układu immunologicznego: sarkoidoza (rozsiane w organizmie ogniska zapalne), zapalenie tarczycy

Zaburzenia hormonalne: cukrzyca (zwiększenie stężenia cukru we krwi)

Zaburzenia metaboliczne: odwodnienie

Zaburzenia psychiczne: myśli samobójcze, omamy (ciężkie zaburzenia osobowości i pogorszenie funkcjonowania społecznego)

Zaburzenia układu nerwowego: neuropatia obwodowa (zaburzenia nerwów kończyn)

Zaburzenia oka: krwawienia do siatkówki (tylna część oka)

Zaburzenia ucha: utrata słuchu

Zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie

Zaburzenia oddechowe: sapanie

Zaburzenia żołądka i jelit: krwawienia z przewodu pokarmowego

Zaburzenia wątroby: zaburzenie czynności wątroby

Do rzadkich objawów niepożądanych podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną występujących u więcej niż 1 na 10 000 pacjentów należą:

Zakażenia: zakażenie serca, zakażenie ucha zewnętrznego

Zaburzenia krwi: znaczne zmniejszenie liczby czerwonych, białych krwinek i płytek krwi

Zaburzenia układu immunologicznego: ciężkie reakcje alergiczne, toczeń rumieniowaty układowy (choroba, w której organizm niszczy własne komórki), reumatoidalne zapalenie stawów (choroba autoimmunologiczna)

Zaburzenia hormonalne: cukrzycowa kwasica ketonowa, jako powikłanie niekontrolowanej cukrzycy

Zaburzenia psychiczne: samobójstwa, zaburzenia psychiatryczne (ciężkie zaburzenia osobowości i pogorszenie funkcjonowania społecznego)

Zaburzenia układu nerwowego: śpiączka (głęboka, długotrwała utrata przytomności), drgawki, porażenie nerwu twarzowego (osłabienie mięśni twarzy)

Zaburzenia oka: zapalenie i obrzęk nerwu wzrokowego, zapalenie siatkówki, owrzodzenie rogówki

Zaburzenia serca: zawał mięśnia serca, niewydolność serca, bóle serca, przyspieszona czynność serca, zaburzenia rytmu lub zapalenie osierdzia i zapalenie mięśnia sercowego

Zaburzenia naczyniowe: krwotok mózgowy i zapalenie naczyń

Zaburzenia oddechowe: śródmiąższowe zapalenie płuc z zejściem śmiertelnym, zakrzepy w płucach

Zaburzenia żołądka i jelit: wrzód żołądka, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby: niewydolność wątroby, zapalenie dróg żółciowych, stłuszczenie wątroby

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: zapalenie mięśni

Zaburzenia nerek: niewydolność nerek

Urazy i zatrucia: przedawkowanie leku

Do bardzo rzadkich objawów niepożądanych podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną występujących u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów należą:

Zaburzenia krwi: niedokrwistość aplastyczna (niezdolność do wytwarzania przez szpik kostny czerwonych i białych krwinek oraz płytek krwi).

Zaburzenia układu immunologicznego: samoistna (lub zakrzepowa) plamica małopłytkowa (zwiększona skłonność do siniaków, krwawień, zmniejszona liczba płytek krwi, niedokrwistość i znaczne osłabienie)

Zaburzenia oka: utrata wzroku

Zaburzenia skóry: toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevens-Johnsona lub rumień wielopostaciowy (wysypki na skórze o różnym stopniu nasilenia, w tym prowadzące do śmierci, które mogą być związane z występowaniem pęcherzy na błonie śluzowej jamy ustnej, nosa, oczu i innych błonach śluzowych oraz spęłaniem naskórka ze zmienionych chorobowo obszarów skóry), obrzęk naczynioruchowy (obrzęk skóry i błon śluzowych)

Zdarzenia niepożądane występujące z nieznaną częstością:

Zaburzenia krwi: wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (ciężka postać niedokrwistości, kiedy wytwarzanie czerwonych ciałek krwi jest zmniejszone lub zatrzymane). Może powodować takie objawy jak uczucie zmęczenia z brakiem energii.

Zaburzenia układu immunologicznego: choroba Vogt-Koyanagi-Harada- rzadka choroba objawiająca się utratą wzroku, słuchu i zabarwieniem skóry; odrzucenie przeszczepu wątroby i nerek

Zaburzenia psychiczne: stan maniakalny (występowanie nadzwyczajnie podwyższonego nastroju) i zaburzenia dwubiegunowe (występowanie nadzwyczajnie podwyższonego nastroju na przemian ze smutkiem lub poczuciem beznadziei); myśli mordercze

Układ nerwowy: udar

Zaburzenia oka: rzadka postać odwarstwienia siatkówki z płynem w obrębie siatkówki.

Zaburzenia naczyniowe: obwodowe niedokrwienie (niewystarczający dopływ krwi do kończyn).

Zaburzenia żołądka i jelit: niedokrwienne zapalenie jelit (nieodstateczne zaopatrzenie jelit w krew).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: poważne uszkodzenie mięśni i ból.

Niektóre objawy niepożądane pojawiają się rzadziej, gdy Pegasys jest stosowany sam w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub C. Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK PEGASYS

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Pegasys po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Wstrzykiwacz należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku Pegasys, jeżeli wstrzykiwacz bądź opakowanie jest uszkodzone, jeżeli roztwór leku jest mętny lub zawiera jakiekolwiek zanieczyszczenia oraz gdy roztwór leku ma inne zabarwienie niż bezbarwne do jasnożółtego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Pegasys

- Substancją czynną jest peginterferon alfa-2a (cząsteczka interferonu alfa-2a sprzężona z cząsteczką bis-monometoksyglikolu polietylenowego o masie cząsteczkowej M_n 40000), 135 mikrogramów we wstrzykiwaczu.
- Ponadto lek zawiera chlorek sodu, polisorbat 80, alkohol benzylowy, octan sodu, kwas octowy oraz woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Pegasys i co zawiera opakowanie

Pegasys, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (0,5 ml), jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 4 lub 12 wstrzykiwaczy.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str.1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7 039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Data zatwierdzenia ulotki:**JAK SAMODZIELNIE WSTRZYKNAĆ SOBIE LEK PEGASYS**

Prawidłowe stosowanie wstrzykiwacza przez pacjenta lub jego opiekuna jest bardzo ważne, dlatego pacjent musi przeczytać podane instrukcje, zrozumieć je i ich przestrzegać. Poniższe instrukcje nie mogą zastąpić szkolenia dotyczącego sposobu podawania leku przeprowadzonego przez lekarza. W razie pytań należy zwrócić się do lekarza. Pacjent nie powinien wykonywać wstrzyknięcia, jeśli ma jakiegokolwiek wątpliwości dotyczące stosowania wstrzykiwacza.

Lek Pegasys we wstrzykiwaczu jest przeznaczony do samodzielnego stosowania w domu przez odpowiednio przeszkolonych pacjentów. Wstrzykiwacz nie jest przeznaczony dla dzieci w wieku poniżej 18 lat. Przyrząd wyłącznie do jednorazowego użytku – po użyciu wyrzucić.

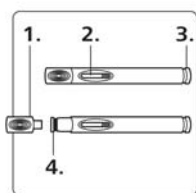
Nie należy:

- otwierać ani demontować wstrzykiwacza.
- narażać wstrzykiwacz na działanie nadmiernej siły lub uderzenia.
- wykonywać wstrzyknięcia bez uprzedniego usunięcia ubrania z miejsca podania leku.
- stosować, gdy wstrzykiwacz wydaje się być uszkodzony.
- stosować leku, jeśli roztwór jest mętny, nieprzejrzysty, ma zmieniony kolor lub widać w nim cząsteczki.
- wstrząsać wstrzykiwaczem.
- zdejmować kapturka, jeśli pacjent nie jest całkowicie przygotowany do wykonania wstrzyknięcia.
- ponownie używać wykorzystanego wcześniej wstrzykiwacza.
- manipulować osłonką igły, która jest elementem zabezpieczającym, przed, podczas i po użyciu wstrzykiwacza.

Budowa wstrzykiwacza

1. Kapturek
2. Okienko

3. Przycisk aktywacyjny
4. Osłonka igły (widoczna jedynie po zdjęciu kapturka w punkcie 5)



Co jest potrzebne do wykonania wstrzyknięcia:

Pegasys we wstrzykiwaczu

Wacik nasączony alkoholem

Pojemnik odporny na nakłucie do bezpiecznej utylizacji zużytych wstrzykiwaczy

Lista podpunktów na temat tego jak wykonać wstrzyknięcie:

- 1) Obejrzeć wstrzykiwacz
- 2) Odczekać kilka minut, aby wstrzykiwacz ogrzał się do temperatury pokojowej
- 3) Umyć ręce
- 4) Wybrać i przygotować miejsce wstrzyknięcia leku
- 5) Zdjąć kapturek
- 6) Przyłożyć wstrzykiwacz do miejsca wstrzyknięcia leku
- 7) Wykonać wstrzyknięcie
- 8) Wyrzucić wstrzykiwacz

1) Obejrzeć wstrzykiwacz

Należy wyjąć wstrzykiwacz z lodówki. Nie wstrząsać.

Należy obejrzeć wstrzykiwacz i zawarty w nim lek przez okienko.

Należy wyrzucić wstrzykiwacz i użyć innego, jeśli:

- lek jest mętny
- lek zawiera cząsteczki
- lek jest innego koloru niż bezbarwny do jasnożółtego
- którykolwiek element wstrzykiwacza wygląda na uszkodzony
- upłynął termin ważności do użycia podany na opakowaniu zewnętrznym i etykiecie wstrzykiwacza.

Kapturek ochronny powinien znajdować się na wstrzykiwaczu aż do kroku nr. 5.

2) Odczekać kilka minut, aby wstrzykiwacz ogrzał się do temperatury pokojowej

Należy odczekać około 20 minut, aby schłodzony wstrzykiwacz ogrzał się do temperatury pokojowej.

Nie należy ogrzewać wstrzykiwacza w żaden inny sposób.

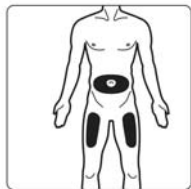
3) Umyć ręce

Dokładnie umyć ręce wodą z mydłem.

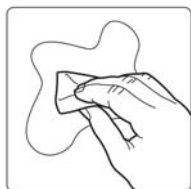


4) Wybrać i przygotować miejsce wstrzyknięcia leku

Należy wybrać miejsce wstrzyknięcia na brzuchu lub udzie (patrz rysunek) - z wyjątkiem pępka lub miejsc, które mogą zostać podrażnione przez pasek bądź pasek od ubrania. Przy każdym wstrzyknięciu zmieniać miejsce wkłucia.



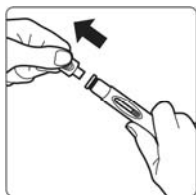
Oczyścić skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem. Odłożyć na bok nasączony wacik, aby w razie konieczności ponownie wytrzeć nim miejsce wstrzyknięcia po wykonaniu wstrzyknięcia. Odczekać 10 sekund, aż skóra wyschnie. Nie wolno dotykać oczyszczonej skóry przed wstrzyknięciem.



5) Zdjąć kapturek

Jedną ręką należy mocno trzymać wstrzykiwacz, a drugą zdjąć kapturek ochronny.

UWAGA: Kapturek zawiera luźno zamocowaną metalową rurkę. Po zdjęciu kapturka należy natychmiast wykonać wstrzyknięcie. W przypadku niewykonania wstrzyknięcia w ciągu 5 minut, należy wyrzucić wstrzykiwacz i użyć nowego. Po zdjęciu kapturka nie wolno go ponownie wkładać na wstrzykiwacz.



6) Przyłożyć wstrzykiwacz do miejsca wstrzyknięcia leku

Jedną ręką należy wygodnie trzymać wstrzykiwacz, a drugą chwycić fałd skórny tak, aby umożliwić pewne i bezpieczne przyłożenie do niego osłonki igły.

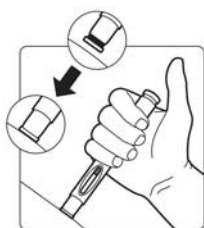


Przyłożyć wstrzykiwacz do fałdu skórny w miejscu wstrzyknięcia leku pod kątem prostym (90°).

UWAGA: Nie należy jeszcze wciskać przycisku aktywacyjnego.

Docisnąć wstrzykiwacz do skóry aż do całkowitego wciśnięcia osłonki igły do wstrzykiwacza.

→ *Wstrzykiwacz jest odblokowany i gotowy do zastrzyku.*



7) Wykonać wstrzyknięcie

Trzymając mocno wstrzykiwacz w miejscu podania leku, wcisnąć kciukiem przycisk aktywujący i **natychmiast go zwolnić.**

→ *Odgłos „kliknięcia” oznacza początek zastrzyku.*

→ *Podczas wykonywania zastrzyku czerwony wskaźnik w okienku będzie poruszał się w dół.*



Wstrzykiwacz należy dociskać do skóry przez **10 sekund** aż do zakończenia zastrzyku.

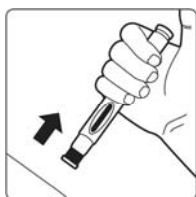
→ *Możliwe, że w chwili zwolnienia przycisku aktywującego pojawi się drugie „kliknięcie”.*

→ *Okienko będzie całkowicie czerwone.*



Należy upewnić się, że zdjął się kciuk z przycisku aktywującego i podnieść wstrzykiwacz pionowo (pod kątem 90°).

→ *Osłonka igły cofnie się i zablokuje automatycznie, aby zapobiec skaleczeniu.*



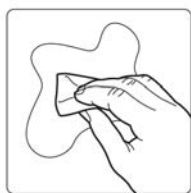
UWAGA:

Jeśli okienko nie jest całkowicie czerwone:

- możliwe, że osłonka igły nie została zablokowana.
 - Nie dotykać końcówki wstrzykiwacza, ponieważ grozi to skaleczeniem.
- możliwe, że pacjent nie przyjął pełnej dawki.
 - Nie wolno ponownie używać tego samego wstrzykiwacza
 - Nie powtarzać zastrzyku
 - Należy skontaktować się z lekarzem.

Po wykonaniu zastrzyku:

W razie potrzeby, wytrzeć miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem.



8) Wyrzucić wstrzykiwacz

Należy przestrzegać poniższych instrukcji prawidłowego pozbywania się leku:

Ponownie wkładanie kapturka nie jest konieczne. Należy umieścić zużyty wstrzykiwacz i kapturek w pojemniku odpornym na nakłucie, który można kupić w aptece lub przychodni. Pojemnik powinien zawsze znajdować się w miejscu niedostępnym dla dzieci. Pozbyć się napełnionego pojemnika zgodnie z instrukcjami lekarza lub farmaceuty.



ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Pegasys 180 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu Peginterferon alfa-2a

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Pegasys i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pegasys
3. Jak stosować lek Pegasys
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pegasys
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK PEGASYS I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek Pegasys to interferon o przedłużonym działaniu. Interferon jest białkiem, które modyfikuje odpowiedź układu immunologicznego organizmu celem zwalczania zakażenia i ciężkich chorób. Pegasys jest stosowany w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub C, które jest wywołane przez zakażenie wirusami.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B: Pegasys jest zwykle stosowany w monoterapii, jako jedyny lek.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C: Najlepsze efekty lecznicze uzyskuje się wówczas, gdy Pegasys stosuje się w skojarzeniu z innym lekiem - rybawiryną.

Jeżeli pacjent otrzymuje leczenie skojarzone lekiem Pegasys z rybawiryną, powinien zapoznać się również z informacją o leku dołączoną do opakowania rybawiryny.

Leczenie samym lekiem Pegasys jest stosowane wyłącznie w przypadkach, gdy istnieją jakiegokolwiek przeciwwskazania do stosowania rybawiryny.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU PEGASYS

Kiedy nie stosować leku Pegasys:

- jeżeli pacjent ma uczulenie na peginterferon alfa-2a, jakiegokolwiek inny produkt interferonu lub na którykolwiek z pozostałych składników leku Pegasys.
- jeżeli pacjent przeżył „atak serca” lub ma inną chorobę serca.
- jeżeli pacjent cierpi na tzw. autoimmunologiczne zapalenie wątroby.
- jeżeli pacjent ma znacznie zaawansowaną chorobę wątroby (co objawia się np. żółtaczką).
- jeżeli pacjentem jest dziecko poniżej 3. roku życia.
- jeżeli pacjent jest leczony telbivudyną (patrz „Stosowanie innych leków”).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Pegasys:**Należy poinformować lekarza:**

- o planowanej lub stwierdzonej ciąży przed rozpoczęciem leczenia lekiem Pegasys (patrz „Cięża”).
- o łuszczycy; leczenie lekiem Pegasys może nasilić jej objawy.
- o innych chorobach wątroby (oprócz wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C).
- o cukrzycy lub nadciśnieniu; lekarz prowadzący może zlecić badanie okulistyczne w celu oceny dna oka.
- o wystąpieniu jakichkolwiek zaburzeń widzenia.
- w trakcie leczenia interferonem może przejściowo zwiększyć się ryzyko zakażeń. Należy zgłosić się do lekarza w przypadku podejrzenia lub wystąpienia zakażenia (np. zapalenia płuc).
- w przypadku zaobserwowania objawów przeziębienia lub innego zakażenia układu oddechowego (takich jak: kaszel, gorączka, trudności z oddychaniem).
- w przypadku, gdy pacjent zauważy jakiekolwiek krwawienie lub powstawanie sińców na skórze, powinien natychmiast zgłosić się do lekarza.
- jeżeli w trakcie leczenia wystąpią jakiekolwiek objawy sugerujące ciężką reakcję uczuleniową (takie, jak: duszność, trudności z oddychaniem, świszczący oddech lub pokrzywka), należy pilnie wezwać pomoc medyczną.
- jeżeli pacjent cierpi na chorobę tarczycy niedostatecznie kontrolowaną stosowanymi dotychczas lekami.
- jeżeli pacjent ma chorobę układu nerwowego lub chorobę psychiczną.
- jeżeli pacjent ma depresję lub objawy depresji (np. uczucie smutku, przygnębienie itp.) pojawia się w trakcie leczenia lekiem Pegasys (**patrz punkt 4**).
- jeżeli pacjent miał kiedykolwiek niedokrwistość.
- jeżeli pacjent miał przeszczepienie narządu (wątroby lub nerek) lub takie przeszczepienie jest planowane w najbliższej przyszłości.
- jeżeli pacjent jest zakażony wirusem HIV i przyjmuje leki przeciw temu zakażeniu.
- jeżeli pacjent był zmuszony przerwać poprzednie leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu C z powodu niedokrwistości lub obniżonych wyników badań krwi.

U pacjentów leczonych lekiem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i dziąseł, które mogą prowadzić do wypadania zębów. Ponadto występująca suchość błony śluzowej jamy ustnej może mieć szkodliwy wpływ na zęby oraz błonę śluzową jamy ustnej podczas długotrwałego skojarzonego leczenia lekiem Pegasys oraz rybawiryną. Należy dokładnie myć zęby dwa razy dziennie i regularnie kontrolować stan uzębienia u dentysty. Ponadto, u niektórych pacjentów mogą występować wymioty. W przypadku wystąpienia takiej reakcji należy dokładnie wypłukać jamę ustną po zwyminiowaniu.

Stosowanie innych leków:

Należy poinformować lekarza prowadzącego o przyjmowanych lekach przeciw astmie, ponieważ ich dawkowanie może wymagać zmiany.

Chory powinien poinformować lekarza, jeśli przyjmuje leki w związku z zakażeniem HIV. Kwasica mleczanowa i pogorszenie czynności wątroby są objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (HAART – Highly Active Anti-Retroviral Therapy) i leczeniem zakażenia HIV. Leczenie lekiem Pegasys z rybawiryną dodane do terapii HAART może nasilić ryzyko kwasicy mleczanowej lub niewydolności wątroby. Lekarz będzie kontrolował, czy u pacjenta nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe tych stanów. U pacjentów, otrzymujących zydowudynę w skojarzeniu z rybawiryną i interferonami alfa, występuje zwiększone ryzyko niedokrwistości. U pacjentów otrzymujących azatioprynę w skojarzeniu z rybawiryną i peginterferonem występuje zwiększone ryzyko rozwoju ciężkich zaburzeń krwi. Należy zapoznać się również z informacją o leku dołączoną do opakowania rybawiryny.

Nie należy przyjmować leku Pegasys podczas leczenia telbiwudyną (patrz „Kiedy nie stosować leku Pegasys”), ponieważ jednoczesne ich przyjmowanie zwiększa ryzyko wystąpienia obwodowej neuropatii (drętwienie, mrowienie, i/lub odczucie pieczenia rąk i/lub nóg). Zatem, przeciwwskazane jest stosowanie leku Pegasys z telbiwudyną. Jeśli pacjent jest leczony telbiwudyną, musi o tym poinformować lekarza lub farmaceutę.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża:

Przed stosowaniem jakiegokolwiek leku należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty.

W badaniach u ciężarnych zwierząt wykazano, że interferony mogą czasami powodować poronienia.

Działanie na ciążę u kobiet nie jest poznane.

Podczas stosowania leku Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną, jeżeli istnieje możliwość zajścia w ciążę, zarówno mężczyźni, jak i kobiety muszą stosować podczas współżycia seksualnego szczególnie środki zapobiegania ciąży, ponieważ rybawiryna może okazać się bardzo szkodliwa dla nienarodzonego dziecka:

- **kobiety** w wieku rozrodczym, przyjmujące lek Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną, muszą mieć ujemny test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia, co miesiąc w trakcie terapii i przez 4 miesiące od zakończenia leczenia. Kobieta musi stosować skuteczną antykoncepcję podczas trwania leczenia i przez 4 miesiące po zaprzestaniu terapii. Należy to przedyskutować z lekarzem prowadzącym.
- **mężczyźni** przyjmujący Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną muszą podczas stosunku płciowego z kobietą w ciąży stosować prezerwatywę. Zmniejszy to ryzyko przedostania się rybawiryny do organizmu kobiety. Jeżeli partnerka leczonego mężczyzny nie jest w ciąży, ale jest w wieku rozrodczym, musi mieć wykonywany test ciążowy co miesiąc przez cały okres leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu. Mężczyzna lub jego partnerka musi stosować skuteczną antykoncepcję przez okres terapii i przez 7 miesięcy od jej zakończenia. Należy to przedyskutować z lekarzem prowadzącym.

Karmienie piersią:

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy zwrócić się o poradę do lekarza lub farmaceuty. Nie wiadomo, czy ten lek przenika do mleka matki. Dlatego nie należy karmić piersią dziecka podczas leczenia lekiem Pegasys. Podczas stosowania leczenia skojarzonego z rybawiryną należy zapoznać się z odpowiednią informacją o produkcie leczniczym zawierającym rybawirynę.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn:

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać żadnych maszyn, jeżeli w trakcie leczenia lekiem Pegasys pacjent odczuwa senność, zmęczenie lub ma zaburzenia orientacji.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Pegasys

Nie można podawać wcześniakom ani noworodkom. Może powodować reakcje toksyczne i alergiczne u niemowląt i u dzieci w wieku do 3 lat.

3. JAK STOSOWAĆ LEK PEGASYS

Lek Pegasys przyjmować należy zawsze zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie jakichkolwiek wątpliwości, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Lek został przepisany dla konkretnej osoby w określonym stanie, nie wolno go przekazywać innym osobom.

Dawkowanie leku Pegasys

Lekarz ustali dokładny sposób dawkowania leku Pegasys i poinformuje, jak często go stosować. W razie potrzeby, dawkowanie może ulec zmianie w trakcie leczenia. Nie należy przekraczać zalecanej dawki.

Pegasys stosowany sam lub w skojarzeniu z rybawiryną jest zazwyczaj podawany w dawce 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu.

Czas leczenia skojarzonego wynosi 4 do 18 miesięcy, w zależności od typu wirusa, który spowodował zakażenie, od odpowiedzi na leczenie oraz w zależności od tego, czy pacjent był wcześniej leczony. Należy skonsultować się ze swoim lekarzem i stosować się do zalecanego czasu leczenia.

Wstrzyknięcia leku Pegasys dokonuje się zazwyczaj wieczorem, przed pójściem spać.

Pegasys jest przeznaczony do wstrzyknięć podskórnych. Oznacza to, że lek należy podawać do tkanki tłuszczowej pod skórę brzucha lub uda przy użyciu krótkiej igły. Jeśli pacjent będzie podawał lek samodzielnie, powinien zostać przeszkolony w zakresie sposobu jego podania. Szczegółowa instrukcja znajduje się na końcu niniejszej ulotki (patrz „**Jak samodzielnie wstrzyknąć sobie lek Pegasys**”).

Lek Pegasys należy stosować dokładnie według zaleceń lekarza i przez zalecony przez niego okres. Jeżeli pacjentowi wydaje się, że działanie leku jest za silne lub za słabe, powinien skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Terapia skojarzona z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C

W przypadku leczenia skojarzonego lekiem Pegasys z rybawiryną należy stosować się do zaleceń lekarskich dotyczących dawkowania obu leków.

- **Zastosowania większej niż zalecana dawki leku Pegasys:**

Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

- **Pominięcie zastosowania leku Pegasys:**

Jeżeli pacjent spostrzegł, że nie przyjął we właściwym czasie zaplanowanej dawki leku, a od czasu, w którym należało ją podać, upłynęło 1 lub 2 dni, należy podać zalecaną dawkę najszybciej, jak to możliwe. Kolejną dawkę należy przyjąć w uprzednio zaplanowanym terminie.

Jeżeli pacjent spostrzegł, że nie przyjął we właściwym czasie zaplanowanej dawki leku, a od czasu, w którym należało ją podać, upłynęło 3 do 5 dni, należy podać zalecaną dawkę najszybciej, jak to możliwe. Kolejne dawki należy przyjąć w odstępach pięciodniowych do czasu powrotu do planowanego terminu (tj. do podawania w wyznaczonym uprzednio dniu tygodnia).

Przykład: Dniem podawania leku jest poniedziałek, a pacjent spostrzegł w piątek (tj. po czterech dniach), że nie przyjął leku w poniedziałek wieczorem. Należy przyjąć lek natychmiast, w piątek, a następną dawkę – w środę (tj. 5 dni po wstrzyknięciu piątkowym). Następnego wstrzyknięcia dokonać po kolejnych 5 dniach – będzie to poniedziałek (5 dni po wstrzyknięciu środowym). W ten sposób pacjent powrócił do poprzednio zaplanowanego terminu dawkowania. Należy kontynuować leczenie podając lek w kolejne poniedziałki.

Jeżeli pacjent spostrzegł 6 dni po terminie, że nie przyjął we właściwym czasie zaplanowanej dawki leku, należy poczekać do następnego dnia i przyjąć kolejną dawkę zgodnie z ustalonym terminem (w ten sposób jedna dawka zostanie pominięta).

Należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą w celu omówienia postępowania związanego z ominięciem jednej dawki leku.

Nie wolno przyjmować podwójnej dawki wówczas, gdy poprzednia dawka została pominięta.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Pegasys może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U części osób podczas leczenia lekiem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną występują objawy depresji, niekiedy myśli samobójcze lub zachowania agresywne (czasem skierowane wobec innych osób, takie jak myśli o zagrożeniu czyjemuś życiu). Część osób próbuje popełnić samobójstwo. Jeśli pojawią się objawy depresji, myśli samobójcze lub zmiany w zachowaniu należy natychmiast powiadomić o tym lekarza. Można rozważyć poproszenie członka rodziny lub przyjaciół o pomoc w rozpoznaniu oznak depresji lub zmian w zachowaniu.

Lekarz prowadzący będzie w trakcie leczenia regularnie pobierał krew do badań laboratoryjnych, w celu sprawdzenia, czy nie nastąpiły zmiany w liczbie krwinek białych (komórki zwalczające zakażenia), krwinek czerwonych (komórki, które przenoszą tlen), płytek krwi (komórki

odpowiadające za krzepnięcie krwi), kontrolowania czynności wątroby lub innych badań laboratoryjnych.

Trzeba natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpią następujące objawy niepożądane: silny ból w klatce piersiowej; utrzymujący się kaszel; nieregularne bicie serca - „uczucie kołatania”; utrudnione oddychanie (duszność); zaburzenia świadomości; depresja; silny ból brzucha; obecność krwi w kale (lub czarne, smoliste stolce); silny krwotok z nosa; gorączka lub dreszcze; zaburzenia widzenia. Objawy te mogą być poważne i wymagać natychmiastowej pomocy lekarskiej.

Bardzo często występujące (u więcej niż 10 na 100 pacjentów) objawy niepożądane podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną to:

Zaburzenia metaboliczne: utrata apetytu

Zaburzenia psychiczne: uczucie depresji (obniżony nastrój, zła samoocena, poczucie beznadziejności) niepokój, bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego: ból głowy, trudności z koncentracją i zawroty głowy

Zaburzenia układu oddechowego: kaszel, duszność

Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, nudności, bóle brzucha

Zaburzenia skóry: utrata włosów, odczyny skórne (w tym świąd, zapalenie skóry i suchość skóry)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: bóle stawów i mięśni

Zaburzenia ogólne: gorączka, osłabienie, zmęczenie, drżenie, dreszcze, ból, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia i drażliwość (łatwe denerwowanie się)

Do częstych objawów niepożądanych podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną występujących u więcej niż 1 na 100 pacjentów należą:

Zakażenia: zakażenia o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie grzybicze jamy ustnej i opryszczka (często występujące zakażenie wirusowe dotyczące warg i błony śluzowej jamy ustnej)

Zaburzenia krwi: zmniejszenie liczby płytek krwi (zaburzenie krzepliwości), niedokrwistość (zmniejszona liczba czerwonych krwinek) i powiększenie węzłów chłonnych

Zaburzenia hormonalne: nadczynność lub niedoczynność tarczycy

Zaburzenia psychiczne: zmiany nastroju i zmiany emocjonalne, agresja, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego

Zaburzenia układu nerwowego: pogorszenie pamięci, omdlenia, osłabienie siły mięśni, migrena, drętwienia, mrowienia, pieczenie, drżenia, zaburzenia czucia smaku, koszmary nocne, senność

Zaburzenia oka: niewyraźne widzenie, ból oka, zapalenie oka i suchość oczu

Zaburzenia ucha: uczucie wirowania, ból ucha

Zaburzenia serca: przyspieszona czynność serca, kołatanie serca, obrzęki kończyn

Zaburzenia naczyniowe: nagłe zaczerwienienie

Zaburzenia oddechowe: duszność podczas wysiłku, krwawienia z nosa, zapalenie nosa i gardła, zakażenia nosa i zatok (przezielenie powietrzne w kościach twarzy i czaszki), katar, ból gardła.

Zaburzenia żołądka i jelit: wymioty, niestrawność, trudności w połykaniu, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienie z dziąseł, zapalenie języka i jamy ustnej, wzdęcia, suchość jamy ustnej i zmniejszenie masy ciała

Zaburzenia skóry: wysypka, wzmożone pocenie się, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, nadwrażliwość na światło, nocne poty

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: bóle pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, bóle karku, bóle mięśni, skurcze mięśni

Zaburzenia układu rozrodczego: impotencja (niezdolność utrzymania wzwodu)

Zaburzenia ogólne: bóle w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie

Do niezbyt częstych objawów niepożądanych podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną występujących u więcej niż 1 na 1000 pacjentów należą:

Zakażenia: zakażenie płuc, zakażenia skóry
Nowotwory łagodne i złośliwe: nowotwór wątroby
Zaburzenia układu immunologicznego: sarkoidoza (rozsiane w organizmie ogniska zapalne), zapalenie tarczycy
Zaburzenia hormonalne: cukrzyca (zwiększenie stężenia cukru we krwi)
Zaburzenia metaboliczne: odwodnienie
Zaburzenia psychiczne: myśli samobójcze, omamy (ciężkie zaburzenia osobowości i pogorszenie funkcjonowania społecznego)
Zaburzenia układu nerwowego: neuropatia obwodowa (zaburzenia nerwów kończyn)
Zaburzenia oka: krwawienia do siatkówki (tylna część oka)
Zaburzenia ucha: utrata słuchu
Zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie
Zaburzenia oddechowe: sapanie
Zaburzenia żołądka i jelit: krwawienia z przewodu pokarmowego
Zaburzenia wątroby: zaburzenie czynności wątroby

Do rzadkich objawów niepożądanych podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną występujących u więcej niż 1 na 10 000 pacjentów należą:

Zakażenia: zakażenie serca, zakażenie ucha zewnętrznego
Zaburzenia krwi: znaczne zmniejszenie liczby czerwonych, białych krwinek i płytek krwi
Zaburzenia układu immunologicznego: ciężkie reakcje alergiczne, toczeń rumieniowaty układowy (choroba, w której organizm niszczy własne komórki), reumatoidalne zapalenie stawów (choroba autoimmunologiczna)
Zaburzenia hormonalne: cukrzycowa kwasica ketonowa, jako powikłanie niekontrolowanej cukrzycy
Zaburzenia psychiczne: samobójstwa, zaburzenia psychiatryczne (ciężkie zaburzenia osobowości i pogorszenie funkcjonowania społecznego)
Zaburzenia układu nerwowego: śpiączka (głęboka, długotrwała utrata przytomności), drgawki, neuropatia obwodowa (zaburzenia nerwów kończyn), porażenie nerwu twarzowego (osłabienie mięśni twarzy)
Zaburzenia oka: zapalenie i obrzęk nerwu wzrokowego, zapalenie siatkówki, owrzodzenie rogówki
Zaburzenia serca: zawał mięśnia serca, niewydolność serca, bóle serca, przyspieszona czynność serca, zaburzenia rytmu lub zapalenie osierdzia i zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe: krwotok mózgowy i zapalenie naczyń
Zaburzenia oddechowe: śródmiąższowe zapalenie płuc z zejściem śmiertelnym, zakrzepy w płucach
Zaburzenia żołądka i jelit: wrzód żołądka, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby: niewydolność wątroby, zapalenie dróg żółciowych, stłuszczenie wątroby
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: zapalenie mięśni
Zaburzenia nerek: niewydolność nerek
Urazy i zatrucia: przedawkowanie leku

Do bardzo rzadkich objawów niepożądanych podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną występujących u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów należą:

Zaburzenia krwi: niedokrwistość aplastyczna (niezdolność do wytwarzania przez szpik kostny czerwonych i białych krwinek oraz płytek krwi).
Zaburzenia układu immunologicznego: samoistna (lub zakrzepowa) plamica małopłytkowa (zwiększona skłonność do siniaków, krwawień, zmniejszona liczba płytek krwi, niedokrwistość i znaczne osłabienie)
Zaburzenia oka: utrata wzroku
Zaburzenia skóry: toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevens-Johnsona lub rumień wielopostaciowy (wysypki na skórze o różnym stopniu nasilenia, w tym prowadzące do śmierci, które mogą być związane z występowaniem pęcherzy na błonie śluzowej jamy ustnej, nosa, oczu i innych błonach śluzowych oraz spęłaniem naskórka ze zmienionych chorobowo obszarów skóry), obrzęk naczynioruchowy (obrzęk skóry i błon śluzowych)

Zdarzenia niepożądane występujące z nieznaną częstością:

Zaburzenia krwi: wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (ciężka postać niedokrwistości, kiedy wytwarzanie czerwonych ciałek krwi jest zmniejszone lub zatrzymane). Może powodować takie objawy jak uczucie zmęczenia z brakiem energii.

Zaburzenia układu immunologicznego: choroba Vogt-Koyanagi-Harada- rzadka choroba objawiająca się utratą wzroku, słuchu i zabarwieniem skóry; odrzucenie przeszczepu wątroby i nerek

Zaburzenia psychiczne: stan maniakalny (występowanie nadzwyczajnie podwyższonego nastroju) i zaburzenia dwubiegunowe (występowanie nadzwyczajnie podwyższonego nastroju na przemian ze smutkiem lub poczuciem beznadziei); myśli mordercze

Układ nerwowy: udar

Zaburzenia oka: rzadka postać odwarstwienia siatkówki z płynem w obrębie siatkówki.

Zaburzenia naczyniowe: obwodowe niedokrwienie (niewystarczający dopływ krwi do kończyn).

Zaburzenia żołądka i jelit: niedokrwienne zapalenie jelit (nieodstateczne zaopatrzenie jelit w krew).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: poważne uszkodzenie mięśni i ból.

Niektóre objawy niepożądane pojawiają się rzadziej, gdy Pegasys jest stosowany sam w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub C. Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK PEGASYS

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Pegasys po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Wstrzykiwacz należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku Pegasys, jeżeli wstrzykiwacz bądź opakowanie jest uszkodzone, jeżeli roztwór leku jest mętny lub zawiera jakiegokolwiek zanieczyszczenia oraz gdy roztwór leku ma inne zabarwienie niż bezbarwne do jasnożółtego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Pegasys

- Substancją czynną jest peginterferon alfa-2a (cząsteczka interferonu alfa-2a sprzężona z cząsteczką bis-monometoksyglikolu polietylenowego o masie cząsteczkowej M_n 40000), 180 mikrogramów we wstrzykiwaczu.
- Ponadto lek zawiera chlorek sodu, polisorbat 80, alkohol benzylowy, octan sodu, kwas octowy oraz woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Pegasys i co zawiera opakowanie

Pegasys, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (0,5 ml), jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 4 lub 12 wstrzykiwaczy.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str.1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 67 039831

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Data zatwierdzenia ulotki:**JAK SAMODZIELNIE WSTRZYKNAĆ SOBIE LEK PEGASYS**

Prawidłowe stosowanie wstrzykiwacza przez pacjenta lub jego opiekuna jest bardzo ważne, dlatego pacjent musi przeczytać podane instrukcje, zrozumieć je i ich przestrzegać. Poniższe instrukcje nie mogą zastąpić szkolenia dotyczącego sposobu podawania leku przeprowadzonego przez lekarza. W razie pytań należy zwrócić się do lekarza. Pacjent nie powinien wykonywać wstrzyknięcia, jeśli ma jakiegokolwiek wątpliwości dotyczące stosowania wstrzykiwacza.

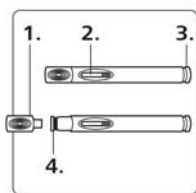
Lek Pegasys we wstrzykiwaczu jest przeznaczony do samodzielnego stosowania w domu przez odpowiednio przeszkolonych pacjentów. Wstrzykiwacz nie jest przeznaczony dla dzieci w wieku poniżej 18 lat. Przyrząd wyłącznie do jednorazowego użytku – po użyciu wyrzucić.

Nie należy:

- otwierać ani demontować wstrzykiwacza.
- narażać wstrzykiwacz na działanie nadmiernej siły lub uderzenia.
- wykonywać wstrzyknięcia bez uprzedniego usunięcia ubrania z miejsca podania leku.
- stosować, gdy wstrzykiwacz wydaje się być uszkodzony.
- stosować leku, jeśli roztwór jest mętny, nieprzejrzysty, ma zmieniony kolor lub widać w nim cząsteczki.
- wstrząsać wstrzykiwaczem.
- zdejmować kapturka, jeśli pacjent nie jest całkowicie przygotowany do wykonania wstrzyknięcia.
- ponownie używać wykorzystanego wcześniej wstrzykiwacza.
- manipulować osłonką igły, która jest elementem zabezpieczającym, przed, podczas i po użyciu wstrzykiwacza.

Budowa wstrzykiwacza

1. Kapturek
2. Okienko
3. Przycisk aktywacyjny
4. Osłonka igły (widoczna jedynie po zdjęciu kapturka w punkcie 5)



Co jest potrzebne do wykonania wstrzyknięcia:

Pegasys we wstrzykiwaczu

Wacik nasączony alkoholem

Pojemnik odporny na nakłucie do bezpiecznej utylizacji zużytych wstrzykiwaczy

Lista punktów na temat tego jak wykonać wstrzyknięcie:

- 1) Obejrzeć wstrzykiwacz
- 2) Odczekać kilka minut, aby wstrzykiwacz ogrzał się do temperatury pokojowej
- 3) Umyć ręce
- 4) Wybrać i przygotować miejsce wstrzyknięcia leku
- 5) Zdjąć kapturek
- 6) Przyłożyć wstrzykiwacz do miejsca wstrzyknięcia leku
- 7) Wykonać wstrzyknięcie
- 8) Wyrzucić wstrzykiwacz

1) Obejrzeć wstrzykiwacz

Należy wyjąć wstrzykiwacz z lodówki. Nie wstrząsać.

Należy obejrzeć wstrzykiwacz i zawarty w nim lek przez okienko.

Należy wyrzucić wstrzykiwacz i użyć innego, jeśli:

- lek jest mętny
- lek zawiera cząsteczki
- lek jest innego koloru niż bezbarwny do jasnożółtego
- którykolwiek element wstrzykiwacza wygląda na uszkodzony
- upłynął termin ważności do użycia podany na opakowaniu zewnętrznym i etykiecie wstrzykiwacza.

Kapturek ochronny powinien znajdować się na wstrzykiwaczu aż do kroku nr. 5.

2) Odczekać kilka minut, aby wstrzykiwacz ogrzał się do temperatury pokojowej

Należy odczekać około 20 minut, aby schłodzony wstrzykiwacz ogrzał się do temperatury pokojowej.

Nie należy ogrzewać wstrzykiwacza w żaden inny sposób.

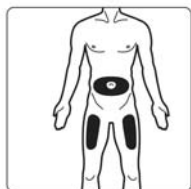
3) Umyć ręce

Dokładnie umyć ręce wodą z mydłem.

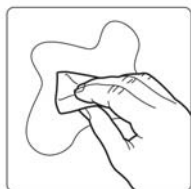


4) Wybrać i przygotować miejsce wstrzyknięcia leku

Należy wybrać miejsce wstrzyknięcia na brzuchu lub udzie (patrz rysunek) - z wyjątkiem pępka lub miejsc, które mogą zostać podrażnione przez pasek bądź pasek od ubrania. Przy każdym wstrzyknięciu zmieniać miejsce wkłucia.



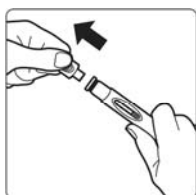
Oczyścić skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem. Odłożyć na bok nasączony wacik, aby w razie konieczności ponownie wytrzeć nim miejsce wstrzyknięcia po wykonaniu wstrzyknięcia. Odczekać 10 sekund, aż skóra wyschnie. Nie wolno dotykać oczyszczonej skóry przed wstrzyknięciem.



5) Zdjąć kapturek

Jedną ręką należy mocno trzymać wstrzykiwacz, a drugą zdjąć kapturek ochronny.

UWAGA: Kapturek zawiera luźno zamocowaną metalową rurkę. Po zdjęciu kapturka należy natychmiast wykonać wstrzyknięcie. W przypadku niewykonania wstrzyknięcia w ciągu 5 minut, należy wyrzucić wstrzykiwacz i użyć nowego. Po zdjęciu kapturka nie wolno go ponownie wkładać na wstrzykiwacz.



6) Przyłożyć wstrzykiwacz do miejsca wstrzyknięcia leku

Jedną ręką należy wygodnie trzymać wstrzykiwacz, a drugą chwycić fałd skórny tak, aby umożliwić pewne i bezpieczne przyłożenie do niego osłonki igły.

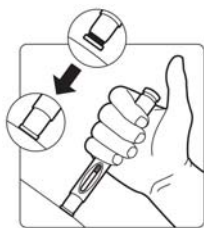


Przyłożyć wstrzykiwacz do fałdu skórny w miejscu wstrzyknięcia leku pod kątem prostym (90°).

UWAGA: Nie należy jeszcze wciskać przycisku aktywacyjnego.

Docisnąć wstrzykiwacz do skóry aż do całkowitego wciśnięcia osłonki igły do wstrzykiwacza.

→ *Wstrzykiwacz jest odblokowany i gotowy do zastrzyku.*



7) Wykonać wstrzyknięcie

Trzymając mocno wstrzykiwacz w miejscu podania leku, wcisnąć kciukiem przycisk aktywujący i **natychmiast go zwolnić.**

→ *Odgłos „kliknięcia” oznacza początek zastrzyku.*

→ *Podczas wykonywania zastrzyku czerwony wskaźnik w okienku będzie poruszał się w dół.*



Wstrzykiwacz należy dociskać do skóry przez **10 sekund** aż do zakończenia zastrzyku.

→ *Możliwe, że w chwili zwolnienia przycisku aktywującego pojawi się drugie „kliknięcie”.*

→ *Okienko będzie całkowicie czerwone.*



Należy upewnić się, że zdjął się kciuk z przycisku aktywującego i podnieść wstrzykiwacz pionowo (pod kątem 90°).

→ *Osłonka igły cofnie się i zablokuje automatycznie, aby zapobiec skaleczeniu.*



UWAGA:

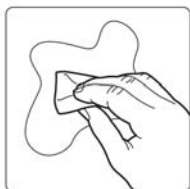
Jeśli okienko nie jest całkowicie czerwone:

- możliwe, że osłonka igły nie została zablokowana.
 - Nie dotykać końcówki wstrzykiwacza, ponieważ grozi to skaleczeniem.

- możliwe, że pacjent nie przyjął pełnej dawki.
 - Nie wolno ponownie używać tego samego wstrzykiwacza
 - Nie powtarzać zastrzyku
 - Należy skontaktować się z lekarzem.

Po wykonaniu zastrzyku:

W razie potrzeby, wytrzeć miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem.



8) Wyrzucić wstrzykiwacz

Należy przestrzegać poniższych instrukcji prawidłowego pozbywania się leku:

Ponownie wkładanie kapturka nie jest konieczne. Należy umieścić zużyty wstrzykiwacz i kapturek w pojemniku odpornym na nakłucie, który można kupić w aptece lub przychodni. Pojemnik powinien zawsze znajdować się w miejscu niedostępnym dla dzieci. Pozbyć się napełnionego pojemnika zgodnie z instrukcjami lekarza lub farmaceuty.

