

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pegasys, 180 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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 leczniczego 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.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka 1 ml zawiera 10 mg alkoholu benzylowego.

Każda fiolka 1 ml zawiera 0,05 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

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

Dorośli pacjenci

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

Dzieci i młodzież w wieku 3 lata i starszych

Produkt Pegasys jest wskazany w leczeniu pwzw B z obecnością antygenu otoczki wirusa zapalenia wątroby typu B (HBe-Ag) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lata i starszych, bez marskości wątroby, z dowodami replikacji wirusowej oraz utrzymującym się zwiększeniem aktywności AlAT w surowicy. W zakresie decyzji o rozpoczęciu leczenia u dzieci i młodzieży - patrz punkt 4.2, 4.4 i 5.1.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Dorośli pacjenci

Pegasys jest wskazany w połączeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pwzw C) u pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Dane dotyczące skuteczności leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C dla różnych genotypów HCV, patrz punkt 4.2 i 5.1.

Dzieci i młodzież w wieku lat 5 i powyżej

Produkt Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną wskazany jest w leczeniu dzieci w wieku 5 lat i starszych oraz młodzieży, chorych na pwzw C, wcześniej nieleczonych, i ze stwierdzonym HCV RNA.

Podjmując decyzję o wdrożeniu leczenia skojarzonego u dzieci należy brać pod uwagę, że leczenie to może powodować zahamowanie wzrostu. Nie ma pewności, czy jest to proces odwracalny. Decyzję o rozpoczęciu leczenia należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie (patrz punkt 4.4).

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.

W czasie leczenia skojarzonego należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktów leczniczych, używanych w połączeniu z produktem Pegasys.

Monoterapia w leczeniu zapalenia wątroby typu C, powinna być brana pod uwagę wyłącznie w przypadku przeciwwskazań do zastosowania innych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B – dorośli pacjenci

W pwzw B zarówno z obecnością antygeny HBeAg, jak i bez zaleca się stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu przez 48 tygodni. Informacje o wartościach predykcyjnych dla odpowiedzi w trakcie leczenia, patrz punkt 5.1.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C – dorośli pacjenci

Leczenie dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych

Zalecane jest stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów, podawanej jeden raz w tygodniu 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 – terapia dwulekowa produktem Pegasys i rybawiryną

Czas leczenia skojarzonego z rybawiryną w pwwz 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. Ogólny czas trwania leczenia wynoszący 16 tygodni może być związany 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 (ang. sustained virological response, SVR) (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 1 000/1 200 mg na dobę.

Tabela 1. Zalecane dawkowanie w terapii skojarzonej u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C

Genotyp	Dawka produktu Pegasys	Dawka rybawiryny	Czas terapii
Genotyp 1 z niską wirerią i RVR*	180 mikrogramów	<75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	24 tygodnie lub 48 tygodni
Genotyp 1 z wysoką wirerią i RVR*	180 mikrogramów	<75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	48 tygodni
Genotyp 4 z RVR*	180 mikrogramów	<75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	24 tygodnie lub 48 tygodni
Genotyp 1 lub 4 bez RVR*	180 mikrogramów	<75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	48 tygodni
Genotyp 2 lub 3 bez RVR**	180 mikrogramów	800 mg	24 tygodnie

Genotyp	Dawka produktu Pegasys	Dawka rybawiryny	Czas terapii
Genotyp 2 lub 3 z niską wiremią (LVL) z RVR**	180 mikrogramów	800 mg ^(a)	16 tygodni ^(a) lub 24 tygodnie
Genotyp 2 lub 3 z wysoką wiremią (HVL) 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. 1 000/1 200 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 nieznan, 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.

Dorośli pacjenci uprzednio leczeni

Zalecaną dawką produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 mikrogramów podawane jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Dla pacjentów <75 kg i ≥ 75 kg, dawki rybawiryny powinny wynosić, niezależnie od genotypu, odpowiednio 1 000 mg na dobę i 1 200 mg na dobę.

Pacjenci, u których wykryto wirusa w 12. tygodniu terapii 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).

Dorośli pacjenci ze współistniejącym zakażeniem 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 1 000 mg na dobę i 1 200 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.

Czas trwania leczenia, gdy produkt Pegasys stosowany jest w połączeniu z innymi produktami leczniczymi

Należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktów leczniczych, używanych w połączeniu z produktem Pegasys.

Przewidywanie odpowiedzi na leczenie i jej braku – terapia dwulekowa produktem Pegasys i rybawiryną - u pacjentów wcześniej nieleczonych

Wczesna odpowiedź wirusologiczna w 12. tygodniu leczenia, definiowana jako spadek wiremii 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 13).

Tabela 2. Wartość prognostyczna odpowiedzi wirusologicznej po 12. tygodniu w przypadku stosowania zalecanego schematu dawkowania produktu Pegasys w leczeniu skojarzonym dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C

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 w terapii dwulekowej produktem Pegasys i rybawiryną - 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 u dorosłych pacjentów

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 u dorosłych pacjentów. 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)

U dorosłych pacjentów redukcja dawki leku jest zalecana w przypadku bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) od wartości 500 do <750 komórek/mm³. U chorych z ANC <500 komórek/mm³ należy przerwać leczenie produktem Pegasys do czasu, gdy wartość ANC osiągnie >1 000 komórek/mm³. Leczenie można wówczas wznowić w początkowej dawce 90 mikrogramów i monitorować liczbę neutrofilów.

Redukcja dawki do 90 mikrogramów zalecana jest także w przypadku, gdy liczba płytek krwi wynosi od 25 000 do <50 000 komórek/mm³. W przypadku zmniejszenia tej liczby do wartości <25 000 komórek/mm³ zalecane jest zakończenie leczenia.

W razie wystąpienia niedokrwistości w trakcie terapii u dorosłych pacjentów 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 u dorosłych pacjentów (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)			500 do < 750 komórek/mm ³	< 500 komórek/mm ³	
Liczba płytek krwi			25 000 do < 50 000 komórek/mm ³		< 25 000 komórek/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 pwzw C często występują wahania nieprawidłowych wartości wyników badań czynności wątroby. W trakcie stosowania produktu Pegasys obserwowano zwiększenie aktywności ALAT powyżej wartości początkowych, także u chorych, u których uzyskiwano odpowiedź wirusologiczną.

W badaniach klinicznych nad pwzw C z udziałem dorosłych pacjentów u 8 spośród 451 pacjentów leczonych terapią skojarzoną obserwowano izolowane zwiększenie aktywności ALAT (≥ 10 x górna granica normy [GGN] 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 dochodzi do wzrostów aktywności ALAT lub jeżeli oprócz wzrostów aktywności ALAT występuje także zwiększenie stężenia bilirubiny lub objawy niewyrównanej niewydolności wątroby, leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z pwzw B nierzadko stwierdza się przejściowe zwiększenia aktywności ALAT, czasem przekraczające 10 x GGN, co może być odzwierciedleniem klirensu immunologicznego. Leczenia nie należy na ogół rozpoczynać, jeżeli aktywność ALAT przekracza 10 x GGN. 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).

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B i C – dzieci i młodzież

Pegasys jest przeciwwskazany do stosowania u noworodków i małych dzieci w wieku do 3 lat ze względu na zawartość alkoholu benzylowego jako substancji pomocniczej (patrz punkty 4.3 i 4.4). U pacjentów, u których leczenie będzie rozpoczynane przed ukończeniem 18. roku życia należy utrzymać dawkowanie pediatryczne do końca terapii.

Dawkowanie produktu Pegasys u dzieci i młodzieży zależy od powierzchni ciała (pc.). Do obliczenia powierzchni ciała (pc.) zaleca się używanie wzoru Mostellera:

$$\text{Powierzchnia ciała (m}^2\text{)} = \sqrt{\left(\frac{\text{Wzrost (cm)} \times \text{Masa ciała (kg)}}{3600}\right)}$$

Zalecany czas trwania leczenia wynosi 48 tygodni u pacjentów z pzw B.

Przed rozpoczęciem terapii u pacjentów z pzw B należy mieć udokumentowaną trwale podwyższoną aktywność AlAT w surowicy. Wskaźnik odpowiedzi był mniejszy u pacjentów bez zwiększenia lub z minimalnym zwiększeniem aktywności AlAT podczas przystąpienia do badania (patrz punkt 5.1).

Czas trwania leczenia produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u dzieci i młodzieży z pzw C zależy od genotypu wirusa. Pacjenci zakażeni genotypem 2 lub 3 powinni przyjmować produkt przez 24 tygodnie, natomiast pacjenci zakażeni innymi genotypami powinni być leczeni przez 48 tygodni. U pacjentów, u których po 24 tygodniach HCV RNA jest wciąż wykrywalny należy leczenie przerwać, ponieważ osiągnięcie u nich trwałej odpowiedzi wirusologicznej w wyniku dalszego leczenia jest mało prawdopodobne.

U dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 17 lat z pzw B i powierzchnią ciała większą niż 0,54 m² oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 17 lat z pzw C i powierzchnią ciała większą niż 0,71 m² zalecane dawki produktu Pegasys podano w Tabeli 4.

Tabela 4. Zalecenia dotyczące dawkowania produktu Pegasys u dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C

Zakres powierzchni ciała (m²)		Dawka tygodniowa (mikrogramy)
pzw C	pzw B	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
0,75-1,08		90
1,09-1,51		135
>1,51		180

U dzieci i młodzieży, w zależności od toksyczności, można dokonać modyfikacji dawki o maksymalnie trzy poziomy, zanim zostanie rozważone przerwanie podawania lub ostateczne odstawienie produktu leczniczego (patrz Tabela 5).

Tabela 5. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki produktu Pegasys u dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C

Dawka początkowa (mikrogramy)	Redukcja o 1 poziom (mikrogramy)	Redukcja o 2 poziomy (mikrogramy)	Redukcja o 3 poziomy (mikrogramy)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki produktu Pegasys z powodu toksyczności u dzieci i młodzieży z pwzw B i pwzw C zostały przedstawione w Tabeli 6.

Tabela 6. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania produktu Pegasys z powodu toksyczności u dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C

Toksyczność	Modyfikacja dawki produktu Pegasys
Neutropenia	od 500 do <750 komórek/mm ³ : natychmiastowa redukcja dawkowania o 1 poziom. 250 do 500 komórek/mm ³ : przerwać dawkowanie produktu do uzyskania wyniku $\geq 1\ 000$ komórek/mm ³ , następnie wznowić leczenie z redukcją dawki o 2 poziomy i monitorować. <250 komórek/mm ³ (lub gorączka neutropeniczna): zakończyć leczenie.
Małopłytkowość	Płytki krwi od 25 000 do <50 000 komórek/mm ³ : redukcja o 2 poziomy. Płytki krwi <25 000 komórek/mm ³ : zakończyć leczenie.
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)	W przypadku utrzymującego się lub narastającego zwiększenia aktywności ≥ 5 , ale <10 x GGN, zmniejszyć dawkę o 1 poziom i kontrolować raz na tydzień aktywność AlAT, aby upewnić się, że jest ona stabilna lub ulega zmniejszeniu. W przypadku utrzymującej się aktywności AlAT ≥ 10 x GGN, zakończyć leczenie.

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki u dzieci i młodzieży – terapia dwulekowa produktem Pegasys i rybawiryną

U dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 17 lat, chorujących na pwzw C, zalecana dawka rybawiryny szacowana jest w oparciu o masę ciała, z dawką celowaną na poziomie 15 mg na kilogram masy ciała na dzień, podawaną w dwóch porcjach. Dla dzieci i młodzieży o masie ciała na poziomie 23 kg lub powyżej, schemat dawkowania tabletek z 200 mg rybawiryny przedstawiony jest w Tabeli 7. Pacjentom i ich opiekunom nie wolno kruszyć 200 mg tabletek.

Tabela 7. Zalecenia dotyczące dawkowania rybawiryny u dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, w wieku od 5 do 17 lat

Masa ciała w kg (funtach)	Dawka dobową rybawiryny (Ok. 15 mg/kg mc/dobę)	Liczba tabletek rybawiryny
23 – 33 (51-73)	400 mg na dobę	1 tabletka 200 mg rano 1 tabletka 200 mg wieczorem
34 – 46 (75-101)	600 mg na dobę	1 tabletka 200 mg rano 2 tabletki 200 mg wieczorem
47 – 59 (103-131)	800 mg na dobę	2 tabletki 200 mg rano 2 tabletki 200 mg wieczorem
60 – 74 (132-163)	1 000 mg na dobę	2 tabletki 200 mg rano 3 tabletki 200 mg wieczorem
≥75 (>165)	1 200 mg na dobę	3 tabletki 200 mg rano 3 tabletki 200 mg wieczorem

Należy zauważyć, że rybawiryny nie należy nigdy stosować w monoterapii. O ile nie zaznaczono inaczej, w przypadku wszelkich innych objawów toksyczności należy postępować zgodnie z zaleceniami odnoszącymi się do dorosłych pacjentów.

U dzieci i młodzieży w przypadku wystąpienia objawów toksyczności związanych z leczeniem rybawiryną, takich jak niedokrwistość w trakcie leczenia, należy zmniejszyć pełną dawkę produktu. W Tabeli 8 przedstawiono poziomy redukcji dawek.

Tabela 8. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania rybawiryny u dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C

Pełna dawka (Ok. 15 mg/kg mc/dobę)	Jednostopniowa modyfikacja dawki (Ok. 7,5 mg/kg mc./dobę)	Liczba tabletek rybawiryny
400 mg na dobę	200 mg na dobę	1 tabletka 200 mg rano
600 mg na dobę	400 mg na dobę	1 tabletka 200 mg rano 1 tabletka 200 mg wieczorem
800 mg na dobę	400 mg na dobę	1 tabletka 200 mg rano 1 tabletka 200 mg wieczorem
1 000 mg na dobę	600 mg na dobę	1 tabletka 200 mg rano 2 tabletki 200 mg wieczorem
1 200 mg na dobę	600 mg na dobę	1 tabletka 200 mg rano 2 tabletki 200 mg wieczorem

Szczególne grupy chorych

Osoby 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).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u dorosłych pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Zredukowana dawka 135 mikrogramów jeden raz w tygodniu jest rekomendowana u dorosłych pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (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.

Zaburzenia 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) w jednostkach SI = $\mu\text{mol/l}$)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
	<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)

Dzieci i młodzież

Doświadczenie ze stosowaniem produktu Pegasys w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 5 lat z zakażeniem pzw C lub dzieci i młodzieży, u których wcześniejsze leczenie było nieodpowiednie, jest bardzo ograniczone. Brak danych dotyczących dzieci i młodzieży ze współistniejącym zakażeniem HCV/HIV lub z zaburzeniami czynności nerek.

Sposób przyjmowania

Produkt Pegasys podawany jest podskórnie w okolicę brzucha lub w udo. Podawanie produktu Pegasys w ramię powoduje obniżenie skuteczności dawki (patrz punkt 5.2).

Do przygotowania produktu Pegasys należy użyć sterylnej igły i strzykawki.

Produkt Pegasys zaprojektowany został do podawania przez pacjenta lub przez opiekuna. Każda fiolka przeznaczona jest dla jednego pacjenta do jednorazowego użytku.

Zaleca się odbycie szkolenia z podawania produktu przez osoby bez kwalifikacji medycznych. Pacjent powinien stosować się do zaleceń zawartych w „Instrukcji użytkowania”, dołączonej do opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, interferony alfa lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu wymienioną w punkcie 6.1.
- Zapalenie wątroby o etiologii autoimmunologicznej.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub niewyrównana marskość wątroby.
- Wywiad obciążony ciężką chorobą serca, w tym niestabilną lub niedostatecznie kontrolowaną chorobą serca w okresie ostatnich 6 miesięcy (patrz punkt 4.4).

- Współistniejące zakażenie HIV-HCV i marskość wątroby lub zmiany ≥ 6 w skali Child-Pugh, chyba, że zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej zostało wywołane wyłącznie przez takie produkty lecznicze jak atazanawir i indynawir.
- Leczenie skojarzone z telbivudyną (patrz punkt 4.5)
- Noworodki i dzieci poniżej 3 lat, ze względu na obecność w produkcie alkoholu benzyloвого (patrz punkt 4.4)
- U dzieci i młodzieży występowanie lub stwierdzone w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne, szczególnie ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze.

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 maniakalny, splątanie oraz zmiany stanu psychicznego. Wszyscy pacjenci powinni być poddawani ścisłej obserwacji w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych świadczących o zaburzeniach psychicznych. W przypadku stwierdzenia objawów zaburzeń psychicznych 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. Stosowanie produktu Pegasys u dzieci i młodzieży z występującymi aktualnie lub w wywiadzie ciężkimi stanami psychicznymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci używający/nadużywający substancji: Pacjenci zakażeni wirusem HCV, u których współwystępują zaburzenia związane z używaniem substancji (alkohol, marihuana, etc.) narażeni są podczas leczenia interferonem alfa na zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych lub zaostrzenia już istniejących zaburzeń psychicznych. Jeśli leczenie interferonem alfa zostało uznane za konieczne u tych pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia, współistniejące choroby psychiczne i potencjalne nadużywanie innych substancji, należy starannie ocenić i odpowiednio zabezpieczyć. Jeśli to konieczne, należy rozważyć wielodyscyplinarną opiekę nad pacjentem włącznie z opieką psychiatryczną lub opieką specjalisty ds. uzależnień w celu oceny, leczenia i obserwacji pacjenta. Pacjenci powinni być starannie monitorowani w trakcie leczenia, a nawet po zakończeniu leczenia. Wczesna interwencja jest zalecana w przypadku ponownego pojawienia się lub rozwoju zaburzeń psychicznych oraz używania powyższych substancji.

Wzrost i rozwój (dzieci i młodzież):

W trakcie leczenia produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną lub bez, trwającego maksymalnie 48 tygodni, u pacjentów w wieku od 3 do 17 lat często obserwowano utratę masy ciała i zahamowanie wzrostu (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Należy dokładnie rozważyć spodziewane korzyści z leczenia w świetle wyników dotyczących bezpieczeństwa zaobserwowanych w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży, indywidualnie w każdym przypadku (patrz punkty 4.8 i 5.1). Ważne jest, aby wziąć pod uwagę, że leczenie produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną lub bez indukowało zahamowanie wzrostu w okresie terapii, a odwracalność tego zaburzenia nie jest pewna.

Ryzyko zahamowania wzrostu należy rozważyć w świetle cech choroby występującej u dziecka, takich jak objawy progresji choroby (szczególnie włóknienie), choroby współistniejące, które mogą mieć niekorzystny wpływ na postęp choroby (takie jak równoczesne zakażenie wirusem HIV), a także czynniki prognostyczne odpowiedzi (w przypadku zakażenia wzv B głównie genotyp HBV i aktywność ALAT; w przypadku zakażenia wzv C głównie genotyp HCV i poziom RNA HCV) (patrz punkt 5.1).

Jeśli jest to możliwe, leczenie dziecka należy rozpocząć po wystąpieniu pokwitaniowego skoku wysokości ciała, aby zmniejszyć ryzyko zahamowania wzrostu. Brak danych dotyczących długoterminowego wpływu na dojrzewanie płciowe.

Identyfikowalność

W celu poprawy monitorowania stosowania biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

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 $\geq 90\,000$ komórek/ mm^3 ;
- ANC $\geq 1\,500$ komórek/ 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 tym pomiary glikemii).

W badaniach klinicznych stwierdzono, że stosowanie produktu Pegasys wiązało się ze zmniejszeniem zarówno całkowitej liczby leukocytów jak i 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 osiągnęli 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 pzwz 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.

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 pzw 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 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). 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 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 pzw B, w odróżnieniu od pzw 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 zwiększeniom aktywności transaminaz towarzyszyły łagodne zmiany innych wskaźników czynności wątroby ale bez oznak dekompensacji tej czynności. W około połowie

przypadków podwyższenia aktywności transaminaz przekraczających 10 x GGN 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 wymagają przemijające wysypki skórne.

Choroby autoimmunologiczne

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

U pacjentów z pzwz C leczonych interferonem były zgłaszane przypadki zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Ten zespół jest ziarniniakową chorobą o podłożu zapalnym dotyczącą oczu, narządu słuchu, opon mózgowo-rdzeniowych 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

Podczas leczenia produktem Pegasys donoszono w rzadkich przypadkach o retinopatii, w tym o krwotokach do siatkówki, objawach „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 dorośli oraz dzieci i młodzież 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

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 przeciwretrowirusowych, 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 okołożębowe

U pacjentów otrzymujących produkt Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i okołożębowe, 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.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera alkohol benzyłowy. Alkohol benzyłowy może powodować reakcje alergiczne. Dożylne podawanie alkoholu benzyłowego noworodkom wiąże się z ryzykiem ciężkich działań niepożądanych i śmierci (tzw. „gasping syndrome”). Nie może być podawany wcześniakom i noworodkom. U niemowląt oraz dzieci do 3. roku życia może on wywołać reakcję toksyczności lub anafilaktyczną.

Duże objętości alkoholu benzyłowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna).

Ten produkt leczniczy zawiera polisorbat 80. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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 podskórną, 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 produktami leczniczymi (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 podskórną 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 dideoksyadenozyny). 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 leczenia przeciwretrowirusowego, 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

Ciąża

Nie ma lub występuje ograniczona liczba 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.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy peginterferon alfa-2a lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Ze względu na możliwe potencjalnie wystąpić reakcje niepożądane u dzieci karmionych piersią, przed rozpoczęciem leczenia należy zaprzestać karmienia piersią.

Płodność

Nie ma wystarczających danych dotyczących wpływu peginterferonu alfa-2a na płodność u kobiet. Odnotowano do tej pory wydłużenie cyklu menstruacyjnego po stosowaniu peginterferonu alfa-2a u samiec małp (patrz punkt 5.3)

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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B u dorosłych pacjentów

W badaniach klinicznych obejmujących 48 tygodni leczenia i 24 tygodnie obserwacji profil bezpieczeństwa stosowania produktu Pegasys u osób z pzw B był podobny do stwierdzanego u osób z pzw C. Z wyjątkiem gorączki, częstość występowania większości zgłaszanych reakcji niepożądanych była zauważalnie mniejsza u pacjentów z pzw B leczonych produktem Pegasys w monoterapii w porównaniu do pacjentów z pzw C leczonych produktem Pegasys w monoterapii (patrz Tabela 9). Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 88% pacjentów leczonych produktem Pegasys wobec 53% pacjentów w grupie porównawczej leczonej lamiwudyną, przy czym ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły w trakcie badań u 6% pacjentów leczonych produktem Pegasys i 4% pacjentów leczonych lamiwudyną. Zdarzenia niepożądane lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych prowadziły do wycofania leczenia u 5% pacjentów leczonych produktem Pegasys, podczas gdy mniej niż 1% pacjentów wycofało się z leczenia lamiwudyną z tych samych powodów. Częstość wycofania się z leczenia pacjentów z marskością wątroby była podobna do stwierdzanej w populacji ogólnej w każdej z leczonych grup.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u dorosłych pacjentów

Częstość i nasilenie najczęściej zgłaszanych reakcji niepożądanych w przypadku produktu Pegasys jest podobna do występujących w przypadku interferonu alfa-2a (patrz Tabela 9). Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane z produktem Pegasys 180 mikrogramów miały w większości przypadków nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie wymagały modyfikacji dawek lub przerwania terapii.

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 przegrali 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 komórek/mm³ byli leczeni przez 48 tygodni. Nieprawidłowości hematologicznych badań laboratoryjnych obserwowane podczas pierwszych 20 tygodni obejmowały niedokrwistość (26% pacjentów z poziomem hemoglobiny <10 g/dl), neutropenię (30% pacjentów z liczbą neutrofilów <750 komórek/mm³) i trombocytopenię (13% z liczbą płytek <50 000 komórek/mm³) (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 uwzględniająca działania niepożądane leku

Tabela 9 stanowi podsumowanie działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia dorosłych 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. Działania niepożądane leku opisane w badaniach klinicznych przedstawione zostały w tabeli zgodnie z częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W przypadkach zgłaszanych spontanicznie podczas badań po wprowadzeniu do obrotu, częstość występowania danego objawu jest nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych). W każdej z grup objawów o odrębnej częstości występowania, poszczególne działania niepożądane przedstawione są według malejącej rangi powikłań.

Tabela 9. Objawy niepożądane zgłaszane podczas monoterapii produktem Pegasys osób z pzwz B lub pzwz C lub w terapii skojarzonej z rybawiryną u pacjentów z pzwz C w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Układ, narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, zakażenia o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej	zapalenie płuc, zakażenie skóry	zapalenie wsierdza, zapalenie ucha zewnętrznego,		posocznica
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			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 plamica małopłytkowa	odrzucenie 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	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	depresja*, niepokój, bezsenność*	Agresja, zmiany nastroju, zaburzenia emocjonalne, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego	myśli samobójcze, omamy	samobójstwa, zaburzenia psychotyczne		stan maniakalny, zaburzenia dwubiegunkowe, myśli mordercze
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty*, zaburzenia koncentracji	Omdlenia, migrena, zaburzenia pamięci, osłabienie, 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, zapalenie nerwu wzrokowego
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy, ból uszu	utrata słuchu			
Zaburzenia serca		tachykardia, obrzęki obwodowe, kołatanie serca		zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatia, dławica, zaburzenia rytmu, migotanie przedsionków, zapalenie osierdzia, częstoskurcz nadkomorowy		
Zaburzenia naczyniowe		nagle zaczerwienienie	nadciśnienie	krwotok mózgowy, zapalenie naczyń		obwodowe niedokrwienie

Układ, narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	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		tętnicze nadciśnienie płucne ^s
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, pigmentacja języka
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	łuszczyca, pokrzywka, egzema, wysypka, wzmożone pocenie się, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty			zespół Stevens-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka, obrzęk naczynioruchowy, 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	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	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, zatrucia i powikłania związane z podaniem				przedawkowanie leku		

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

§ Oznaczenie grupy produktów zawierających interferon, patrz punkt Tętnicze nadciśnienie płucne.

Opisy wybranych działań niepożądanych

Tętnicze nadciśnienie płucne

W związku ze stosowaniem produktów zawierających interferon alfa zgłaszano przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH), w szczególności u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia PAH (takimi jak nadciśnienie wrotne, zakażenie wirusem HIV, marskość wątroby). Zdarzenia zgłaszano w różnych punktach czasowych, zazwyczaj kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia interferonem alfa.

Wyniki badań laboratoryjnych

Leczenie produktem Pegasis 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 Pegasis, zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej z rybawiryną, wymagało modyfikacji dawki lub odstawienia leku z powodu zwiększenia aktywności AlAT.

Leczenie produktem Pegasis 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 Pegasis (180 mikrogramów) z rybawiryną (1 000 lub 1 200 miligramów).

Przeciwciała przeciwinterferonowe

Do wytworzenia neutralizujących przeciwciał przeciwinterferonowych dochodziło u 1–5% chorych leczonych produktem Pegasis. Podobnie jak w przypadku innych interferonów, większą częstość występowania tego powikłania obserwowano u osób z pzwz 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 komórek/mm³ u 13% pacjentów otrzymujących produkt Pegasys w monoterapii oraz u 11% otrzymujących leczenie skojarzone z rybawiryną. Zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej 50 000 komórek/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.

Dzieci i młodzież

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

W badaniu klinicznym (YV25718) obejmującym 111 dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat) leczonych produktem Pegasys przez 48 tygodni profil bezpieczeństwa był zgodny z obserwowanym u dorosłych z pzw B oraz u dzieci i młodzieży z pzw C.

Średnie zmiany względem wartości początkowych we wzroście i masie ciała dla wskaźnika punktowego-Z dotyczącego wieku w 48 tygodniu leczenia w badaniu YV25718 wyniosły -0,07 i -0,21 (odpowiednio n=108 i n=106) u pacjentów leczonych produktem Pegasys w porównaniu do -0,01 i -0,08 (n=47 w każdym przypadku) u nieleczonych pacjentów. W 48 tygodniu leczenia produktem Pegasys obserwowano zmniejszenie percentyla wzrostu lub masy ciała o ponad 15 percentyli względem wartości uznanych za prawidłowe: u 6% pacjentów zmniejszenie to dotyczyło wzrostu, a u 13% pacjentów dotyczyło masy ciała, natomiast w grupie pacjentów nieleczonych, zmniejszenie to obserwowano u 2% pacjentów w odniesieniu do wzrostu i 9% pacjentów w odniesieniu do masy ciała. Powrót do wyjściowych wartości dla wzrostu po zakończeniu leczenia obserwowano u większości pacjentów w krótkoterminowym (81% w okresie do 2 lat) i długoterminowym badaniu obserwacyjnym (82% w okresie do 5 lat).

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

W badaniu klinicznym obejmującym 114 dzieci i młodzieży (w wieku od 5 do 17 lat) leczonych produktem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną (patrz punkt 5.1) konieczne były modyfikacje dawki u około jednej trzeciej pacjentów, najczęściej z powodu neutropenii i niedokrwistości. Zasadniczo parametry bezpieczeństwa obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych. W badaniu pediatrycznym najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów poddawanych leczeniu skojarzonemu przez maksymalnie 48 tygodni produktem Pegasys i rybawiryną były: objawy grypopodobne (91%), bóle głowy (64%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (56%), i odczyn w miejscu wstrzyknięcia (45%). Pełną listę działań niepożądanych zgłoszonych w tej badanej grupie (n=55) przedstawiono w Tabeli 10. Siedmiu pacjentów poddawanych skojarzonemu leczeniu produktem Pegasys i rybawiryną przez 48 tygodni przerwał terapię ze względów bezpieczeństwa (depresja, nieprawidłowe wyniki oceny psychiatrycznej, przemijająca ślepotą, wysięki do siatkówki, hiperglikemia, cukrzyca typu 1 i niedokrwistość). Większość działań niepożądanych zgłoszonych w trakcie badania miało nasilenie łagodne lub umiarkowane. Ciężkie działania niepożądane opisano u 2 pacjentów w grupie poddawanej leczeniu skojarzonemu produktem Pegasys i rybawiryną (hiperglikemia i cholecysektomia).

U dzieci i młodzieży obserwowano zahamowanie wzrostu (patrz punkt 4.4). U dzieci i młodzieży przyjmujących Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną po 48 tygodniach leczenia występowało opóźnienie przyrostu masy ciała i wzrostu względem wartości wyjściowych. Percentyle masy ciała odpowiednie do wieku i wzrostu odpowiednie do wieku populacji normatywnej ulegały zmniejszeniu podczas leczenia. Po upływie 2-letniego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u większości pacjentów nastąpił powrót do wyjściowych normatywnych percentyli przyrostu masy ciała i wzrostu (średni percentyl dla masy ciała wynosił 64% na początku leczenia i 60% po upływie 2 lat od zakończenia leczenia; średni percentyl dla wzrostu wynosił 54% na początku leczenia i 56% po upływie 2 lat od zakończenia leczenia). Po zakończeniu leczenia, u 43% pacjentów wystąpiło zmniejszenie percentyla masy ciała o przynajmniej 15 percentyli, a u 25% (13 z 53) pacjentów wystąpiło zmniejszenie percentyla wzrostu o przynajmniej 15 percentyli względem wartości normatywnych. Po upływie 2 lat od zakończenia leczenia, u 16% (6 z 38) pacjentów wciąż obserwowano zmniejszenie percentyla masy ciała o przynajmniej 15 percentyli, a u 11% (4 z 38) pacjentów wciąż obserwowano zmniejszenie percentyla wzrostu o przynajmniej 15 percentyli.

Pięćdziesiąt pięć % (21 z 38) pacjentów, którzy ukończyli badanie włączono do długoterminowej obserwacji, trwającej do 6 lat po zakończeniu terapii. Wykazano, że powrót do wyjściowych wartości dla wzrostu w okresie 2 lat od zakończenia badania został utrzymany do 6 lat po zakończeniu leczenia. Wśród kilku pacjentów, których wzrost 2 lata po zakończeniu terapii znajdował się więcej niż 15 percentyli poniżej wartości wyjściowych obserwowano powrót do wyjściowych wartości wzrostu w percentylach w ciągu 6 lat od zakończenia leczenia lub zidentyfikowano inne, niezwiązane z leczeniem czynniki zaburzające wzrost. Dostępne dane nie są wystarczające do wyciągnięcia wniosku, że zahamowanie wzrostu związane ze stosowaniem produktu Pegasys jest zawsze odwracalne.

Tabela 10. Działania niepożądane zgłaszane podczas leczenia produktem Pegasys i rybawiryną dzieci i młodzieży zakażonych wirusem HCV w badaniu NV17424

Układ, Narząd	Bardzo często	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		mononukleozą zakaźną paciorekocowe zapalenie gardła, grypa, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, kandydoza, zapalenie żołądka i jelit, ropień zęba, jęczmień, infekcja układu moczowego, zapalenie nosa i gardła
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszone łaknienie	hiperglikemia, cukrzyca typu 1
Zaburzenia psychiczne	bezsenność	depresja, niepokój, omamy, zaburzenia behawioralne, agresja, złość, deficyt uwagi z nadpobudliwością ruchową
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy, zaburzenia uwagi, migrena
Zaburzenia oka		przemijająca utrata wzroku, wysięk w siatkówce, zaburzenia wzroku, podrażnienie oczu, ból oczu, świąd oczu,
Zaburzenia ucha i błędnika		ból ucha
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszności, krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	zaburzenia żołądka i jelit	ból nadbrzusza, zapalenie jamy ustnej, nudności, aftowe zapalenie jamy ustnej, zaburzenia w obrębie jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, świąd, łysienie	opuchnięta twarz, wysypka polekowa,
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśniowo-szkieletowe	ból pleców, ból kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		dysuria, nietrzymanie moczu, zaburzenia układu moczowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		wydzielina z pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	objawy grypopodobne, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, rozdrażnienie, zmęczenie,	gorączka, krwaki w miejscu wkłucia do naczynia krwionośnego, ból
Badania diagnostyczne		zaburzenia psychiczne
Procedury medyczne i chirurgiczne		ekstrakcja zęba, cholecysektomia,
Uwarunkowania społeczne		kłopoty z nauką

Wyniki badań laboratoryjnych

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, liczby granulocytów obojętnochłonnych, liczby płytek krwi lub zwiększenie aktywności ALAT może wymagać zmniejszenia dawki lub ostatecznego przerwania leczenia (patrz punkt 4.2). Większość nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych odnotowanych w trakcie badania klinicznego powróciło do poziomu wyjściowego wkrótce po przerwaniu leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

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 1 260 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: immunostymulanty, interferony, kod ATC: L03AB11

Mechanizm działania

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.

Efekty farmakodynamiczne

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.

Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Przewidywalność odpowiedzi

Meta-analiza przeprowadzona na poziomie pacjenta obejmująca 9 badań klinicznych z produktem Pegasys (n=1 423) z udziałem pacjentów z pzwz B i obecnością antygenu HBeAg oraz bez obecności HBeAg wykazała, że wartości HBsAg i DNA HBV w 12. tygodniu leczenia pozwalają przewidzieć końcowy wynik leczenia w 24. tygodniu po leczeniu określonych genotypów. Charakterystykę roboczą tych biomarkerów przedstawiono w Tabeli 11. Nie można zidentyfikować żadnego pojedynczego biomarkera o określonym punkcie odcięcia w celu optymalizacji całej charakterystyki roboczej (ujemna wartość predykcyjna [NPV], czułość, swoistość) i charakterystyki praktycznej (prostota, wygoda). Rozważenie wczesnego zakończenia leczenia należy oceniać w kontekście konkretnej sytuacji klinicznej.

W przypadku pacjentów z obecnością antygenu HBeAg zakażonych genotypem B i C HBV, miano HBsAg > 20 000 j.m./ml lub DNA HBV > 8 log₁₀ j.m./ml w 12. tygodniu po rozpoczęciu leczenia wiąże się z dużym prawdopodobieństwem niepowodzenia w uzyskaniu serokonwersji HBeAg i HBV-DNA < 2 000 j.m./ml w 24. tygodniu po zakończeniu leczenia (NPV > 90%). W przypadku genotypu A i D HBV wielkość podgrup była niewystarczająca do przeprowadzenia analizy.

W przypadku pacjentów bez obecności antygenu HBeAg zakażonych genotypem D HBV, miano HBsAg > 20 000 j.m./ml lub DNA HBV > 6,5 log₁₀ j.m./ml w 12. tygodniu po rozpoczęciu leczenia wiąże się z dużym prawdopodobieństwem niepowodzenia w uzyskaniu HBV-DNA < 2 000 j.m./ml i normalizacji ALAT w 24. tygodniu po leczeniu. Wielkość podgrupy z genotypem A HBV była niewystarczająca do przeprowadzenia analizy. Nie można zidentyfikować biomarkera o akceptowalnym wyniku dla pacjentów z genotypem B lub C HBV bez obecności antygenu HBeAg.

W trakcie leczenia mogą być rozważane inne opublikowane biomarkery mające wartość predykcyjną dla końcowego wyniku leczenia produktem Pegasys.

Tabela 11. Działanie poszczególnych biomarkerów w 12. tygodniu leczenia u pacjentów z pzwz B z obecnością antygenu HBeAg i bez obecności antygenu HBeAg w zależności od genotypu

Genotyp	Punkt odcięcia (j.m./ml)	NPV	Czułość	Swoistość
Z obecnością HBeAg^(a)				
B	HBsAg > 20 000	0,93	0,96	0,23
	DNA HBV > 8 log ₁₀	0,90	0,94	0,26
C	HBsAg > 20 000	0,96	0,97	0,22
	DNA HBV > 8 log ₁₀	0,98	0,98	0,19
Bez obecności HBeAg^(a)				
D	HBsAg > 20 000	0,91	0,94	0,16
	DNA HBV > 6,5 log ₁₀	1,00	1,00	0,11

NPV= ujemna wartość predykcyjna; czułość = % wszystkich pacjentów z odpowiedzią na leczenie niespełniających kryteriów przerwania leczenia; swoistość = % wszystkich pacjentów bez odpowiedzi na leczenie spełniających kryteria przerwania leczenia.

(a) Odpowiedź na leczenie u pacjentów z obecnością antygenu HBeAg definiowano jako serokonwersję HBeAg (definiowaną jako utratę HBeAg i obecność przeciwciał anti-HBe) + DNA HBV < 2 000 j.m./ml 6 miesięcy po leczeniu, a odpowiedź na leczenie u pacjentów bez obecności antygenu HBeAg definiowano jako DNA HBV < 2 000 j.m./ml + normalizacja ALAT 6 miesięcy po leczeniu.

Do wszystkich badań klinicznych kwalifikowano pacjentów z pzwz 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 12. 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 1 351 (21%) występowało zaawansowane włóknienie lub marskość, u 85 ze 1 351 (6%) – marskość. Nie wykazano różnic w odpowiedzi pomiędzy tą grupą a pacjentami bez zaawansowanego włóknienia lub marskości.

Tabela 12. Odpowiedź serologiczna, wirusologiczna i biochemiczna u chorych na przewlekłe 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 dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych

Do wszystkich badań klinicznych włączano chorych na pzwz 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 21). 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 13, 14, 15 i 21. 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 13. Odpowiedź wirusologiczna u pacjentów chorych na pzwz C

	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 1 000/1 200 mg (N=436) 48 tyg.	Pegasys 180 μ g i rybawiryna 1 000/1 200 mg (N=453) 48 tyg.	Interferon alfa-2b 3 mln j.m. i rybawiryna 1 000/1 200 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 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 14 i 15. 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, 14 i 15).

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 14. Trwała odpowiedź wirusologiczna z uwzględnieniem genotypu i początkowej wiremii po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów chorych na pwzw C

	Badanie NV15942				Badanie NV15801	
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1 000/1 200 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1 000/1 200 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1 000/1 200 mg 48 tygodni	Interferon alfa-2b 3 mln j.m. i rybawiryna 1 000/1 200 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 1 000/1 200 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 1 000/1 200 mg, 48 tygodni vs. Pegasys 180 µg i rybawiryna 1 000/1 200 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 15).

Tabela 15. Trwała odpowiedź wirusologiczna z uwzględnieniem szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w 4. tygodniu u pacjentów zakażonych genotypem 1 i 4 chorych na pwzw C po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną

	Badanie NV15942		Badanie ML 17131
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1 000/1 200 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1 000/1 200 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1 000/1 200 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 16).

Tabela 16. Nawroty na koniec okresu leczenia u pacjentów, którzy uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną

	Badanie NV15942		Badanie NV15801
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1 000/1 200 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1 000/1 200 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1 000/1 200 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 17).

W badaniu NV17317 u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 wirusa, wszyscy pacjenci otrzymywali Pegasys 180 µg podskórnie 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 17).

Tabela 17. Trwała odpowiedź wirusologiczna ogólnie i z uwzględnieniem szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w tygodniu 4 u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 chorych na pwz C 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. 1 000/1 200 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 18).

Tabela 18. 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 = ≤ 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 dorosłych 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 (1 000 lub 1 200 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 19.

Tabela 19. 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.

Badanie MV17150			
	Pegasys 360/180 lub 180 µg i rybawiryna 1 000/1 200 mg 72 lub 48 tygodni (N = 942) Pacjenci z VR w 12^a tyg (N = 876)	Pegasys 360/180 lub 180 µg i rybawiryna 1 000/1 200 mg 72 tygodnie (N = 473) SVR u pacjentów z VR w 12^b tyg (N = 100)	Pegasys 360/180 lub 180 µg i rybawiryna 1 000/1 200 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)
Status marskości wątroby			
Marskość wątroby	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Brak marskości 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 pzwz C i zawansowanym włóknieniem lub marskością, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie interferonem alfa lub pegylovanym interferonem alfa w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną byli leczeni produktem Pegasys 180 µg i rybawiryną w dawce 1 000/1 200 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 20.

Tabela 20. Trwała odpowiedź wirusologiczna w badaniu HALT –C w zależności od poprzedniego leczenia w populacji z brakiem odpowiedzi.

Poprzednie leczenie	Pegasys 180 µg i Rybawiryna 1 000/1 200 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 21 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 21. 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			
Niska wiremia	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)
Wysoka wiremia	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
Genotyp 2/3			
Niska wiremia	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
Wysoka wiremia	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
	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 zapalenia wątroby typu C o genotypie 1 i zakażeniem HIV porównano leczenie produktem Pegasys 180 µg na tydzień z rybawiryną w dawce 800 mg lub 1 000 mg (< 75 kg)/1 200 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 zapalenia wątroby typu C z prawidłową aktywnością ALAT

W badaniu NR 16071 pacjenci zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu 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.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Badanie YV25718 zostało przeprowadzone z udziałem wcześniej nieleczonych dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 17 lat (51% < 12 lat) z pzwz B z obecnością HBeAg i aktywnością AlAT > GGN, ale < 10 x GGN w dwóch próbkach krwi pobranych w odstępach ≥ 14 dni w czasie 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki leku badanego. Pacjenci z marskością nie byli włączani do tego badania. Łącznie 151 pacjentów bez zaawansowanego włóknienia zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 odpowiednio do grupy otrzymującej produkt Pegasys (grupa A, n=101) lub nieleczonej grupy kontrolnej (grupa B, n=50). Pacjenci z zaawansowanym włóknieniem zostali przypisani do leczenia produktem Pegasys (grupa C, n=10). Pacjenci z grup A i C (n=111) otrzymywali leczenie produktem Pegasys raz w tygodniu przez 48 tygodni, zgodnie z przydziałem do odpowiednich kategorii powierzchni ciała, natomiast pacjenci z grupy B pozostawali pod obserwacją przez 48 tygodni (główny okres obserwacji). Po tygodniu 48. głównego okresu obserwacji pacjenci z grupy B mieli możliwość rozpoczęcia leczenia produktem Pegasys. Wszyscy pacjenci pozostawali pod obserwacją przez 24 tygodnie po zakończeniu leczenia (grupy A i C) lub po zakończeniu głównego okresu obserwacji (grupa B). Po wizycie kontrolnej w tygodniu 24. pacjenci z grup A, B i C rozpoczęli okres długotrwałej obserwacji (trwający przez 5 lat od zakończenia leczenia). W Tabeli 22 przedstawiono wskaźniki odpowiedzi w grupach A i B na zakończenie 24-tygodniowego okresu obserwacji. Odpowiedzi na leczenie produktem Pegasys dotyczące skuteczności w grupie C były zgodne z odpowiedziami obserwowanymi w grupie A. U dzieci i młodzieży nie ustalono skuteczności stosowania w genotypach HBV innych niż genotypy A-D.

Tabela 22. Odpowiedzi serologiczne, wirusologiczne i biochemiczne u dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B

	Grupa A (leczenie produktem Pegasys) (n=101)	Grupa B** Pacjenci nieleczeni (n=50)	Iloraz szans (95% CI)	Wartość p
Serokonwersja HBeAg	25,7%	6,0%	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 ¹
DNA HBV < 20 000 j.m./ml*	33,7%	4,0%	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 ²
DNA HBV < 2 000 j.m./ml	28,7%	2,0%	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 ²
Normalizacja AlAT	51,5%	12,0%	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 ²
Serokonwersja HBsAg	7,9%	0,0%	-	0,0528 ²
Utrata HBsAg	8,9%	0,0%	-	0,0300 ²

* Podobny do punktu końcowego HBV DNA < 10⁵ kopii/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (j.m./ml) = HBV-DNA (kopii/ml) / 5,26

** Pacjenci, włączeni do leczenia produktem Pegasys po głównym okresie obserwacji i przed tygodniem 24 obserwacji byli traktowani jako osoby bez odpowiedzi na leczenie.

¹ Test Cochran-Mantel-Haenszela, stratyfikacja wg genotypu (A w por. z grupami innymi niż A) i początkowych wartości AlAT (< 5 x GGN i $\geq$ 5 x GGN)

² Test dokładny Fishera

Wskaźnik odpowiedzi dla serokonwersji HBeAg był mniejszy u pacjentów z genotypem D HBV, także u pacjentów bez zwiększenia lub z minimalnym zwiększeniem aktywności AlAT podczas przystąpienia do badania (patrz Tabela 23).

Tabela 23. Wskaźniki serokonwersji HBeAg (%) wg genotypu HBV i początkowej aktywności AlAT

	Grupa A (Leczenie produktem Pegasys) (n=101)	Grupa B** Pacjenci nieleczeni (n=50)	Iloraz szans (95% CI)
HBV genotyp A	3/9 (33,3%)	1/3 (33,3%)	1,0 (0,04;78,4)
B	7/21 (33,3%)	0/6 (0,0%)	-
C	13/34 (38,2%)	1/23 (4,3%)	13,62 (1,7; 604,5)
D*	3/31 (9,7%)	1/18 (5,6%)	1,8 (0,1; 101,2)
Inne	0/6 (0,0%)	0/0	-
AlAT <1xGGN	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
>=1xGGN - <1,5xGGN	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
>=1,5xGGN - <2xGGN	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
>=2xGGN - <5xGGN	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1; 383,0)
>=5xGGN - <10xGGN	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06; 20,7)
>=10xGGN	0/2 (0,0%)	0/0	-

* W podgrupie pacjentów z genotypem D występował większy odsetek pacjentów z początkową aktywnością AlAT < 1,5x GGN (13/31) w porównaniu z grupami o innych genotypach (16/70).

** Pacjenci, którzy zmienili leczenie na produkt Pegasys po głównym okresie obserwacji i przed tygodniem 24. byli traktowani jako osoby bez odpowiedzi na leczenie.

Analizy eksploracyjne oparte na ograniczonych danych wykazują, że u dzieci i młodzieży z większym spadkiem HBV-DNA w tygodniu 12. występowało większe prawdopodobieństwo uzyskania serokonwersji HBeAg po 24 tygodniach obserwacji (Tabela 24).

Tabela 24. Wskaźniki serokonwersji HBeAg (%) w zależności od spadku HBV-DNA od wartości początkowych do 12. tygodnia leczenia produktem Pegasys u dzieci i młodzieży

	Wskaźniki serokonwersji HBeAg	W zależności od spadku HBV-DNA (j.m./ml) od wartości początkowych do tygodnia 12.		
		spadek o <1 log ₁₀	Spadek o 1 - <2 log ₁₀	Spadek o ≥2 log ₁₀
Wszystkie genotypy (N=101)				
Pacjenci z odpowiedzią	26/101 (25,7 %)	6/44 (13,6 %)	5/24 (20,8 %)	15/30 (50,0 %)
Genotyp-A (N=9)				
Pacjenci z odpowiedzią	3/9 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	2/2 (100,0 %)	1/1 (100,0 %)
Genotyp-B (N=21)				
Pacjenci z odpowiedzią	7/21 (33,3 %)	1/6 (16,7 %)	1/5 (20,0 %)	5/10 (50,0 %)
Genotyp-C (N=34)				
Pacjenci z odpowiedzią	13/34 (38,2 %)	3/10 (30,0 %)	2/12 (16,7 %)	8/12 (66,7 %)
Genotyp-D (N=31)				
Pacjenci z odpowiedzią	3/31 (9,7 %)	2/20 (10,0 %)	0/5 (0,0 %)	1/5 (20,0 %)

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

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 poddano terapii produktem Pegasys w dawce 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.

W badaniu NV17424 (PEDS-C) wcześniej nieleczone dzieci i młodzież w wieku od 5 do 17 lat (55% w wieku <12 lat) ze skompensowanym pzwz C i z wykrywanym HCV RNA, leczono produktem Pegasys w dawce 180 µg x pc./1,73 m² raz na tydzień przez 48 tygodni w skojarzeniu z rybawiryną lub bez, w dawce 15 mg/kg mc./dobę. Wszyscy pacjenci byli poddawani obserwacji przez 24 tygodnie po zakończeniu leczenia. Ogółem 55 pacjentów zostało poddanych początkowemu leczeniu skojarzonemu produktem Pegasys i rybawiryną; w tej grupie 51% stanowiły dziewczęta, 82% stanowiły dzieci rasy kaukaskiej, a 82% pacjentów było zakażonych wirusem HCV o genotypie 1. Wyniki badania dotyczące skuteczności dla tych pacjentów zestawiono w Tabeli 25.

Tabela 25. Trwała odpowiedź wirusologiczna w badaniu NV17424

	Pegasys 180 µg x pc./1,73 m² + Rybawiryna 15 mg/kg (N=55)*
Wszystkie genotypy wirusa HCV**	29 (53%)
Wirus HCV o genotypie 1	21/45 (47%)
Wirus HCV o genotypie 2 i 3	8/10 (80%)

*Wyniki wskazują na niewykrywalne HCV RNA określone jako stężenie HCV RNA poniżej 50 j.m./ml w 24 tygodnie po zakończeniu leczenia, oznaczone przy użyciu testu AMPLICOR HCV v2.

**Planowany okres leczenia wynosił 48 tygodni, bez względu na genotyp.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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.

Dystrybucja

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.

Metabolizm

Nie opisano w pełni metabolizmu produktu Pegasys, niemniej badania na szczurach wskazują, że głównym narządem eliminującym znakowany radioaktywnie produkt są nerki.

Wydalanie

U ludzi klirens peginterferonu alfa-2a jest około 100 razy wolniejszy w porównaniu z klirensem 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.

Farmakokinetyka liniowa/nieliniowa

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 pzw B lub pzw 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

W badaniu klinicznym oceniano 50 pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i umiarkowanym (klirens kreatyniny 30 do 50 ml/min) lub ciężkim (klirens kreatyniny poniżej 30 mL/min) zaburzeniem czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end stage renal disease, ESRD) wymagających przewlekłe hemodializ (HD). Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek otrzymujący Pegasys 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu wykazywali podobną ekspozycję na peginterferon alfa-2a w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek otrzymujący Pegasys 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu wykazywali 60% wyższą ekspozycję na peginterferon alfa-2a niż pacjenci z prawidłową czynnością nerek, zatem zredukowana dawka Pegasys 135 mikrogramów jeden raz w tygodniu jest rekomendowana u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. U 13 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających przewlekłe hemodializ, podawanie leku Pegasys 135 mikrogramów jeden raz w tygodniu skutkowało 34% niższą ekspozycją na peginterferon alfa-2a niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednakże, kilka niezależnych badań wykazało, że dawka 135 mikrogramów była bezpieczna, skuteczna i dobrze tolerowana u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

Płeć

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

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne produktu Pegasys scharakteryzowano u dzieci i młodzieży z pzw B (YV25718), a także u dzieci i młodzieży z pzw C (NR16141), posługując się farmakokinetyką populacyjną. W obu badaniach występował liniowy związek między pozornym klirensem i pozorną objętością dystrybucji produktu Pegasys a wielkością ciała, tj. powierzchnią ciała (NR16141) lub masą ciała (YV25718).

Łącznie 31 dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 17 lat z pzw B z badania YV25718 uczestniczyło w dodatkowym badaniu farmakokinetycznym i otrzymywało Pegasys według schematu dawkowania ustalonego na podstawie powierzchni ciała. Na podstawie modelu farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że średnia ekspozycja (AUC) w okresie dawkowania w każdej kategorii ze względu na

powierzchnię ciała była porównywalna ze średnią ekspozycją obserwowaną u pacjentów dorosłych otrzymujących dawkę 180 mikrogramów.

Z badania numer NR16141 14 dzieci w wieku od 2 do 8 lat z WZW typu C otrzymywało Pegasys w monoterapii w dawce: 180 µg x pc./1,73 m². Profil farmakokinetyczny utworzony na podstawie badania wskazuje na linearną zależność wielkości powierzchni ciała i potencjalnego klirensu produktu w badanej grupie wiekowej. Im mniejsza powierzchnia ciała dziecka tym mniejszy jest klirens produktu i tym samym większa ekspozycja. Przewiduje się, że średnia ekspozycja (AUC) podczas przerwy w dawkowaniu będzie od 25% do 70% większa niż obserwowana u dorosłych otrzymujących stałą dawkę 180 mikrogramów.

Osoby w podeszłym wieku

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 (1 663 w porównaniu do 1 295 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 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 znaczącą 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
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

4 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 leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

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**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2002

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 czerwca 2007

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pegasys, 90 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Pegasys, 135 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Pegasys, 180 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pegasys, 90 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Każda ampułkostrzykawka zawiera 90 mikrogramów peginterferonu alfa-2a* w 0,5 ml roztworu.

Pegasys, 135 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

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

Pegasys, 180 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

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 leczniczego 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.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda ampułkostrzykawka 0,5 ml zawiera 5 mg alkoholu benzylowego.

Każda ampułkostrzykawka 0,5 ml zawiera 0,025 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (do wstrzykiwań).

Roztwór jest klarowny i bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Czerwienica prawdziwa

Produkt Pegasys jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych w leczeniu czerwienicy prawdziwej.

Nadpłytkowość samoistna

Produkt Pegasys jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych w leczeniu nadpłytkowości samoistnej.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Dorośli pacjenci

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

Dzieci i młodzież w wieku 3 lata i starszych

Produkt Pegasys jest wskazany w leczeniu pwzw B z obecnością antygenu otoczki wirusa zapalenia wątroby typu B (HBe-Ag) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lata i starszych, bez marskości wątroby, z dowodami replikacji wirusowej oraz utrzymującym się zwiększeniem aktywności AlAT w surowicy. W zakresie decyzji o rozpoczęciu leczenia u dzieci i młodzieży - patrz punkt 4.2, 4.4 i 5.1.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Dorośli pacjenci

Pegasys jest wskazany w połączeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pwzw C) u pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Dane dotyczące skuteczności leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C dla różnych genotypów HCV, patrz punkt 4.2 i 5.1.

Dzieci i młodzież w wieku lat 5 i powyżej

Produkt Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną wskazany jest w leczeniu dzieci w wieku 5 lat i starszych oraz młodzieży, chorych na pwzw C, wcześniej nieleczonych, i ze stwierdzonym HCV RNA.

Podjmując decyzję o wdrożeniu leczenia skojarzonego u dzieci należy brać pod uwagę, że leczenie to może powodować zahamowanie wzrostu. Nie ma pewności, czy jest to proces odwracalny. Decyzję o rozpoczęciu leczenia należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

W czasie leczenia skojarzonego należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktów leczniczych, używanych w połączeniu z produktem Pegasys.

Monoterapia w leczeniu zapalenia wątroby typu C, powinna być brana pod uwagę wyłącznie w przypadku przeciwwskazań do zastosowania innych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Czerwienica prawdziwa i nadpłytkowość samoistna – dorośli pacjenci

Dawkę należy zwiększać indywidualnie, zaczynając od zalecanej dawki początkowej 45 mikrogramów raz w tygodniu podskórnie. Dawkę należy stopniowo zwiększać o 45 mikrogramów co miesiąc aż do osiągnięcia stabilizacji parametrów hematologicznych. Dawkę można dostosowywać i (lub) wydłużać odstęp między podaniami, stosownie do potrzeb pacjenta.

W przypadku czerwienicy prawdziwej stabilizację parametrów hematologicznych definiuje się jako hematokryt (HCT) <45% bez flebotomii oraz liczbę płytek krwi $\leq 400 \times 10^9/l$ i leukocytów $< 10 \times 10^9/l$.

W przypadku nadpłytkowości samoistnej stabilizację parametrów hematologicznych definiuje się jako liczbę płytek krwi $\leq 400 \times 10^9/l$ i leukocytów $< 10 \times 10^9/l$.

Maksymalna zalecana dawka pojedyncza wynosi 180 mikrogramów wstrzykiwanych podskórnice raz w tygodniu.

Jeśli podczas leczenia wystąpią działania niepożądane, należy zmniejszyć podawaną dawkę lub tymczasowo przerwać leczenie do czasu ustąpienia działań niepożądanych; następnie leczenie należy ponownie rozpocząć od dawki mniejszej niż dawka, która spowodowała działania niepożądane (patrz punkt 4.4).

W przypadku zaobserwowania zwiększenia parametrów hematologicznych (HCT, płytki krwi, leukocyty) dawkę i (lub) odstępy między dawkami należy dostosować indywidualnie.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B – dorośli pacjenci

W pwzw B zarówno z obecnością antygeny HBeAg jak i bez zaleca się stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu przez 48 tygodni. Informacje o wartościach predykcyjnych dla odpowiedzi w trakcie leczenia, patrz punkt 5.1.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C – dorośli pacjenci

Leczenie dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych

Zalecane jest stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów, podawanej jeden raz w tygodniu 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 – terapia dwulekowa produktem Pegasys i rybawiryną

Czas leczenia skojarzonego z rybawiryną w pwzw 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. Ogólny czas trwania leczenia wynoszący 16 tygodni może być związany 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 (ang. sustained virological response, SVR) (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 1 000/1 200 mg na dobę.

Tabela 1. Zalecane dawkowanie w terapii skojarzonej u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C

Genotyp	Dawka produktu Pegasys	Dawka rybawiryny	Czas terapii
Genotyp 1 z niską wiremią i RVR*	180 mikrogramów	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	24 tygodnie lub 48 tygodni
Genotyp 1 z wysoką wiremią i RVR*	180 mikrogramów	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	48 tygodni
Genotyp 4 z RVR*	180 mikrogramów	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	24 tygodnie lub 48 tygodni
Genotyp 1 lub 4 bez RVR*	180 mikrogramów	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	48 tygodni
Genotyp 2 lub 3 bez RVR**	180 mikrogramów	800 mg	24 tygodnie
Genotyp 2 lub 3 z niską wiremią (LVL) z RVR**	180 mikrogramów	800 mg ^(a)	16 tygodni ^(a) lub 24 tygodnie
Genotyp 2 lub 3 z wysoką wiremią (HVL) 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. 1 000/1 200 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.

Dorośli pacjenci uprzednio leczeni

Zalecaną dawką produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 mikrogramów podawane jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Dla pacjentów < 75 kg i ≥ 75 kg, dawki rybawiryny powinny wynosić, niezależnie od genotypu, odpowiednio 1 000 mg na dobę i 1 200 mg na dobę.

Pacjenci, u których wykryto wirusa w 12. tygodniu terapii 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).

Dorośli pacjenci ze współistniejącym zakażeniem 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 1 000 mg na dobę i 1 200 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.

Czas trwania leczenia, gdy produkt Pegasys stosowany jest w połączeniu z innymi produktami leczniczymi

Należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktów leczniczych, używanych w połączeniu z produktem Pegasys.

Przewidywanie odpowiedzi na leczenie i jej braku – terapia dwulekowa produktem Pegasys i rybawiryną - u pacjentów wcześniej nieleczonych

Wczesna odpowiedź wirusologiczna po 12. tygodniu leczenia, definiowana jako spadek wiremii 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 14).

Tabela 2. Wartość prognostyczna odpowiedzi wirusologicznej po 12. tygodniu w przypadku stosowania zalecanego schematu dawkowania produktu Pegasys w leczeniu skojarzonym dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C

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 w terapii dwulekowej produktem Pegasys i rybawiryną - 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 u dorosłych pacjentów

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 u dorosłych pacjentów. 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)

U dorosłych pacjentów redukcja dawki leku jest zalecana w przypadku bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) od wartości 500 do <750 komórek/mm³. U chorych z ANC <500 komórek/mm³ należy przerwać leczenie produktem Pegasys do czasu, gdy wartość ANC osiągnie $>1\ 000$ komórek/mm³. Leczenie można wówczas wznowić w początkowej dawce 90 mikrogramów i monitorować liczbę neutrofilów.

Redukcja dawki do 90 mikrogramów zalecana jest także w przypadku, gdy liczba płytek krwi wynosi od 25 000 do 50 000 komórek/mm³. W przypadku zmniejszenia tej liczby do wartości $<25\ 000$ komórek/mm³ zalecane jest zakończenie leczenia.

W razie wystąpienia niedokrwistości w trakcie terapii u dorosłych pacjentów 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 u dorosłych pacjentów (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)			500 do <750 komórek/mm ³	< 500 komórek/mm ³	
Liczba płytek krwi			25 000 do < 50 000 komórek/mm ³		< 25 000 komórek/mm ³
Stężenie Hb - bez choroby układu sercowo-naczyniowego	< 10 g/dl i ≥ 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 pzwz C często występują wahania nieprawidłowych wartości wyników badań czynności wątroby. W trakcie stosowania produktu Pegasys obserwowano zwiększenie aktywności ALAT powyżej wartości początkowych, także u chorych, u których uzyskiwano odpowiedź wirusologiczną.

W badaniach klinicznych nad pzwz C z udziałem dorosłych pacjentów u 8 spośród 451 pacjentów leczonych terapią skojarzoną obserwowano izolowane zwiększenie aktywności ALAT ($\geq 10 \times$ górna granica normy [GGN] 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 dochodzi do wzrostów aktywności ALAT lub jeżeli oprócz wzrostów aktywności ALAT występuje także zwiększenie stężenia bilirubiny lub objawy niewyrównanej niewydolności wątroby, leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z pzwz B nierzadko stwierdza się przejściowe zwiększenia aktywności ALAT, czasem przekraczającego $10 \times$ GGN, co może być odzwierciedleniem klirensu immunologicznego. Leczenia nie należy na ogół rozpoczynać, jeżeli aktywność ALAT przekracza $10 \times$ GGN. 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).

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B i C – dzieci i młodzież

Pegasys jest przeciwwskazany do stosowania u noworodków i małych dzieci w wieku do 3 lat ze względu na zawartość alkoholu benzylowego jako substancji pomocniczej (patrz punkty 4.3 i 4.4). U pacjentów, u których leczenie będzie rozpoczynane przed ukończeniem 18. roku życia należy utrzymać dawkowanie pediatryczne do końca terapii.

Dawkowanie produktu Pegasys u dzieci i młodzieży zależy od powierzchni ciała (pc.). Do obliczenia powierzchni ciała (pc.) zaleca się używanie wzoru Mostellera:

$$\text{Powierzchnia ciała (m}^2\text{)} = \sqrt{\left(\frac{\text{Wzrost (cm)} \times \text{Masa ciała (kg)}}{3600}\right)}$$

Zalecany czas trwania leczenia wynosi 48 tygodni u pacjentów z pzw B.

Przed rozpoczęciem terapii u pacjentów z pzw B należy mieć udokumentowaną trwale podwyższoną aktywność ALAT w surowicy. Wskaźnik odpowiedzi był mniejszy u pacjentów bez zwiększenia lub z minimalnym zwiększeniem aktywności ALAT podczas przystąpienia do badania (patrz punkt 5.1).

Czas trwania leczenia produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u dzieci i młodzieży z pzw C zależy od genotypu wirusa. Pacjenci zakażeni genotypem 2 lub 3 powinni przyjmować produkt przez 24 tygodnie, natomiast pacjenci zakażeni innymi genotypami powinni być leczeni przez 48 tygodni. U pacjentów, u których po 24 tygodniach HCV RNA jest wciąż wykrywalny należy leczenie przerwać, ponieważ osiągnięcie u nich trwałej odpowiedzi wirusologicznej w wyniku dalszego leczenia jest mało prawdopodobne.

U dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 17 lat z pzw B i powierzchnią ciała większą niż 0,54 m² oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 17 lat z pzw C i powierzchnią ciała większą niż 0,71 m² zalecane dawki produktu Pegasys podano w Tabeli 4.

Tabela 4. Zalecenia dotyczące dawkowania produktu Pegasys u dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C

Zakres powierzchni ciała (m ²)		Dawka tygodniowa (mikrogramy)
pzw C	pzw B	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
0,75-1,08		90
1,09-1,51		135
>1,51		180

U dzieci i młodzieży, w zależności od toksyczności, można dokonać modyfikacji dawki o maksymalnie trzy poziomy, zanim zostanie rozważone przerwanie podawania lub ostateczne odstawienie produktu leczniczego (patrz Tabela 5).

Tabela 5. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki produktu Pegasys u dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C

Dawka początkowa (mikrogramy)	Redukcja o 1 poziom (mikrogramy)	Redukcja o 2 poziomy (mikrogramy)	Redukcja o 3 poziomy (mikrogramy)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki produktu Pegasys z powodu toksyczności u dzieci i młodzieży z pzw B i pzw C zostały przedstawione w Tabeli 6.

Tabela 6. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania produktu Pegasys z powodu toksyczności u dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C

Toksyczność	Modyfikacja dawki produktu Pegasys
Neutropenia	od 500 do <750 komórek/mm ³ : natychmiastowa redukcja dawkowania o 1 poziom. 250 do 500 komórek/mm ³ : przerwać dawkowanie produktu do uzyskania wyniku $\geq 1\,000$ komórek/mm ³ , następnie wznowić leczenie z redukcją dawki o 2 poziomy i monitorować. <250 komórek/mm ³ (lub gorączka neutropeniczna): zakończyć leczenie.
Małopłytkowość	Płytki krwi od 25 000 do <50 000 komórek/mm ³ : redukcja o 2 poziomy. Płytki krwi <25 000 komórek/mm ³ : zakończyć leczenie.
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)	W przypadku utrzymującego się lub narastającego zwiększenia aktywności ≥ 5 , ale <10 x GGN, zmniejszyć dawkę o 1 poziom i kontrolować raz na tydzień aktywność AlAT, aby upewnić się, że jest ona stabilna lub ulega zmniejszeniu. W przypadku utrzymującej się aktywności AlAT ≥ 10 x GGN, zakończyć leczenie.

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki u dzieci i młodzieży – terapia dwulekowa produktem Pegasys i rybawiryną

U dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 17 lat, chorujących na pzwz C, zalecana dawka rybawiryny szacowana jest w oparciu o masę ciała, z dawką celowaną na poziomie 15 mg na kilogram masy ciała na dzień, podawaną w dwóch porcjach. Dla dzieci i młodzieży o masie ciała na poziomie 23 kg lub powyżej, schemat dawkowania tabletek z 200 mg rybawiryny przedstawiony jest w Tabeli 7. Pacjentom i ich opiekunom nie wolno kruszyć 200 mg tabletek.

Tabela 7. Zalecenia dotyczące dawkowania rybawiryny u dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, w wieku od 5 do 17 lat

Masa ciała w kg (funtach)	Dawka dobową rybawiryny (Ok. 15 mg/kg mc/dobę)	Liczba tabletek rybawiryny
23 – 33 (51-73)	400 mg na dobę	1 tabletką 200 mg rano 1 tabletką 200 mg wieczorem
34 – 46 (75-101)	600 mg na dobę	1 tabletką 200 mg rano 2 tabletki 200 mg wieczorem
47 – 59 (103-131)	800 mg na dobę	2 tabletki 200 mg rano 2 tabletki 200 mg wieczorem
60 – 74 (132-163)	1 000 mg na dobę	2 tabletki 200 mg rano 3 tabletki 200 mg wieczorem
≥ 75 (>165)	1 200 mg na dobę	3 tabletki 200 mg rano 3 tabletki 200 mg wieczorem

Należy zauważyć, że rybawiryny nie należy nigdy stosować w monoterapii. O ile nie zaznaczono inaczej, w przypadku wszelkich innych objawów toksyczności należy postępować zgodnie z zaleceniami odnoszącymi się do dorosłych pacjentów.

U dzieci i młodzieży w przypadku wystąpienia objawów toksyczności związanych z leczeniem rybawiryną, takich jak niedokrwistość w trakcie leczenia, należy zmniejszyć pełną dawkę produktu. W Tabeli 8 przedstawiono poziomy redukcji dawek.

Tabela 8. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania rybawiryny u dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C

Pełna dawka (Ok. 15 mg/kg mc./dobę)	Jednostopniowa modyfikacja dawki (Ok. 7,5 mg/kg mc./dobę)	Liczba tabletek rybawiryny
400 mg na dobę	200 mg na dobę	1 tabletka 200 mg rano
600 mg na dobę	400 mg na dobę	1 tabletka 200 mg rano 1 tabletka 200 mg wieczorem
800 mg na dobę	400 mg na dobę	1 tabletka 200 mg rano 1 tabletka 200 mg wieczorem
1 000 mg na dobę	600 mg na dobę	1 tabletka 200 mg rano 2 tabletki 200 mg wieczorem
1 200 mg na dobę	600 mg na dobę	1 tabletka 200 mg rano 2 tabletki 200 mg wieczorem

Szczególne grupy chorych

Osoby w podeszłym wieku

Stosowanie produktu Pegasys u chorych w podeszłym wieku nie wymaga modyfikacji w stosunku do ogólnie zalecanego dawkowania dla PEG-IFN- α -2a (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u dorosłych pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Zredukowana dawka 135 mikrogramów jeden raz w tygodniu jest rekomendowana u dorosłych pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (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.

Zaburzenia czynności wątroby

Wykazano bezpieczeństwo i skuteczność produktu Pegasys w przypadku stosowania u chorych z wyrównaną marskością wątroby (grupa A wg klasyfikacji Child-Pugh). Nie jest wymagane dostosowanie dawki PEG-IFN- α -2a u dorosłych pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. 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) i jest on przeciwwskazany u tych pacjentów (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) w jednostkach SI = $\mu\text{mol/l}$)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
	<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)

Dzieci i młodzież (nowotwory mieloproliferacyjne)

Pegasys jest przeciwwskazany do stosowania u noworodków i małych dzieci w wieku do 3 lat ze względu na zawartość alkoholu benzylowego jako substancji pomocniczej (patrz punkty 4.3 i 4.4). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Pegasys u dzieci i młodzieży z nowotworami mieloproliferacyjnymi. Dane nie są dostępne.

Doświadczenie ze stosowaniem produktu Pegasys w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 5 lat z zakażeniem pzwz C lub dzieci i młodzieży, u których wcześniejsze leczenie było nieodpowiednie, jest bardzo ograniczone. Brak danych dotyczących dzieci i młodzieży ze współistniejącym zakażeniem HCV/HIV lub z zaburzeniami czynności nerek.

Sposób przyjmowania

Produkt Pegasys podawany jest podskórnie w okolicę brzucha lub w udo. Podawanie produktu Pegasys w ramię powoduje obniżenie skuteczności dawki (patrz punkt 5.2).

Produkt Pegasys zaprojektowany został do podawania przez pacjenta lub przez opiekuna. Każda strzykawka przeznaczona jest dla jednego pacjenta do jednorazowego użytku.

Zaleca się odbycie szkolenia z podawania produktu przez osoby bez kwalifikacji medycznych. Pacjent powinien stosować się do zaleceń zawartych w „Instrukcji użytkowania”, dołączonej do opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, interferony alfa lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu wymienioną w punkcie 6.1.
- Występowanie chorób autoimmunologicznych w wywiadzie lub obecnie.
- Wcześniej występująca choroba tarczycy, chyba że można ją kontrolować konwencjonalnym leczeniem.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub niewyrównana marskość wątroby.
- Wywiad obciążony ciężką chorobą serca, w tym niestabilną lub niedostatecznie kontrolowaną chorobą serca w okresie ostatnich 6 miesięcy (patrz punkt 4.4).
- Współistniejące zakażenie HIV-HCV i marskość wątroby lub zmiany ≥ 6 w skali Child-Pugh, chyba, że zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej zostało wywołane wyłącznie przez takie produkty lecznicze jak atazanawir i indynawir.

- Leczenie skojarzone z telbivudyną (patrz punkt 4.5)
- Noworodki i dzieci poniżej 3 lat, ze względu na obecność w produkcie alkoholu benzylowego (patrz punkt 4.4)
- U dzieci i młodzieży występowanie lub stwierdzone w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne, szczególnie ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze

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 maniakalny, splątanie oraz zmiany stanu psychicznego. Wszyscy pacjenci powinni być poddawani ścisłej obserwacji w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych świadczących o zaburzeniach psychicznych. W przypadku stwierdzenia objawów zaburzeń psychicznych 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. Stosowanie produktu Pegasys u dzieci i młodzieży z występującymi aktualnie lub w wywiadzie ciężkimi stanami psychicznymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci używający/nadużywający substancji: Pacjenci zakażeni wirusem HCV, u których współwystępują zaburzenia związane z używaniem substancji (alkohol, marihuana, etc.) narażeni są podczas leczenia interferonem alfa na zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych lub zaostrzenia już istniejących zaburzeń psychicznych. Jeśli leczenie interferonem alfa zostało uznane za konieczne u tych pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia, współistniejące choroby psychiczne i potencjalne nadużywanie innych substancji, należy starannie ocenić i odpowiednio zabezpieczyć. Jeśli to konieczne, należy rozważyć wielodyscyplinarną opiekę nad pacjentem włącznie z opieką psychiatryczną lub opieką specjalisty ds. uzależnień w celu oceny, leczenia i obserwacji pacjenta. Pacjenci powinni być starannie monitorowani w trakcie leczenia, a nawet po zakończeniu leczenia. Wczesna interwencja jest zalecana w przypadku ponownego pojawienia się lub rozwoju zaburzeń psychicznych oraz używania powyższych substancji.

Wzrost i rozwój (dzieci i młodzież):

W trakcie leczenia produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną lub bez, trwającego maksymalnie 48 tygodni, u pacjentów w wieku od 3 do 17 lat często obserwowano utratę masy ciała i zahamowanie wzrostu (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Należy dokładnie rozważyć spodziewane korzyści z leczenia w świetle wyników dotyczących bezpieczeństwa zaobserwowanych w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży, indywidualnie w każdym przypadku (patrz punkty 4.8 i 5.1). Ważne jest, aby wziąć pod uwagę, że leczenie produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną lub bez, indukowało zahamowanie wzrostu w okresie terapii, a odwracalność tego zaburzenia nie jest pewna.

Ryzyko zahamowania wzrostu należy rozważyć w świetle cech choroby występującej u dziecka, takich jak objawy progresji choroby (szczególnie włóknienie), choroby współistniejące, które mogą mieć niekorzystny wpływ na postęp choroby (takie jak równoczesne zakażenie wirusem HIV), a także czynniki prognostyczne odpowiedzi (w przypadku zakażenia wzv B głównie genotyp HBV i aktywność ALAT; w przypadku zakażenia wzv C głównie genotyp HCV i poziom RNA HCV) (patrz punkt 5.1).

Jeśli jest to możliwe, leczenie dziecka należy rozpocząć po wystąpieniu pokwitaniowego skoku wysokości ciała, aby zmniejszyć ryzyko zahamowania wzrostu. Brak danych dotyczących długoterminowego wpływu na dojrzewanie płciowe.

Identyfikowalność

W celu poprawy monitorowania stosowania biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

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 $\geq 90\,000$ komórek/mm³;
- ANC $\geq 1\,500$ komórek/mm³;
- 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 tym pomiary glikemii).

W badaniach klinicznych stwierdzono, że stosowanie produktu Pegasys wiązało się ze zmniejszeniem zarówno całkowitej liczby leukocytów jak i 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 częstotnością do 15 % wśród pacjentów z pwzw 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.

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 pwzw 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). 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 rozwijają się podczas leczenia i nie mogą być kontrolowane lekami, powinni odstawić produkt Pegasys lub przerwać leczenie skojarzone produktem Pegasys z rybawiryną (patrz punkt 4.3).

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 obserwuje się zwiększenie aktywności ALAT powyżej wartości początkowej, również u chorych z pwzw C i pwzw B z odpowiedzią wirusologiczną. U pacjentów leczonych długotrwale produktem Pegasys należy regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych i czynność wątroby. 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 pwzw B, w odróżnieniu od pwzw 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 zwiększeniom aktywności transaminaz towarzyszyły łagodne zmiany innych wskaźników czynności wątroby ale bez oznak dekompensacji tej czynności. W około połowie przypadków podwyższenia aktywności transaminaz przekraczających 10 x GGN 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. Przerwania terapii nie wymagają przemijające wysypki skórne.

Choroby autoimmunologiczne

U chorych otrzymujących produkty interferonu alfa obserwowano powstawanie autoprzeciwciał i chorób autoimmunologicznych. Chorzy z predyspozycją do rozwoju chorób autoimmunologicznych mogą należeć do grupy podwyższonego ryzyka. Chorzy z objawami charakterystycznymi dla chorób 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 pzwz C leczonych interferonem były zgłaszane przypadki zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Ten zespół jest ziarniniakową chorobą o podłożu zapalnym dotyczącą oczu, narządu słuchu, opon mózgowo-rdzeniowych 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

Podczas leczenia produktem Pegasys donoszono w rzadkich przypadkach o retinopatii, w tym o krwotokach do siatkówki, objawach „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 dorośli oraz dzieci i młodzież 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

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 przeciwretrowirusowych, 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 wątrobę; 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 okołożębowe

U pacjentów otrzymujących produkt Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i okołożębowe, 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.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera alkohol benzyłowy. Alkohol benzyłowy może powodować reakcje alergiczne. Dożylne podawanie alkoholu benzyłowego noworodkom wiąże się z ryzykiem ciężkich działań niepożądanych i śmierci (tzw. „gasping syndrome”). Nie może być podawany wcześniakom i noworodkom. U niemowląt oraz dzieci do 3 roku życia może on wywołać reakcję toksyczności lub anafilaktyczną.

Duże objętości alkoholu benzyłowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna).

Ten produkt leczniczy zawiera polisorbát 80. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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 podskórną w dawce 180 mikrogramów 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 produktami leczniczymi (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 dideoksyadenozyny). 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 leczenia przeciwretrowirusowego, 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

Ciąża

Nie ma lub występuje ograniczona liczba 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.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy peginterferon alfa-2a lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Ze względu na mogące potencjalnie wystąpić reakcje niepożądane u dzieci karmionych piersią, przed rozpoczęciem leczenia należy zaprzestać karmienia piersią.

Płodność

Nie ma wystarczających danych dotyczących wpływu peginterferonu alfa-2a na płodność u kobiet. Odnotowano do tej pory wydłużenie cyklu menstruacyjnego po stosowaniu peginterferonu alfa-2a u samiec małp (patrz punkt 5.3)

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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Czerwienica prawdziwa i nadpłytkowość samoistna

Wyniki badań klinicznych i analiz retrospektywnych u pacjentów z czerwienicą prawdziwą i nadpłytkowością samoistną nie wykazały żadnych dodatkowych działań niepożądanych niż te, które obserwuje się u pacjentów z pwzw B lub pwzw C i które wymieniono w Tabeli 9.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są objawy grypopodobne, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, obwodowe neuropatie czuciowe, zaburzenia widzenia, depresja stopnia 1/2, leukopenia, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych ASAT, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, limfopenia, niedokrwistość i limfocytopenia, biegunka, nudności, ból głowy, bóle mięśniowo-szkieletowe, toksyczność dla skóry, osłabienie i objawy żołądkowo-jelitowe.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B u dorosłych pacjentów

W badaniach klinicznych obejmujących 48 tygodni leczenia i 24 tygodnie obserwacji profil bezpieczeństwa stosowania produktu Pegasys u osób z pwzw B był podobny do stwierdzanego u osób z pwzw C. Z wyjątkiem gorączki, częstość występowania większości zgłaszanych reakcji niepożądanych była zauważalnie mniejsza u pacjentów z pwzw B leczonych produktem Pegasys w monoterapii w porównaniu do pacjentów z pwzw C leczonych produktem Pegasys w monoterapii (patrz Tabela 9). Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 88% pacjentów leczonych produktem Pegasys wobec 53% pacjentów w grupie porównawczej leczonej lamiwudyną, przy czym ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły w trakcie badań u 6% pacjentów leczonych produktem Pegasys i 4% pacjentów leczonych lamiwudyną. Zdarzenia niepożądane lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych prowadziły do wycofania leczenia u 5% pacjentów leczonych produktem Pegasys, podczas gdy mniej niż 1% pacjentów wycofało się z leczenia lamiwudyną z tych samych powodów.

Częstość wycofania się z leczenia pacjentów z marskością wątroby była podobna do stwierdzanej w populacji ogólnej w każdej z leczonych grup.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u dorosłych pacjentów

Częstość i nasilenie najczęściej zgłaszanych objawów niepożądanych w przypadku produktu Pegasys jest podobna do występujących w przypadku interferonu alfa-2a (patrz Tabela 9). Najczęściej zgłaszane objawy niepożądane związane z produktem Pegasys 180 mikrogramów miały w większości przypadków nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie wymagały modyfikacji dawek lub przerwania terapii.

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 przegrali 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 komórek/mm³ byli leczeni przez 48 tygodni. Nieprawidłowości hematologicznych badań laboratoryjnych obserwowane podczas pierwszych 20 tygodni obejmowały niedokrwistość (26 % pacjentów z poziomem hemoglobiny <10 g/dl), neutropenię (30 % pacjentów z liczbą neutrofili <750 komórek/mm³) i trombocytopenię (13 % z liczbą płytek <50 000 komórek/mm³) (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 uwzględniająca działania niepożądane produktu

Tabela 9 stanowi podsumowanie działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia dorosłych 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. Działania niepożądane produktu opisane w badaniach klinicznych przedstawione zostały w tabeli zgodnie z częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). W przypadkach zgłaszanych spontanicznie podczas badań

po wprowadzeniu do obrotu, częstość występowania danego objawu jest nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych). W każdej z grup objawów o odrębnej częstości występowania, poszczególne działania niepożądane przedstawione są według malejącej rangi powikłań.

Tabela 9. Objawy niepożądane zgłaszane podczas monoterapii produktem Pegasys lub w terapii skojarzonej z rybawiryną w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Układ, narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, zakażenia o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej	zapalenie płuc, zakażenie skóry	zapalenie wsierdza, zapalenie ucha zewnętrznego,		posocznica
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			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 plamica małopłytkowa	odrzucenie przeszczepu wątroby i nerek, choroba Vogt-Koyanagi-Harada
Zaburzenia endokrynologiczne		niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy	cukrzyca	cukrzycowa kwasica ketonowa		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	anoreksja		odwodnienie			
Zaburzenia psychiczne	depresja*, niepokój, bezsenność*	agresja, zmiany nastroju, zaburzenia emocjonalne, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego	myśli samobójcze, omamy	samobójstwa, zaburzenia psychiatryczne		stan maniacki, zaburzenia dwubieguno-we, myśli mordercze

Układ, narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty*, zaburzenia koncentracji	omdlenia, migrena, zaburzenia pamięci, osłabienie, 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, zapalenie nerwu wzrokowego
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy, ból uszu	utrata słuchu			
Zaburzenia serca		tachykardia, obrzęki obwodowe, kołatanie serca		zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatia, dławica, zaburzenia rytmu, migotanie przedsionków, zapalenie osierdzia, częstoskurcz nadkomorowy,		
Zaburzenia naczyniowe		nagłe zaczerwienienie	nadciśnienie	krwotok mózgowy, zapalenie naczyń		obwodowe niedokrwienie
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		tętnicze nadciśnienie płucne ^s

Układ, narząd	Bardzo często	Często	Niezbędnie często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
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	wrzd trawienno, zapalenie trzustki		niedokrwienne zapalenie jelit, pigmentacja języka
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	łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, wysypka, wzmożone pocenie się, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty			zespół Stevens-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórki, obrzęk naczynioruchowy, 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				
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				

Układ, narząd	Bardzo często	Często	Niezbyst często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Badania diagnostyczne		zmniejszenie masy ciała				
Urazy, zatrucia i powikłania związane z podaniem				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.

§ Oznaczenie grupy produktów zawierających interferon, patrz punkt Tętnicze nadciśnienie płucne.

Opisy wybranych działań niepożądanych

Tętnicze nadciśnienie płucne

W związku ze stosowaniem produktów zawierających interferon alfa zgłaszano przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH), w szczególności u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia PAH (takimi jak nadciśnienie wrotne, zakażenie wirusem HIV, marskość wątroby). Zdarzenia zgłaszano w różnych punktach czasowych, zazwyczaj kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia interferonem alfa.

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 (1 000 lub 1 200 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 pzwz 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 komórek/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 komórek/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.

Dzieci i młodzież

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

W badaniu klinicznym (YV25718) obejmującym 111 dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat) leczonych produktem Pegasys przez 48 tygodni profil bezpieczeństwa był zgodny z obserwowanym u dorosłych z pzwz B oraz u dzieci i młodzieży z pzwz C.

Średnie zmiany względem wartości początkowych we wzroście i masie ciała dla wskaźnika punktowego-Z dotyczącego wieku w 48 tygodniu leczenia w badaniu YV25718 wyniosły -0,07 i -0,21 (odpowiednio n=108 i n=106) u pacjentów leczonych produktem Pegasys w porównaniu z -0,01 i -0,08 (n=47 w każdym przypadku) u nieleczonych pacjentów. W 48 tygodniu leczenia produktem Pegasys obserwowano zmniejszenie percentyla wzrostu lub masy ciała o ponad 15 percentyli względem wartości uznanych za prawidłowe: u 6% pacjentów zmniejszenie to dotyczyło wzrostu, a u 13% pacjentów dotyczyło masy ciała, natomiast w grupie pacjentów nieleczonych, zmniejszenie to obserwowano u 2% pacjentów w odniesieniu do wzrostu i 9% pacjentów w odniesieniu do masy ciała. Powrót do wyjściowych wartości dla wzrostu po zakończeniu leczenia obserwowano u większości pacjentów w krótkoterminowym (81% w okresie do 2 lat) i długoterminowym badaniu obserwacyjnym (82% w okresie do 5 lat).

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

W badaniu klinicznym obejmującym 114 dzieci i młodzieży (w wieku od 5 do 17 lat) leczonych produktem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną (patrz punkt 5.1) konieczne były modyfikacje dawki u około jednej trzeciej pacjentów, najczęściej z powodu neutropenii i niedokrwistości. Zasadniczo parametry bezpieczeństwa obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych. W badaniu pediatrycznym najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów poddawanych leczeniu skojarzonemu przez maksymalnie 48 tygodni produktem Pegasys i rybawiryną były: objawy grypopodobne (91%), bóle głowy (64%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (56%) i odczyn w miejscu wstrzyknięcia (45%). Pełną listę działań niepożądanych zgłoszonych w tej badanej grupie (n=55) przedstawiono w Tabeli 10. Siedmiu pacjentów poddawanych skojarzonemu leczeniu produktem Pegasys i rybawiryną przez 48 tygodni przerwało terapię ze względów bezpieczeństwa (depresja, nieprawidłowe wyniki oceny psychiatrycznej, przemijająca ślepota, wysięki do siatkówki, hiperglikemia, cukrzyca typu 1 i niedokrwistość). Większość działań niepożądanych zgłoszonych w trakcie badania miało nasilenie łagodne lub umiarkowane. Ciężkie działania niepożądane opisano u 2 pacjentów w grupie poddawanej leczeniu skojarzonemu produktem Pegasys i rybawiryną (hiperglikemia i cholecystektomia).

U dzieci i młodzieży obserwowano zahamowanie wzrostu (patrz punkt 4.4). U dzieci i młodzieży przyjmujących Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną po 48 tygodniach leczenia występowało opóźnienie przyrostu masy ciała i wzrostu względem wartości wyjściowych. Percentyle masy ciała odpowiednie do wieku i wzrostu odpowiednie do wieku populacji normatywnej ulegały zmniejszeniu podczas leczenia. Po upływie 2-letniego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia u większości pacjentów nastąpił powrót do wyjściowych normatywnych percentyli przyrostu masy ciała i wzrostu (średni percentyl dla masy ciała wynosił 64% na początku leczenia i 60% po upływie 2 lat od zakończenia leczenia; średni percentyl dla wzrostu wynosił 54% na początku leczenia i 56% po upływie 2 lat od zakończenia leczenia). Po zakończeniu leczenia, u 43% pacjentów wystąpiło zmniejszenie percentyla masy ciała o przynajmniej 15 percentyli, a u 25% (13 z 53) pacjentów wystąpiło zmniejszenie percentyla wzrostu o przynajmniej 15 percentyli względem wartości normatywnych. Po upływie 2 lat od zakończenia leczenia, u 16% (6 z 38) pacjentów wciąż obserwowano zmniejszenie percentyla masy ciała o przynajmniej 15 percentyli, a u 11% (4 z 38) pacjentów wciąż obserwowano zmniejszenie percentyla wzrostu o przynajmniej 15 percentyli.

Pięćdziesiąt pięć % (21 z 38) pacjentów, którzy ukończyli badanie włączono do długoterminowej obserwacji, trwającej do 6 lat po zakończeniu terapii. Wykazano, że powrót do wyjściowych wartości dla wzrostu w okresie 2 lat od zakończenia badania został utrzymany do 6 lat po zakończeniu leczenia. Wśród kilku pacjentów, których wzrost 2 lata po zakończeniu terapii znajdował się więcej niż 15 percentyli poniżej wartości wyjściowych obserwowano powrót do wyjściowych wartości wzrostu w percentylach w ciągu 6 lat od zakończenia leczenia lub zidentyfikowano inne, niezwiązane z leczeniem czynniki zaburzające wzrost. Dostępne dane nie są wystarczające do wyciągnięcia wniosku, że zahamowanie wzrostu związane ze stosowaniem produktu Pegasys jest zawsze odwracalne.

Tabela 10. Działania niepożądane zgłaszane podczas leczenia produktem Pegasys i rybawiryną dzieci i młodzieży zakażonych wirusem HCV w badaniu NV17424

Układ, narząd	Bardzo często	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		mononukleozą zakaźną, paciorkowcowe zapalenie gardła, grypa, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, kandydoza, zapalenie żołądka i jelit, ropień okołozębowy, jęczmień, infekcja układu moczowego, zapalenie nosa i gardła,
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszone łaknienie	hiperglikemia, cukrzyca typu 1
Zaburzenia psychiczne	bezsenność	depresja, niepokój, omamy, zaburzenia behawioralne, agresja, złość, deficyt uwagi z nadpobudliwością ruchową
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy, zaburzenia uwagi, migrena
Zaburzenia oka		przemijająca utrata wzroku, wysięk w siatkówce, zaburzenia wzroku, podrażnienie oczu, ból oczu, świąd oczu,
Zaburzenia ucha i błędnika		ból ucha
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszności, krwawienie z nosa, gardła,
Zaburzenia żołądka i jelit	zaburzenia żołądka i jelit	ból nadbrzusza, zapalenie jamy ustnej, nudności, aftowe zapalenie jamy ustnej, zaburzenia w obrębie jamy ustnej,
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, świąd, łysienie	opuchnięta twarz, wysypka polekowa,
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśniowo-szkieletowe	ból pleców, ból kończyn,
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		dysuria, nietrzymanie moczu, zaburzenia układu moczowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		wydzielina z pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	objawy grypopodobne, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, rozdrażnienie, zmęczenie,	gorączka, krwaki w miejscu wkłucia do naczynia krwionośnego, ból
Badania diagnostyczne		zaburzenia psychiczne
Procedury medyczne i chirurgiczne		ekstrakcja zęba, cholecystektomia
Uwarunkowania społeczne		kłopoty z nauką

Wyniki badań laboratoryjnych

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, liczby granulocytów obojętnochłonnych, liczby płytek krwi lub zwiększenie aktywności ALAT może wymagać zmniejszenia dawki lub ostatecznego przerwania leczenia (patrz punkt 4.2). Większość nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych odnotowanych w trakcie badania klinicznego powróciło do poziomu wyjściowego wkrótce po przerwaniu leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

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 1 260 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: immunostymulanty, interferony, kod ATC: L03A B11

Mechanizm działania

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 moła polimeru/mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 60 000, z czego cząsteczka białkowa stanowi w przybliżeniu 20 000.

Efekty farmakodynamiczne

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.

Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa

Czerwieńnica prawdziwa i nadpłytkowość samoistna

Wyniki dotyczące skuteczności opierają się głównie na danych bibliograficznych pochodzących z dwóch prospektywnych, zainicjowanych przez badacza, otwartych badań MPD-RC 112 i MPD-RC 111.

Badanie MPD-RC 112

W randomizowanym, zainicjowanym przez badacza, otwartym, wieloośrodkowym badaniu fazy III przeprowadzonym przez Konsorcjum Badań nad Zaburzeniami Mieloproliferacyjnymi (ang. Myeloproliferative Disorders Research Consortium, MPD-RC) porównano hydroksymocznik (ang. hydroxyurea, HU) z PEG-IFN- α -2a u uprzednio nieleczonych (ang. treatment-naïve, TN) pacjentów wysokiego ryzyka z nadpłytkowością samoistną (ang. essential thrombocythaemia, ET; n=81) lub czerwieńnicą prawdziwą (ang. polycythaemia vera, PV; n=87) (NCT01259856/MPD-RC 112). Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek całkowitych odpowiedzi (ang. complete response, CR) zgodnie z kryteriami European LeukaemiaNet (ELN) po 12 miesiącach leczenia. CR zdefiniowano jako liczbę płytek krwi $<400 \times 10^9/l$, HCT $<45\%$ bez flebotomii dla pacjentów tylko z PV, liczbę białych krwinek $<10 \times 10^9/l$, ustąpienie powiększenia śledziony i ustąpienie objawów związanych z chorobą (zaburzenia mikronaczyniowe, ból głowy i świąd). PEG-IFN- α -2a podawano samodzielnie podskórnie w dawce 45 mikrogramów/tydzień i zwiększano dawkę co 45 mikrogramów co miesiąc do maksymalnie 180 mikrogramów/tydzień. Podawanie HU rozpoczęto w dawce 500 mg dwa razy na dobę.

Łącznie 168 pacjentów zostało włączonych do badania i przydzielonych losowo do grup leczenia (86 HU, 82 PEG-IFN- α -2a). Na początku badania średni wiek wynosił odpowiednio 63 i 60 lat, a średni czas trwania ET/PV 3,1 i 2,6 miesiąca w grupach HU i PEG-IFN- α -2a. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła odpowiednio 81,0 tygodni i 94,6 tygodnia w grupach HU i PEG-IFN- α -2a. Siedemdziesiąt cztery procent pacjentów otrzymujących HU i 87% pacjentów otrzymujących PEG-IFN- α -2a było leczonych przez 12 miesięcy lub dłużej. Tabela 11 przedstawia odpowiedź według grup leczenia.

Tabela 11: Odpowiedź według grupy leczenia po 12 miesiącach w badaniu MPD-RC 112

	HU (n=86), %	PEG (n=82), %
Odpowiedź całkowita (CR)	32 (37%)	29 (35%)
ET	19 (45%)	17 (44%)
PV	13 (30%)	12 (28%)

Badanie MPD-RC 111

W tym przeprowadzanym w jednej grupie, otwartym, wieloośrodkowym badaniu fazy II, również prowadzonym przez MPD-RC, oceniano odpowiedź hematologiczną na PEG-IFN- α -2a u 50 pacjentów z PV i 65 pacjentów z ET, którzy byli oporni lub nietolerujący HU (NCT01259817/MPD-RC 111). Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek CR lub PR po 12 miesiącach leczenia zgodnie z kryteriami ELN. PEG-IFN- α -2a podawano samodzielnie podskórnie w dawce 45 mikrogramów/tydzień i zwiększano dawkę co 45 mikrogramów co miesiąc do maksymalnie 180 mikrogramów/tydzień. Mediana czasu trwania leczenia u pacjentów z ET i PV wynosiła odpowiednio 78,5 miesiąca i 82 miesiące.

U pacjentów z ET, CR i PR po 12 miesiącach obserwowano odpowiednio u 28 (43,1%) i 17 (26,2%) pacjentów przy całkowitym odsetku odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) wynoszącym 69,2% (95% CI, 56,6%-80,0%). Wśród pacjentów z PV, 11 (22%) osiągnęło CR, a 19 (38%) PR przy ORR wynoszącym 60% (95% CI, 45,2%-73,6%).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Pegasys we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Przewidywalność odpowiedzi

Meta-analiza przeprowadzona na poziomie pacjenta obejmująca 9 badań klinicznych z produktem Pegasys (n=1 423) z udziałem pacjentów z pzwz B i obecnością antygenu HBeAg oraz bez obecności HBeAg wykazała, że wartości HBsAg i DNA HBV w 12. tygodniu leczenia pozwalają przewidzieć końcowy wynik leczenia w 24. tygodniu po leczeniu określonych genotypów. Charakterystykę roboczą tych biomarkerów przedstawiono w Tabeli 12. Nie można zidentyfikować żadnego pojedynczego biomarkera o określonym punkcie odcięcia w celu optymalizacji całej charakterystyki roboczej (ujemna wartość predykcyjna [NPV], czułość, swoistość) i charakterystyki praktycznej (prostota, wygoda). Rozważenie wczesnego zakończenia leczenia należy oceniać w kontekście konkretnej sytuacji klinicznej.

W przypadku pacjentów z obecnością antygenu HBeAg zakażonych genotypem B i C HBV, miano HBsAg > 20 000 j.m./ml lub DNA HBV > 8 log₁₀ j.m./ml w 12. tygodniu po rozpoczęciu leczenia wiąże się z dużym prawdopodobieństwem niepowodzenia w uzyskaniu serokonwersji HBeAg i HBV-DNA < 2 000 j.m./ml w 24. tygodniu po zakończeniu leczenia (NPV > 90%). W przypadku genotypu A i D HBV wielkość podgrup była niewystarczająca do przeprowadzenia analizy.

W przypadku pacjentów bez obecności antygenu HBeAg zakażonych genotypem D HBV, miano HBsAg > 20 000 j.m./ml lub DNA HBV > 6,5 log₁₀ j.m./ml w 12. tygodniu po rozpoczęciu leczenia wiąże się z dużym prawdopodobieństwem niepowodzenia w uzyskaniu HBV-DNA < 2 000 j.m./ml i normalizacji AlAT w 24. tygodniu po leczeniu. Wielkość podgrupy z genotypem A HBV była niewystarczająca do przeprowadzenia analizy. Nie można zidentyfikować biomarkera o akceptowalnym wyniku dla pacjentów z genotypem B lub C HBV bez obecności antygenu HBeAg.

W trakcie leczenia mogą być rozważane inne opublikowane biomarkery mające wartość predykcyjną dla końcowego wyniku leczenia produktem Pegasys.

Tabela 12. Działanie poszczególnych biomarkerów w 12. tygodniu leczenia u pacjentów z pzwz B z obecnością antygenu HBeAg i bez obecności antygenu HBeAg w zależności od genotypu

Genotyp	Punkt odcięcia (j.m./ml)	NPV	Czułość	Swoistość
Z obecnością HBeAg^(a)				
B	HBsAg > 20 000	0,93	0,96	0,23
	DNA HBV > 8 log ₁₀	0,90	0,94	0,26
C	HBsAg > 20 000	0,96	0,97	0,22
	DNA HBV > 8 log ₁₀	0,98	0,98	0,19
Bez obecności HBeAg^(a)				
D	HBsAg > 20 000	0,91	0,94	0,16
	DNA HBV > 6,5 log ₁₀	1,00	1,00	0,11

NPV= ujemna wartość predykcyjna; czułość = % wszystkich pacjentów z odpowiedzią na leczenie niespełniających kryteriów przerwania leczenia; swoistość = % wszystkich pacjentów bez odpowiedzi na leczenie spełniających kryteria przerwania leczenia.

(a) Odpowiedź na leczenie u pacjentów z obecnością antygenu HBeAg definiowano jako serokonwersję HBeAg (definiowaną jako utratę HBeAg i obecność przeciwciał anti-HBe) + DNA HBV < 2 000 j.m./ml 6 miesięcy po leczeniu, a odpowiedź na leczenie u pacjentów bez obecności antygenu HBeAg definiowano jako DNA HBV < 2 000 j.m./ml + normalizacja AlAT 6 miesięcy po leczeniu.

Do wszystkich badań klinicznych kwalifikowano pacjentów z pzwz 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 13. 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 1 351 (21 %) występowało zaawansowane włóknienie lub marskość, u 85 ze 1 351 (6 %) – marskość. Nie wykazano różnic w odpowiedzi pomiędzy tą grupą a pacjentami bez zaawansowanego włóknienia lub marskości.

Tabela 13. Odpowiedź serologiczna, wirusologiczna i biochemiczna u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

	Z obecnością antygeny HBeAg Badanie WV16240			Bez antygeny 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 antygeny HBeAg: HBV DNA < 10^5 kopii/ml

U pacjentów bez antygeny 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 dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych

Do wszystkich badań klinicznych włączano chorych na pzwz 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 22). 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 14, 15, 16 i 22. 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 14. Odpowiedź wirusologiczna u pacjentów z pzwz C

	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 1 000/1 200 mg (N=436) 48 tyg.	Pegasys 180 μ g i rybawiryna 1 000/1 200 mg (N=453) 48 tyg.	Interferon alfa-2b 3 mln j.m. i rybawiryna 1 000/1 200 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 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 15 i 16. 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, 15 i 16).

Obecność lub brak masek 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 15. Trwała odpowiedź wirusologiczna z uwzględnieniem genotypu i początkowej wirēmii po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z pzwz C

	Badanie NV15942				Badanie NV15801	
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1 000/1 200 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 800 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1 000/1 200 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1 000/1 200 mg 48 tygodni	Interferon alfa-2b 3 mln j.m. i rybawiryna 1 000/1 200 mg 48 tygodni
Genotyp 1	29 %	42 % (49/118)*	41 %	52 %	45 % (134/298)	36 % (103/285)
Niska wirēmia	(29/101)	52 % (37/71)	(102/250)*	(142/271)*	53 % (61/115)	44 % (41/94)
Wysoka wirēmia	41 % (21/51)	26 % (12/47)	55 % (33/60)	65 % (55/85)	40 % (73/182)	33 % (62/189)
	16 % (8/50)		36 % (69/190)	47 % (87/186)		
Genotyp 2/3	84 % (81/96)	81 % (117/144)	79 % (78/99)	80 % (123/153)	71 % (100/140)	61 % (88/145)
Niska wirēmia	85 % (29/34)	83 % (39/47)	88 % (29/33)	77 % (37/48)	76 % (28/37)	65 % (34/52)
Wysoka wirēmia	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 wirēmia = ≤800 000 j.m./ml; wysoka wirēmia = > 800 000 j.m./ml

* Pegasys 180 µg i rybawiryna 1 000/1 200 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 1 000/1 200 mg, 48 tygodni vs. Pegasys 180 µg i rybawiryna 1 000/1 200 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 16).

Tabela 16. Trwała odpowiedź wirusologiczna z uwzględnieniem szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w 4. tygodniu u pacjentów zakażonych genotypem 1 i 4 chorych na pzwz C po leczeniu produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną

	Badanie NV15942		Badanie ML 17131
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1 000/1 200 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1 000/1 200 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1 000/1 200 mg 24 tygodnie
Genotyp 1 z RVR	90 % (28/31)	92 % (47/51)	77 % (59/77)
Niska wirēmia	93 % (25/27)	96 % (26/27)	80 % (52/65)
Wysoka wirēmia	75 % (3/4)	88 % (21/24)	58 % (7/12)
Genotyp 1 bez RVR	24 % (21/87)	43 % (95/220)	-
Niska wirēmia	27 % (12/44)	50 % (31/62)	-
Wysoka wirēmia	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 wirēmia = ≤ 800 000 j.m./ml; wysoka wirēmia = > 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 17).

Tabela 17. Nawroty na koniec okresu leczenia u pacjentów, którzy uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną

	Badanie NV15942		Badanie NV15801
	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1 000/1 200 mg 24 tygodnie	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1 000/1 200 mg 48 tygodni	Pegasys 180 µg i rybawiryna 1 000/1 200 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 18).

W badaniu NV17317 u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 wirusa, wszyscy pacjenci otrzymywali Pegasys 180 µg podskórnie 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 18).

Tabela 18. Trwała odpowiedź wirusologiczna ogólnie i z uwzględnieniem szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w tygodniu 4 u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 chorych na pwz C 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. 1 000/1 200 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 19).

Tabela 19. 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 = ≤ 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 dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie

W badaniu MV17150 pacjenci, którzy nie odpowiadali na wcześniejsze leczenie pegylovanym 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 (1 000 lub 1 200 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 20.

Tabela 20. 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.

Badanie MV17150			
	Pegasys 360/180 lub 180 µg i rybawiryna 1 000/1 200 mg 72 lub 48 tygodni (N = 942) Pacjenci z VR w 12^a tyg (N = 876)	Pegasys 360/180 lub 180 µg i rybawiryna 1 000/1 200 mg 72 tygodnie (N = 473) SVR u pacjentów z VR w 12^b tyg (N = 100)	Pegasys 360/180 lub 180 µg i rybawiryna 1 000/1 200 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)
Status marskości wątroby			
Marskość wątroby	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Brak marskości 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 pzwz C i zawansowanym włóknieniem lub marskością, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie interferonem alfa lub pegylovanym interferonem alfa w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną byli leczeni produktem Pegasys 180 µg i rybawiryną w dawce 1 000/1 200 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 21.

Tabela 21. Trwała odpowiedź wirusologiczna w badaniu HALT –C w zależności od poprzedniego leczenia w populacji z brakiem odpowiedzi.

Poprzednie leczenie	Pegasys 180 µg i Rybawiryna 1 000/1 200 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 22 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 22. 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 wiramia	19 % (8/42)	38 % (17/45)	61 % (28/46)
Wysoka wiramia	3 % (4/129)	5 % (7/130)	18 % (23/130)
Genotyp 2/3	20 % (18/89)	36 % (32/90)	62 % (59/95)
Niska wiramia	27 % (8/30)	38 % (9/24)	61 % (17/28)
Wysoka wiramia	17 % (10/59)	35 % (23/66)	63 % (42/67)

Niska wiramia = ≤ 800 000 j.m./ml; wysoka wiramia = > 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 1 000 mg (<75 kg)/1 200 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 przydzielani 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.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Badanie YV25718 zostało przeprowadzone z udziałem wcześniej nieleczonych dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 17 lat (51% < 12 lat) z pzwz B z obecnością HBeAg i aktywnością AlAT > GGN, ale < 10 x GGN w dwóch próbkach krwi pobranych w odstępach ≥ 14 dni w czasie 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki leku badanego. Pacjenci z marskością nie byli włączani do tego badania. Łącznie 151 pacjentów bez zaawansowanego włóknienia zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 odpowiednio do grupy otrzymującej produkt Pegasys (grupa A, n=101) lub nieleczonej grupy kontrolnej (grupa B, n=50). Pacjenci z zaawansowanym włóknieniem zostali przypisani do leczenia produktem Pegasys (grupa C, n=10). Pacjenci z grup A i C (n=111) otrzymywali leczenie produktem Pegasys raz w tygodniu przez 48 tygodni, zgodnie z przydziałem do odpowiednich kategorii powierzchni ciała, natomiast pacjenci z grupy B pozostawali pod obserwacją przez 48 tygodni (główny okres obserwacji). Po tygodniu 48. głównego okresu obserwacji pacjenci z grupy B mieli możliwość rozpoczęcia leczenia produktem Pegasys. Wszyscy pacjenci pozostawali pod obserwacją przez 24 tygodnie po zakończeniu leczenia (grupy A i C) lub po zakończeniu głównego okresu obserwacji (grupa B). Po wizycie kontrolnej w tygodniu 24. pacjenci z grup A, B i C rozpoczęli okres długotrwałej obserwacji (trwający przez 5 lat od zakończenia leczenia). W Tabeli 23 przedstawiono wskaźniki odpowiedzi w grupach A i B na zakończenie 24-tygodniowego okresu obserwacji. Odpowiedzi na leczenie produktem Pegasys dotyczące skuteczności w grupie C były zgodne z odpowiedziami obserwowanymi w grupie A. U dzieci i młodzieży nie ustalono skuteczności stosowania w genotypach HBV innych niż genotypy A-D.

Tabela 23. Odpowiedzi serologiczne, wirusologiczne i biochemiczne u dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B

	Grupa A (leczenie produktem Pegasys) (n=101)	Grupa B** Pacjenci nieleczeni (n=50)	Iloraz szans (95% CI)	Wartość p
Serokonwersja HBeAg	25,7%	6,0%	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 ¹
DNA HBV < 20 000 j.m./ml*	33,7%	4,0%	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 ²
DNA HBV < 2 000 j.m./ml	28,7%	2,0%	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 ²
Normalizacja AlAT	51,5%	12,0%	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 ²
Serokonwersja HBsAg	7,9%	0,0%	-	0,0528 ²
Utrata HBsAg	8,9%	0,0%	-	0,0300 ²

* Podobny do punktu końcowego HBV DNA < 10⁵ kopii/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (j.m./ml) = HBV-DNA (kopii/ml) / 5,26

** Pacjenci, włączeni do leczenia produktem Pegasys po głównym okresie obserwacji i przed tygodniem 24 obserwacji byli traktowani jako osoby bez odpowiedzi na leczenie.

¹ Test Cochran-Mantel-Haenszela, stratyfikacja wg genotypu (A w por. z grupami innymi niż A) i początkowych wartości AlAT (< 5 x GGN i $\geq$ 5 x GGN)

² Test dokładny Fishera

Wskaźnik odpowiedzi dla serokonwersji HBeAg był mniejszy u pacjentów z genotypem D HBV, także u pacjentów bez zwiększenia lub z minimalnym zwiększeniem aktywności AlAT podczas przystąpienia do badania (patrz Tabela 24).

Tabela 24. Wskaźniki serokonwersji HBeAg (%) wg genotypu HBV i początkowej aktywności AlAT

	Grupa A (Leczenie produktem Pegasys) (n=101)	Grupa B** Pacjenci nieleczeni (n=50)	Iloraz szans (95% CI)
HBV genotyp A	3/9 (33,3%)	1/3 (33,3%)	1,0 (0,04;78,4)
B	7/21 (33,3%)	0/6 (0,0%)	-
C	13/34 (38,2%)	1/23 (4,3%)	13,62 (1,7; 604,5)
D*	3/31 (9,7%)	1/18 (5,6%)	1,8 (0,1; 101,2)
Inne	0/6 (0,0%)	0/0	-
AlAT <1xGGN	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
>=1xGGN - <1,5xGGN	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
>=1,5xGGN - <2xGGN	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
>=2xGGN - <5xGGN	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1; 383,0)
>=5xGGN - <10xGGN	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06; 20,7)
>=10xGGN	0/2 (0,0%)	0/0	-

* W podgrupie pacjentów z genotypem D występował większy odsetek pacjentów z początkową aktywnością AlAT < 1,5x GGN (13/31) w porównaniu z grupami o innych genotypach (16/70).

** Pacjenci, którzy zmienili leczenie na produkt Pegasys po głównym okresie obserwacji i przed tygodniem 24. byli traktowani jako osoby bez odpowiedzi na leczenie.

Analizy eksploracyjne oparte na ograniczonych danych wykazują, że u dzieci i młodzieży z większym spadkiem HBV-DNA w tygodniu 12. występowało większe prawdopodobieństwo uzyskania serokonwersji HBeAg po 24 tygodniach obserwacji (Tabela 25).

Tabela 25. Wskaźniki serokonwersji HBeAg (%) w zależności od spadku HBV-DNA od wartości początkowych do 12. tygodnia leczenia produktem Pegasys u dzieci i młodzieży

	Wskaźniki serokonwersji HBeAg	W zależności od spadku HBV-DNA (j.m./ml) od wartości początkowych do tygodnia 12.		
		spadek o <1 log ₁₀	Spadek o 1 - <2 log ₁₀	Spadek o ≥2 log ₁₀
Wszystkie genotypy (N=101)				
Pacjenci z odpowiedzią	26/101 (25,7 %)	6/44 (13,6 %)	5/24 (20,8 %)	15/30 (50,0 %)
Genotyp-A (N=9)				
Pacjenci z odpowiedzią	3/9 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	2/2 (100,0 %)	1/1 (100,0 %)
Genotyp-B (N=21)				
Pacjenci z odpowiedzią	7/21 (33,3 %)	1/6 (16,7 %)	1/5 (20,0 %)	5/10 (50,0 %)
Genotyp-C (N=34)				
Pacjenci z odpowiedzią	13/34 (38,2 %)	3/10 (30,0 %)	2/12 (16,7 %)	8/12 (66,7 %)
Genotyp-D (N=31)				
Pacjenci z odpowiedzią	3/31 (9,7 %)	2/20 (10,0 %)	0/5 (0,0 %)	1/5 (20,0 %)

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

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 produktem Pegasys 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.

W badaniu NV17424 (PEDS-C) wcześniej nieleczone dzieci i młodzież w wieku od 5 do 17 lat (55% w wieku <12 lat) ze skompensowanym pzwz C i z wykrywanym HCV RNA, leczono produktem Pegasys w dawce 180 µg x pc./1,73 m² raz na tydzień przez 48 tygodni w skojarzeniu z rybawiryną lub bez w dawce 15 mg/kg mc./dobę. Wszyscy pacjenci byli poddawani obserwacji przez 24 tygodnie po zakończeniu leczenia. Ogółem 55 pacjentów zostało poddanych początkowemu leczeniu skojarzonemu produktem Pegasys i rybawiryną; w tej grupie 51% stanowiły dziewczęta, 82% stanowiły dzieci rasy kaukaskiej, a 82% pacjentów było zakażonych wirusem HCV o genotypie 1. Wyniki badania dotyczące skuteczności dla tych pacjentów zestawiono w Tabeli 26.

Tabela 26. Trwała odpowiedź wirusologiczna w badaniu NV17424

	Pegasys 180 µg x pc./1,73 m² + Rybawiryna 15 mg/kg (N=55)*
Wszystkie genotypy wirusa HCV**	29 (53%)
Wirus HCV o genotypie 1	21/45 (47%)
Wirus HCV o genotypie 2 i 3	8/10 (80%)

*Wyniki wskazują na niewykrywalne HCV RNA określone jako stężenie HCV RNA poniżej 50 j.m./ml w 24 tygodnie po zakończeniu leczenia, oznaczone przy użyciu testu AMPLICOR HCV v2.

**Planowany okres leczenia wynosił 48 tygodni, bez względu na genotyp.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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.

Dystrybucja

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.

Metabolizm

Nie opisano w pełni metabolizmu produktu Pegasys, niemniej badania na szczurach wskazują, że głównym narządem eliminującym znakowany radioaktywnie produkt są nerki.

Wydalanie

U ludzi klirens peginterferonu alfa-2a jest około 100 razy wolniejszy w porównaniu z klirensem 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.

Farmakokinetyka liniowa/nieliniowa

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 pzw B lub pzw 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

W badaniu klinicznym oceniano 50 pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i umiarkowanym (klirens kreatyniny 30 do 50 ml/min) lub ciężkim (klirens kreatyniny poniżej 30 mL/min) zaburzeniem czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end stage renal disease, ESRD) wymagających przewlekłe hemodializ (HD). Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek otrzymujący Pegasys 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu wykazywali podobną ekspozycję na peginterferon alfa-2a w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek otrzymujący Pegasys 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu wykazywali 60% wyższą ekspozycję na peginterferon alfa-2a niż pacjenci z prawidłową czynnością nerek, zatem zredukowana dawka Pegasys 135 mikrogramów jeden raz w tygodniu jest rekomendowana u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. U 13 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających przewlekłe hemodializ, podawanie leku Pegasys 135 mikrogramów jeden raz w tygodniu skutkowało 34% niższą ekspozycją na peginterferon alfa-2a niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednakże, kilka niezależnych badań wykazało, że dawka 135 mikrogramów była bezpieczna, skuteczna i dobrze tolerowana u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

Płeć

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

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne produktu Pegasys scharakteryzowano u dzieci i młodzieży z pzw B (YV25718), a także u dzieci i młodzieży z pzw C (NR16141), posługując się farmakokinetką populacyjną. W obu badaniach występował liniowy związek między pozornym klirensem i pozorną objętością dystrybucji produktu Pegasys a wielkością ciała, tj. powierzchnią ciała (NR16141) lub masą ciała (YV25718).

Łącznie 31 dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 17 lat z pzw B z badania YV25718 uczestniczyło w dodatkowym badaniu farmakokinetycznym i otrzymywało Pegasys według schematu dawkowania ustalonego na podstawie powierzchni ciała. Na podstawie modelu farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że średnia ekspozycja (AUC) w okresie dawkowania w każdej kategorii ze względu na

powierzchnię ciała była porównywalna ze średnią ekspozycją obserwowaną u pacjentów dorosłych otrzymujących dawkę 180 mikrogramów.

Z badania numer NR16141 14 dzieci w wieku od 2 do 8 lat z WZW typu C otrzymywało Pegasys w monoterapii w dawce: 180 µg x pc. /1,73 m². Profil farmakokinetyczny utworzony na podstawie badania wskazuje na linearną zależność wielkości powierzchni ciała i potencjalnego klirensu produktu w badanej grupie wiekowej. Im mniejsza powierzchnia ciała dziecka tym mniejszy jest klirens produktu i tym samym większa ekspozycja. Przewiduje się, że średnia ekspozycja (AUC) podczas przerwy w dawkowaniu będzie od 25% do 70% większa niż obserwowana u dorosłych otrzymujących stałą dawkę 180 mikrogramów.

Nie określono farmakokinetyki produktu Pegasys u dzieci i młodzieży z czerwienicą prawdziwą i nadpłytkowością samoistną.

Osoby w podeszłym wieku

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 (1 663 w porównaniu do 1 295 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 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 produktu

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 znaczącą 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
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

Pegasys, 90 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
3 lata

Pegasys, 135 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
4 lata

Pegasys, 180 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
4 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.

Pegasys, 90 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Strzykawka posiada podziałkę odpowiadającą dawce 90 µg, 65 µg, 45 µg, 30 µg, 20 µg i 10 µg. Dostępne w opakowaniach zawierających 1 ampułkostrzykawkę.

Pegasys, 135 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Strzykawka posiada podziałkę odpowiadającą dawce 135 µg, 90 µg i 45 µg. Dostępne w opakowaniach zawierających 1, 4 ampułkostrzykawki lub wielopaku zawierającym 12 ampułkostrzykawk (2 opakowania po 6). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Pegasys, 180 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Strzykawka posiada podziałkę odpowiadającą dawce 180 µg, 135 µg i 90 µg. Dostępne w opakowaniach zawierających 1, 4 ampułkostrzykawki lub wielopaku zawierającym 12

ampułkostrzykawek (2 opakowania po 6). 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 leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

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

Pegasys, 90 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
EU/1/02/221/017

Pegasys, 135 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
EU/1/02/221/005
EU/1/02/221/006
EU/1/02/221/009

Pegasys, 180 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2002
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 czerwca 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU
LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) biologicznej substancji czynnej

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Niemcy

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Austria

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

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)

Każda fiolka zawiera 180 mikrogramów peginterferonu alfa-2a w 1 ml roztworu.

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

roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka
180 mikrogramów/1 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/003

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

fiolka pegasys 180 mcg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK) – 4 x 180 µg FIOŁKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pegasys 180 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań
peginterferon alfa-2a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera 180 mikrogramów peginterferonu alfa-2a w 1 ml roztworu.

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

roztwór do wstrzykiwań
4 fiolki
180 mikrogramów/1 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM I DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/004

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

fiolka pegasys 180 mcg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

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 90 µg AMPUŁKOSTRZYKAWKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pegasys 90 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
peginterferon alfa-2a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda ampułkostrzykawka zawiera 90 mikrogramów peginterferonu alfa-2a w 0,5 ml roztworu.

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

roztwór do wstrzykiwań

1 ampułkostrzykawka + 1 igła do strzykawki

90 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta

Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/017

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ampułkostrzykawka pegasys 90 mcg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

90 µg AMPUŁKOSTRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Pegasys 90 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**

90 µg/0,5 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)

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

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

roztwór do wstrzykiwań

1 ampułkostrzykawka + 1 igła do strzykawki

135 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta

Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/005

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ampułkostrzykawka pegasys 135 mcg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK) – 4 x 135 µg AMPUŁKOSTRZYKAWKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pegasys 135 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
peginterferon alfa-2a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

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

roztwór do wstrzykiwań
4 ampułkostrzykawki + 4 igły do strzykawek
135 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/006

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

ampułkostrzykawka pegasys 135 mcg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK) – 6 x 135 µg AMPUŁKOSTRZYKAWKI (BEZ BLUE BOX) – Wielopak

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pegasys 135 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
peginterferon alfa-2a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

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

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

roztwór do wstrzykiwań

6 ampułkostrzykawk + 6 igieł do strzykawk

135 mikrogramów/0,5 ml

Opakowania wchodzące w skład wielopaku nie mogą być sprzedawane oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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**

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien

Austria

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/009

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ampułkostrzykawka pegasys 135 mcg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK) – 12 x 135 µg AMPUŁKOSTRZYKAWEK (ZAWIERA BLUE BOX) - Wielopak****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pegasys 135 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
peginterferon alfa-2a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

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

roztwór do wstrzykiwań

Wielopak: 12 (2 opakowania po 6) ampułkostrzykawk + 12 igieł do strzykawk
135 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/009

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

ampułkostrzykawka pegasys 135 mcg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

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)

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

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

roztwór do wstrzykiwań

1 ampułkostrzykawka + 1 igła do strzykawki

180 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta

Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/007

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ampułkostrzykawka pegasys 180 mcg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK) – 4 x 180 µg AMPUŁKOSTRZYKAWKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pegasys 180 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
peginterferon alfa-2a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

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

roztwór do wstrzykiwań
4 ampułkostrzykawki + 4 igły do strzykawek
180 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/008

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

ampułkostrzykawka pegasys 180 mcg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK) – 6 x 180 µg AMPUŁKOSTRZYKAWKI
(BEZ BLUE BOX) - Wielopak****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pegasys 180 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
peginterferon alfa-2a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

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

roztwór do wstrzykiwań

6 ampułkostrzykawek + 6 igieł do strzykawek

180 mikrogramów/0,5 ml

Opakowania wchodzące w skład wielopaku nie mogą być sprzedawane oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

Podanie podskórne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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**

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien

Austria

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/010

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ampułkostrzykawka pegasys 180 mcg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK) – 12 x 180 µg AMPUŁKOSTRZYKAWEK (ZAWIERA BLUE BOX) - Wielopak****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pegasys 180 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
peginterferon alfa-2a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

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

roztwór do wstrzykiwań

Wielopak: 12 (2 opakowania po 6) ampułkostrzykawk + 12 igieł do strzykawk
180 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/221/010

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

ampułkostrzykawka pegasys 180 mcg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

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

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Pegasys 180 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań peginterferon alfa-2a

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek 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 wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

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. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Pegasys i w jakim celu się go stosuje

Lek Pegasys zawiera substancję czynną peginterferon alfa-2a, która jest interferonem 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 wirusowego zapalenia wątroby typu B lub przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych. Jest również stosowany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dzieci i młodzieży w wieku lat 3 i starszych oraz przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u nieleczonych wcześniej dzieci i młodzieży w wieku 5 lat i powyżej. Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby typu B i C są zakażeniami wirusowymi wątroby.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B: Pegasys jest zwykle stosowany w monoterapii, jako jedyny lek.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C: Pegasys stosuje się w skojarzeniu z innymi lekami w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pwzw C).

Należy również zapoznać się z ulotką leku, który stosowany jest w skojarzeniu z lekiem Pegasys.

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 tego leku (wymienione w punkcie 6).
- jeżeli pacjent przebył zawał serca lub był hospitalizowany z powodu bardzo silnych bólów w klatce piersiowej, w ciągu ostatnich sześciu miesięcy.
- jeżeli pacjent cierpi na tzw. autoimmunologiczne zapalenie wątroby.
- jeżeli pacjent ma znacznie zaawansowaną chorobę wątroby i wątroba nie pracuje prawidłowo (co objawia się np. żółtaczką).
- jeżeli pacjentem jest dziecko poniżej 3. roku życia.
- jeśli pacjentem jest dziecko, które kiedykolwiek miało poważne zaburzenia psychiczne, takie jak ciężka depresja lub myśli samobójcze.

- jeśli pacjent jest zakażony zarówno wirusem zapalenia wątroby typu C i ludzkim wirusem niedoboru odporności oraz wątroba pacjenta nie pracuje prawidłowo (np. skóra przybrała kolor żółty).
- jeżeli pacjent jest leczony telbivudyną, lekiem stosowanym na WZW typu B. (patrz „Inne leki i Pegasys”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Pegasys należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę:

- jeżeli pacjent ma chorobę układu nerwowego lub chorobę psychiczną.
- jeżeli pacjent kiedykolwiek miał depresję lub objawy depresji (np. uczucie smutku, przygnębienie itp.).
- jeśli pacjent jest osobą dorosłą, która obecnie lub w przeszłości nadużywała środków odurzających (np. alkoholu lub narkotyków).
- 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.
- jeśli pacjent został poinformowany, że występuje u niego zespół VKH.
- jeżeli pacjent cierpi na chorobę tarczycy niedostatecznie kontrolowaną stosowanymi dotychczas lekami.
- 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.

Po rozpoczęciu leczenia lekiem Pegasys należy powiadomić lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę:

- jeśli pojawiają się objawy związane z depresją (np. uczucie smutku, przygnębienia itp.) (patrz punkt 4).
- jeśli pacjent zauważy zmiany widzenia.
- jeśli u pacjenta pojawiają się objawy przeziębienia lub innego zakażenia układu oddechowego (takie jak kaszel, gorączka, trudności w oddychaniu).
- jeśli w opinii pacjenta rozwija się u niego zakażenie (takie jak zapalenie płuc), ponieważ u pacjentów leczonych lekiem Pegasys może przejściowo wystąpić wyższe ryzyko rozwoju zakażenia.
- jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy krwawienia lub nadmierne siniaki, należy ten fakt niezwłocznie zgłosić lekarzowi.
- jeśli u pacjenta, w czasie leczenia, wystąpią objawy ciężkiej reakcji alergicznej (takie jak trudności w oddychaniu, świszczący oddech lub pokrzywka) należy niezwłocznie poszukać pomocy medycznej.
- jeśli u pacjenta wystąpiły objawy zespołu Vogt-Koyanagi-Harada; występują u niego jednocześnie następujące dolegliwości sztywność karku, ból głowy, utrata koloru skóry i włosów, zaburzenia wzroku (np. nieostre widzenie), i (lub) nieprawidłowości dotyczące słuchu (takie jak dzwonięcie w uszach).

Podczas leczenia lekarz będzie regularnie pobierał próbki krwi, aby sprawdzić zmiany w obrębie krwinek białych (komórek, które zwalczają zakażenia), krwinek czerwonych (komórki, które przenoszą tlen), płytek krwi (komórki odpowiadające za krzepnięcie krwi), pracy wątroby, glukozy (poziomu cukru we krwi) lub zmian innych wyników laboratoryjnych.

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 wymiotowaniu.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Pegasys jest ograniczone do dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C w wieku lat 5 i starszych lub dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B w wieku lat 3 i starszych. Leku Pegasys nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 3 lat, ponieważ zawiera on alkohol benzylowy i może powodować reakcje toksyczności oraz reakcje alergiczne u tych dzieci.

- **Jeśli dziecko ma chorobę psychiczną lub kiedykolwiek miało taką chorobę, należy porozmawiać z lekarzem, który będzie je obserwował w celu wykrycia objawów podmiotowych lub przedmiotowych depresji (patrz punkt 4).**
- **W trakcie przyjmowania leku Pegasys, u dziecka może dojść do spowolnienia wzrostu i rozwoju (patrz punkt 4).**

Inne leki i Pegasys

Nie należy przyjmować leku Pegasys podczas leczenia telbivudyną (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 telbivudyną. Jeśli pacjent jest leczony telbivudyną, musi o tym poinformować lekarza lub farmaceutę.

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 ulotką dołączoną do opakowania rybawiryny.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Jeżeli podczas stosowania leku Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną, istnieje możliwość zajścia w ciążę to, zarówno mężczyźni, jak i kobiety muszą stosować podczas współżycia seksualnego szczególne 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.

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.

Należy również zapoznać się z ulotką leku, który stosowany jest w skojarzeniu z lekiem Pegasys.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać żadnych maszyn, jeżeli w trakcie leczenia lekiem Pegasys pacjent odczuwa senność, zmęczenie lub ma zaburzenia orientacji.

Pegasys zawiera alkohol benzylowy, polisorbat 80 i sól

Lek zawiera 10 mg alkoholu benzylowego w każdej fiole, co odpowiada 10 mg/ml.

Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Podawanie alkoholu benzylowego małym dzieciom wiąże się z ryzykiem ciężkich działań niepożądanych, w tym zaburzeń oddychania (tzw. "gaspingsyndrome"). Leku Pegasys nie można podawać wcześniakom, noworodkom ani dzieciom w wieku do 3 lat.

Kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub pacjenci z chorobami wątroby lub nerek powinni skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku. Wynika to z faktu, iż duża ilość alkoholu benzylowego może gromadzić się w ich organizmie i powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną).

Ten lek zawiera 0,05 mg polisorbatu 80 w każdej fiole, co odpowiada 0,05 mg/ml. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Pegasys

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

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.

Lek Pegasys jest stosowany jako jedyny lek tylko wtedy, gdy pacjent nie może przyjmować rybawiryny z jakiegokolwiek powodu.

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.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Lekarz ustalił dokładną dawkę leku Pegasys, która zostanie zastosowana u dziecka i powie rodzicom/opiekunom, jak często należy ją podawać. Zazwyczaj stosowana dawka leku Pegasys zależy od wzrostu i masy ciała dziecka. W razie konieczności dawkę można zmienić w trakcie leczenia. U dzieci i młodzieży należy stosować lek Pegasys w ampułkostrzykawkach, ponieważ umożliwiają one modyfikacje dawkowania. Nie należy stosować dawki większej niż zalecona.

Czas leczenia skojarzonego u dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wynosi 6 do 12 miesięcy, w zależności od typu wirusa, który spowodował zakażenie i od odpowiedzi na leczenie. W przypadku przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B czas trwania leczenia lekiem Pegasys wynosi 48 tygodni. Należy skonsultować się ze swoim lekarzem i stosować 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 wstrzyknąć 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.

Leczenie skojarzone z innymi lekami w przewlekłym zapaleniu wątroby typu C

W przypadku leczenia skojarzonego lekiem Pegasys, należy postępować zgodnie z zaleceniami lekarza dotyczącymi dawkowania leków i zapoznać się również z ulotkami innych leków używanych w połączeniu z lekiem Pegasys.

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 jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten 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.

Wzrost i rozwój (dzieci i młodzież):

Niektóre dzieci i młodzież leczeni lekiem Pegasys z powodu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B przez 48 tygodni nie urosły ani nie zwiększyły swojej masy ciała w takim stopniu, jaki oczekiwano odpowiednio do wieku. Jeszcze nie wiadomo, czy osoby te osiągną swój przewidywany wzrost i masę ciała po zakończeniu leczenia.

W okresie do jednego roku stosowania leku Pegasys i rybawiryny, niektóre dzieci i młodzież z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C nie urosły ani nie zwiększyły swojej masy ciała w takim stopniu, jaki oczekiwano. Większość dzieci osiągnęła oczekiwany wzrost w ciągu 2 lat od zakończenia leczenia, a większość pozostałych dzieci w ciągu 6 lat od zakończenia leczenia. Istnieje możliwość, że Pegasys może wpływać na ostateczny wzrost osiągnięty w wieku dorosłym.

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 (częściej niż u 1 na 10 osób) objawy niepożądane podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną to:

Zaburzenia metaboliczne: utrata apetytu

Zaburzenia psychiczne i zaburzenia układu nerwowego: uczucie depresji (obniżony nastrój, zła samoocena, poczucie beznadziejności) niepokój, bezsenność, 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 rzadziej niż u 1 na 10 osób) 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 krzepności), niedokrwistość (zmniejszona liczba czerwonych krwinek) i powiększenie węzłów chłonnych

Zaburzenia hormonalne: nadczynność lub niedoczynność tarczycy

Zaburzenia psychiczne i zaburzenia układu nerwowego: zmiany nastroju i zmiany emocjonalne, agresja, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego, 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: ból ucha
Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe: przyspieszona czynność serca, kołatania serca, obrzęki kończyn, nagłe zaczerwienienie
Zaburzenia oddechowe: duszność podczas wysiłku, krwawienia z nosa, zapalenie nosa i gardła, zakażenia nosa i zatok (przestrzenie 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 rzadziej niż u 1 na 100 osób) 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 (wysokie stężenie cukru we krwi)
Zaburzenia metaboliczne: odwodnienie
Zaburzenia psychiczne i zaburzenia układu nerwowego: myśli samobójcze, omamy, neuropatia obwodowa (zaburzenia nerwów kończyn)
Zaburzenia oka: krwawienia do siatkówki (tylna część oka)
Zaburzenia ucha: utrata słuchu
Zaburzenia serca i 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 rzadziej niż u 1 na 1 000 osób) 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 i zaburzenia układu nerwowego: samobójstwa, zaburzenia psychiatryczne (ciężkie zaburzenia osobowości i pogorszenie funkcjonowania społecznego), 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 i zaburzenia naczyniowe: zawał mięśnia serca, niewydolność serca, bóle serca, przyspieszona czynność serca, zaburzenia rytmu lub zapalenie osierdzia i zapalenie mięśnia sercowego, 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 rzadziej niż u 1 na 10 000 osób) 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 i zaburzenia układu nerwowego: stan maniakalny (występowanie nadzwyczajnie podwyższonego nastroju) i zaburzenia dwubiegunowe (występowanie nadzwyczajnie podwyższonego nastroju na przemian ze smutkiem lub poczuciem beznadziei); myśli mordercze, udar

Zaburzenia oka: rzadka postać odwarstwienia siatkówki z płynem w obrębie siatkówki

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe: obwodowe niedokrwienie (niewystarczający dopływ krwi do kończyn)

Zaburzenia żołądka i jelit: niedokrwienne zapalenie jelit (niedostateczne zaopatrzenie jelit w krew), zmiana koloru języka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: poważne uszkodzenie mięśni i ból

Tętnicze nadciśnienie płucne: poważne zwężenie naczyń krwionośnych w płucach skutkujące wysokim ciśnieniem krwi w naczyniach krwionośnych przenoszących krew z serca do płuc. Może ono wystąpić w szczególności u pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak zakażenie wirusem HIV lub poważne schorzenia wątroby (marskość wątroby). Działania niepożądane mogą wystąpić w różnych punktach czasowych w czasie trwania leczenia, zazwyczaj kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem Pegasys.

Niektóre objawy niepożądane pojawiają się rzadziej, gdy Pegasys jest stosowany sam w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub C.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Pegasys

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Fiolki należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że 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 ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Pegasys

- Substancją czynną jest peginterferon alfa-2a. Każda fiolka z 1,0 ml roztworu zawiera 180 mikrogramów peginterferonu alfa-2a.
- Ponadto lek zawiera chlorek sodu, polisorbat 80, alkohol benzyłowy, octan sodu, kwas octowy oraz woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Pegasys i co zawiera opakowanie

Pegasys, roztwór do wstrzykiwań w fiolce (1 ml). Lek jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 lub 4 fiolki do jednorazowego podania. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

Wytwórca

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Austria

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Jak wstrzyknąć lek Pegasys

Poniższa instrukcja wyjaśnia sposób podania leku Pegasys z jednorazowej fiolki sobie lub swojemu dziecku. 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:

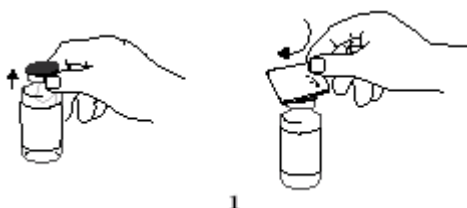
- fiolkę z roztworem leku Pegasys do wstrzyknięć

Niedolączone 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

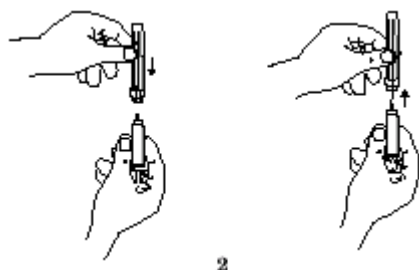
Odmierzanie dawki leku Pegasys

- Usunąć zewnętrzną przykrywkę zabezpieczającą fiolkę z lekiem (1).



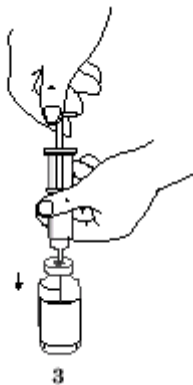
- Przeemyć gumowy korek zamykający fiolkę gazikiem nasączonym roztworem odczekaującym. Ten sam gazik może służyć do odkażenia skóry w miejscu, w które zostanie wstrzyknięty lek.

- Wyjąć strzykawkę z opakowania, nie dotykając jej końcówki.
- Wyjąć długą igłę i umocować na strzykawce (2).

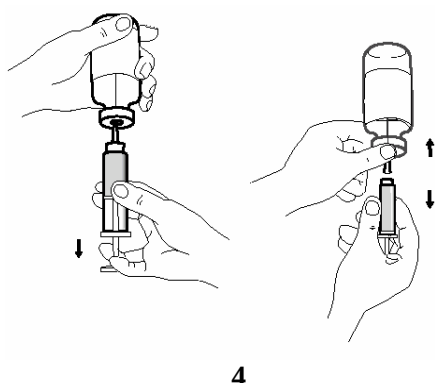


- Zdjąć z igły osłonkę zabezpieczającą, nie dotykając samej igły. Trzymać strzykawkę wraz z igłą w dłoni.

- Przebijając gumowy korek, wprowadzić igłę do fiolki zawierającej Pegasys (3).

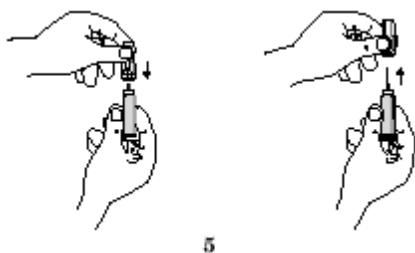


- Trzymając strzykawkę wraz z igłą wklutą do fiolki, obrócić ją „do góry dnem” (4).



Upewnić się, czy w obecnym położeniu końcówka igły jest zanurzona w roztworze leku. Wolną ręką pociągnąć tłok strzykawki.

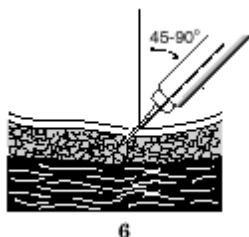
- Powoli ciągnąć tłok strzykawki tak, aby pobrać nieco więcej leku niż wynosi zalecona przez lekarza dawka.
- Trzymając nadal strzykawkę wraz z igłą skierowaną ku górze w fiolce, odłączyć strzykawkę od pozostającej w fiolce igły nie dotykając końcówki strzykawki.
- Wziąć krótką igłę i połączyć mocno 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 dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Pegasys 90 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
Pegasys 135 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
Pegasys 180 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
peginterferon alfa-2a

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek 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 wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

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. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Pegasys i w jakim celu się go stosuje

Lek Pegasys zawiera substancję czynną peginterferon alfa-2a, która jest interferonem o przedłużonym działaniu. Interferon jest białkiem, które modyfikuje odpowiedź układu immunologicznego organizmu celem zwalczania zakażenia i ciężkich chorób oraz blokowania wzrostu komórek nowotworowych.

Lek Pegasys jest stosowany w leczeniu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej u osób dorosłych.

Czerwieńca prawdziwa i nadpłytkowość samoistna to rzadkie rodzaje nowotworów, w których szpik kostny wytwarza zbyt wiele czerwonych krwinek, białych krwinek i płytek krwi (komórek, które pomagają w krzepnięciu krwi).

Czerwieńca prawdziwa i nadpłytkowość samoistna: Lek Pegasys jest stosowany jako jedyny lek.

Pegasys jest stosowany również w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B lub przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych. Jest również stosowany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dzieci i młodzieży w wieku lat 3 i starszych oraz przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u nieleczonych wcześniej dzieci i młodzieży w wieku 5 lat i powyżej. Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby typu B i C są zakażeniami wirusowymi wątroby.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B: Pegasys jest zwykle stosowany w monoterapii, jako jedyny lek.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C: Pegasys stosuje się w skojarzeniu z innymi lekami w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pwzw C).

Należy również zapoznać się z ulotką leku, który stosowany jest w skojarzeniu z lekiem Pegasys.

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 tego leku (wymienione w punkcie 6).
- jeżeli pacjent przeżył zawał serca lub był hospitalizowany z powodu bardzo silnych bólów w klatce piersiowej, w ciągu ostatnich sześciu miesięcy.
- jeżeli pacjent kiedykolwiek miał lub ma chorobę autoimmunologiczną (taką jak reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca lub choroba zapalna jelit).
- jeżeli u pacjenta występuje choroba tarczycy, która nie jest kontrolowana lekami.
- jeżeli pacjent ma znacznie zaawansowaną chorobę wątroby i wątroba nie pracuje prawidłowo (co objawia się np. żółtaczką).
- jeżeli pacjentem jest dziecko poniżej 3. roku życia.
- jeżeli pacjentem jest dziecko, które kiedykolwiek miało poważne zaburzenia psychiczne, takie jak ciężka depresja lub myśli samobójcze.
- jeżeli pacjent jest zakażony zarówno wirusem zapalenia wątroby typu C i ludzkim wirusem niedoboru odporności oraz wątroba pacjenta nie pracuje prawidłowo (np. skóra przybrała kolor żółty).
- jeżeli pacjent jest leczony telbivudyną, lekiem stosowanym na WZW typu B (patrz „Inne leki i Pegasys”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Pegasys należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę:

- jeżeli pacjent cierpi na chorobę układu nerwowego lub chorobę psychiczną.
- jeżeli pacjent kiedykolwiek miał depresję lub objawy depresji (np. uczucie smutku, przygnębienie itp.).
- jeżeli pacjent jest osobą dorosłą, która obecnie lub w przeszłości nadużywała środków odurzających (np. alkoholu lub narkotyków).
- 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.
- jeżeli pacjent został poinformowany, że występuje u niego zespół VKH.
- jeżeli pacjent cierpi na chorobę tarczycy niedostatecznie kontrolowaną stosowanymi dotychczas lekami.
- 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.

Po rozpoczęciu leczenia lekiem Pegasys należy powiadomić lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę:

- jeśli pojawią się objawy związane z depresją (np. uczucie smutku, przygnębienia itp.) (patrz punkt 4).
- jeśli pacjent zauważy zmiany widzenia.
- jeśli u pacjenta pojawią się objawy przeziębienia lub innego zakażenia układu oddechowego (takie jak kaszel, gorączka, trudności w oddychaniu).
- jeśli w opinii pacjenta rozwija się u niego zakażenie (takie jak zapalenie płuc), ponieważ u pacjentów leczonych lekiem Pegasys może przejściowo wystąpić wyższe ryzyko rozwoju zakażenia.
- jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy krwawienia lub nadmierne siniaki, należy ten fakt niezwłocznie zgłosić lekarzowi.

- jeśli u pacjenta, w czasie leczenia, wystąpią objawy ciężkiej reakcji alergicznej (takie jak trudności w oddychaniu, świszczący oddech lub pokrzywka) należy niezwłocznie poszukać pomocy medycznej.
- jeśli u pacjenta wystąpiły objawy zespołu Vogt-Koyanagi-Harada; występują u niego jednocześnie następujące dolegliwości sztywność karku, ból głowy, utrata koloru skóry i włosów, zaburzenia wzroku (np. nieostre widzenie), i (lub) nieprawidłowości dotyczące słuchu (takie jak dzwonienie w uszach).

Podczas leczenia lekarz będzie regularnie pobierał próbki krwi, aby sprawdzić zmiany w obrębie krwinek białych (komórek, które zwalczają zakażenia), krwinek czerwonych (komórki, które przenoszą tlen), płytek krwi (komórki odpowiadające za krzepnięcie krwi), pracy wątroby, glukozy (poziomu cukru we krwi) lub zmian innych wyników laboratoryjnych.

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 wymiotowaniu.

Dzieci i młodzież

Wskazanie do stosowania w czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej:

Leku Pegasys nie należy podawać dzieciom i młodzieży, ponieważ nie ma dostępnych informacji na temat stosowania leku Pegasys w tej grupie wiekowej w tych wskazaniach.

Wskazanie do stosowania w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B i C:

Stosowanie leku Pegasys jest ograniczone do dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C w wieku lat 5 i starszych lub dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B w wieku lat 3 i starszych. Leku Pegasys nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 3 lat, ponieważ zawiera on alkohol benzylowy i może powodować reakcje toksyczności oraz reakcje alergiczne u tych dzieci.

- **Jeśli dziecko ma chorobę psychiczną lub kiedykolwiek miało taką chorobę, należy porozmawiać z lekarzem, który będzie je obserwował w celu wykrycia objawów podmiotowych lub przedmiotowych depresji (patrz punkt 4).**
- **W trakcie przyjmowania leku Pegasys, u dziecka może dojść do spowolnienia wzrostu i rozwoju (patrz punkt 4).**

Inne leki i Pegasys

Nie należy przyjmować leku Pegasys podczas leczenia telbivudyną (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 telbivudyną. Jeśli pacjent jest leczony telbivudyną, musi o tym poinformować lekarza lub farmaceutę.

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 ulotką dołączoną do opakowania rybawiryny.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Jeżeli podczas stosowania leku Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną, istnieje możliwość zajścia w ciążę to, zarówno mężczyźni, jak i kobiety muszą stosować podczas współżycia seksualnego szczególne środki zapobiegania ciąży, ponieważ rybawiryna może okazać się bardzo szkodliwa dla nienarodzonego dziecka:

- **kobiety** mogące zajść w ciążę, 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 istnieje możliwość zajścia w ciążę, 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.

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.

Należy również zapoznać się z ulotką leku, który stosowany jest w skojarzeniu z lekiem Pegasys.

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.

Pegasys zawiera alkohol benzyłowy, polisorbat 80 i sól

Lek zawiera 5 mg alkoholu benzyłowego w każdej ampułkostrzykawce, co odpowiada 10 mg/ml.

Alkohol benzyłowy może powodować reakcje alergiczne.

Podawanie alkoholu benzyłowego małym dzieciom wiąże się z ryzykiem ciężkich działań niepożądanych, w tym zaburzeń oddychania (tzw. "gasping syndrome"). Leku Pegasys nie można podawać wcześniakom, noworodkom ani dzieciom w wieku do 3 lat.

Kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub pacjenci z chorobami wątroby lub nerek powinni skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku. Wynika to z faktu, iż duża ilość alkoholu benzyłowego może gromadzić się w ich organizmie i powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną).

Ten lek zawiera 0,025 mg polisorbatu 80 w każdej ampułkostrzykawce, co odpowiada 0,05 mg/ml. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Pegasys

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

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.

Czerwienica prawdziwa i nadpłytkowość samoistna u dorosłych

Lek Pegasys w leczeniu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej jest podawany jako jedyny lek w zalecanej dawce początkowej 45 mikrogramów raz w tygodniu podskórnie i dawka jest zwiększana zazwyczaj co miesiąc o 45 mikrogramów do maksymalnej dawki 180 mikrogramów raz w tygodniu podskórnie.

Lekarz może dostosowywać dawkę i (lub) wydłużać odstęp między podaniami.

Wirusowe zapalenie wątroby typu B i C u dorosłych

Lek Pegasys jest stosowany jako jedyny lek tylko wtedy, gdy pacjent nie może przyjmować rybawiryny z jakiegokolwiek powodu.

Pegasys stosowany sam lub w skojarzeniu z rybawiryną jest zazwyczaj podawany w dawce 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu. Patrz również poniższe nagłówki dotyczące terapii skojarzonych.

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.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Wirusowe zapalenie wątroby typu B (w wieku 3 lat i powyżej) i wirusowe zapalenie wątroby typu C (w wieku 5 lat i powyżej)

Lekarz ustalił dokładną dawkę leku Pegasys, która zostanie zastosowana u dziecka i powie rodzicom/opiekunom, jak często należy ją podawać. Zazwyczaj stosowana dawka leku Pegasys zależy od wzrostu i masy ciała dziecka. W razie konieczności dawkę można zmienić w trakcie leczenia. U dzieci i młodzieży należy stosować lek Pegasys w ampułkostrzykawkach, ponieważ umożliwiają one modyfikacje dawkowania. Nie należy stosować dawki większej niż zalecona.

Czas leczenia skojarzonego u dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wynosi 6 do 12 miesięcy, w zależności od typu wirusa, który spowodował zakażenie i od odpowiedzi na leczenie. W przypadku przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B czas trwania leczenia lekiem Pegasys wynosi 48 tygodni. Należy skonsultować się ze swoim lekarzem i stosować 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 wstrzyknąć 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 (wszyscy pacjenci w wieku 5 lat i powyżej)

W przypadku leczenia skojarzonego lekiem Pegasys z rybawiryną należy stosować się do zaleceń lekarskich dotyczących dawkowania obu leków.

Leczenie skojarzone z innymi lekami w przewlekłym zapaleniu wątroby typu C (wszyscy pacjenci w wieku 5 lat i powyżej)

W przypadku leczenia skojarzonego lekiem Pegasys, należy postępować zgodnie z zaleceniami lekarza dotyczącymi dawkowania leków i zapoznać się również z ulotkami innych leków używanych w połączeniu z lekiem Pegasys.

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 jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten 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.

Wzrost i rozwój (dzieci i młodzież):

Niektóre dzieci i młodzież leczeni lekiem Pegasys z powodu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B przez 48 tygodni nie urosły ani nie zwiększyły swojej masy ciała w takim stopniu, jaki oczekiwano odpowiednio do wieku. Jeszcze nie wiadomo, czy osoby te osiągną swój przewidywany wzrost i masę ciała po zakończeniu leczenia.

W okresie do jednego roku stosowania leku Pegasys i rybawiryny, niektóre dzieci i młodzież z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C nie urosły ani nie zwiększyły swojej masy ciała w takim stopniu, jaki oczekiwano. Większość dzieci osiągnęła oczekiwany wzrost w ciągu 2 lat od zakończenia leczenia, a większość pozostałych dzieci w ciągu 6 lat od zakończenia leczenia. Istnieje możliwość, że Pegasys może wpływać na ostateczny wzrost osiągnięty w wieku dorosłym.

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 (częściej niż u 1 na 10 osób) objawy niepożądane podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną to:

Zaburzenia metaboliczne: utrata apetytu

Zaburzenia psychiczne i zaburzenia układu nerwowego: uczucie depresji (obniżony nastrój, zła samoocena, poczucie beznadziejności) niepokój, bezsenność, ból głowy, trudności z koncentracją i zawroty głowy

Zaburzenia oddychania: kaszel, duszność

Zaburzenia układu pokarmowego: biegunka, nudności, bóle brzucha

Zaburzenia skóry: utrata włosów, odczyny skórne (w tym świąd, zapalenie skóry i suchość skóry)

Zaburzenia mięśni i kości: 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 rzadziej niż u 1 na 10 osób) 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 krzepności), niedokrwistość (zmniejszona liczba czerwonych krwinek) i powiększenie węzłów chłonnych

Zaburzenia hormonalne: nadczynność lub niedoczynność tarczycy

Zaburzenia psychiczne i zaburzenia układu nerwowego: zmiany nastroju i zmiany emocjonalne, agresja, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego, 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: ból ucha

Zaburzenia pracy serca i układu naczyniowego: przyspieszona czynność serca, kołatania serca, obrzęki kończyn, nagłe zacierwienie

Zaburzenia oddychania: 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 układu pokarmowego: 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 mięśni i kości: 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 rzadziej niż u 1 na 100 osób) 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 (wysokie stężenie cukru we krwi)
Zaburzenia metaboliczne: odwodnienie
Zaburzenia psychiczne i zaburzenia układu nerwowego: myśli samobójcze, omamy, neuropatia obwodowa (zaburzenia nerwów kończyn)
Zaburzenia oka: krwawienia do siatkówki (tylna część oka)
Zaburzenia ucha: utrata słuchu
Zaburzenia pracy serca i układu naczyniowego: nadciśnienie
Zaburzenia oddychania: sapanie
Zaburzenia układu pokarmowego: krwawienia z przewodu pokarmowego
Zaburzenia wątroby: zaburzenie czynności wątroby

Do rzadkich objawów niepożądanych podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną (występujących rzadziej niż u 1 na 1 000 osób) 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 i zaburzenia układu nerwowego: samobójstwa, zaburzenia psychiatryczne (ciężkie zaburzenia osobowości i pogorszenie funkcjonowania społecznego), śpiączka (głęboka, długotrwała utrata przytomności), drgawki, porażenie nerwu twarzowego (osłabienie mięśni twarzy)
Zaburzenia oka: zapalenie i obrzęk nerwu wzrokowego, zapalenie siatkówki, owrzodzenie rogówki
Zaburzenia pracy serca i układu naczyniowego: zawał mięśnia serca, niewydolność serca, bóle serca, przyspieszona czynność serca, zaburzenia rytmu lub zapalenie osierdzia i zapalenie mięśnia sercowego, krwotok mózgowy i zapalenie naczyń
Zaburzenia oddychania: śródmiąższowe zapalenie płuc z zejściem śmiertelnym, zakrzepy w płucach
Zaburzenia układu pokarmowego: wrzód żołądka, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby: niewydolność wątroby, zapalenie dróg żółciowych, stłuszczenie wątroby
Zaburzenia mięśni i kości: zapalenie mięśni
Zaburzenia nerek: niewydolność nerek
Urazy i zatrucia: przedawkowanie leku

Do bardzo rzadkich objawów niepożądanych podczas skojarzonego stosowania leku Pegasys z rybawiryną (występujących rzadziej niż u 1 na 10 000 osób) 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 i zaburzenia układu nerwowego: stan maniackalny (występowanie nadzwyczajnie podwyższonego nastroju) i zaburzenia dwubiegunowe (występowanie nadzwyczajnie podwyższonego nastroju na przemian ze smutkiem lub poczuciem beznadziei); myśli mordercze, udar

Zaburzenia oka: rzadka postać odwarstwienia siatkówki z płynem w obrębie siatkówki

Zaburzenia pracy serca i układu naczyniowego: obwodowe niedokrwienie (niewystarczający dopływ krwi do kończyn).

Zaburzenia układu pokarmowego: niedokrwienne zapalenie jelit (niedostateczne zaopatrzenie jelit w krew), zmiana koloru języka.

Zaburzenia mięśni i kości: poważne uszkodzenie mięśni i ból

Tętnicze nadciśnienie płucne: poważne zwężenie naczyń krwionośnych w płucach skutkujące wysokim ciśnieniem krwi w naczyniach krwionośnych przenoszących krew z serca do płuc. Może ono wystąpić w szczególności u pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak zakażenie wirusem HIV lub poważne schorzenia wątroby (marskość wątroby). Działania niepożądane mogą wystąpić w różnych punktach czasowych w czasie trwania leczenia, zazwyczaj kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem Pegasys.

Niektóre objawy niepożądane pojawiają się rzadziej, gdy Pegasys jest stosowany sam w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub C.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Pegasys

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Ampułkostrzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że opakowanie strzykawkę bądź igły 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 ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Pegasys

- Substancją czynną jest peginterferon alfa-2a. W każdej ampułkostrzykawce o pojemności 0.5 ml znajduje się roztwór 90, 135 lub 180 mikrogramów peginterferonu alfa-2a
- Ponadto lek zawiera chlorek sodu, polisorbat 80, alkohol benzyłowy, 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).

Pegasys, 90 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Strzykawka posiada podziałkę odpowiadającą dawce 90 mikrogramów (µg), 65 µg, 45 µg, 30 µg, 20 µg i 10 µg. Lek jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 ampułkostrzykawkę do jednorazowego podania

Pegasys, 135 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Strzykawka posiada podziałkę odpowiadającą dawce 135 mikrogramów (µg), 90 µg i 45 µg. Lek jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 4 ampułkostrzykawki lub wielopaku zawierającym 12 ampułkostrzykawkę (2 opakowania po 6) do jednorazowego podania. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Pegasys, 180 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Strzykawka posiada podziałkę odpowiadającą dawce 180 mikrogramów (µg), 135 µg i 90 µg. Lek jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 4 ampułkostrzykawki lub wielopaku zawierającym 12 ampułkostrzykawkę (2 opakowania po 6) do jednorazowego podania. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

Wytwórca

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Austria

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Jak wstrzyknąć lek Pegasys

Poniższa instrukcja wyjaśnia sposób podania leku Pegasys z użyciem ampułkostrzykawki sobie lub swojemu dziecku. 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:

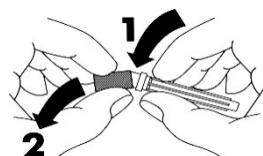
- ampułkostrzykawkę z roztworem leku Pegasys do wstrzyknięć
- igłę do wstrzykiwań

Niedołączone do opakowania:

- gazik
- mały kawałek jałowego bandaża lub gazy
- opatrunek samoprzylepny
- pojemnik na zużyte materiały

Przygotowanie strzykawki i igły do wstrzyknięcia

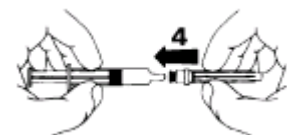
- Usunąć osłonkę zabezpieczającą nasadę igły (1-2).



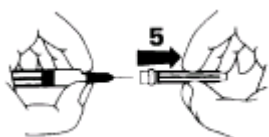
- Usunąć gumową osłonkę zabezpieczającą końcówkę ampułkostrzykawki (3). Nie dotykać jej końcówki.



- Mocno połączyć igłę z ampułkostrzykawką (4).



- Usunąć osłonkę zabezpieczającą igłę (5).

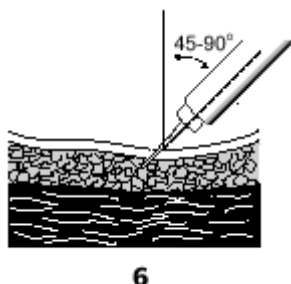


- Aby usunąć pęcherzyki powietrza ze strzykawki, lekko postukać kilka razy palcem, tak aby przesunęły się ku górze (nadal trzymając strzykawkę skierowaną igłą do góry). Powoli popchnąć tłok, odpowiednio korygując dawkę leku (objętość roztworu) wskazywaną w miejscu, gdzie krawędź tłoka dotyka strzykawki. 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 od odpowiedniego wskazania na podziałce.
- 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.