

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pegasys 135 микрограма инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон с 1 ml разтвор съдържа 135 микрограма пегинтерферон алфа-2а*. Микрограмите показват количеството на частта на интерферон алфа-2а в пегинтерферон алфа-2а без да се има предвид пегилирането.

*Активното вещество, пегинтерферон алфа-2а, е ковалентен конюгат на протеина интерферон алфа-2а, получен по рекомбинантна ДНК технология в *Escherichia coli* с бис-[монометоксиполиетилен гликол].

Активността на този лекарствен продукт не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група. За повече информация вижте точка 5.1.

Помощно вещество с известно действие: бензилов алкохол (10 mg/1 ml)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Разтворът е прозрачен и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хроничен хепатит В

Pegasys е показан за лечение на хепатит В „е” антиген (HBeAg)-положителен или HBeAg-отрицателен хроничен хепатит В (СНВ) при възрастни пациенти с компенсирано чернодробно заболяване и данни за вирусна репликация, повишени стойности на ALT и хистологично доказано чернодробно възпаление и/или фиброза (вж. точки 4.4 и 5.1).

Хроничен хепатит С

Възрастни пациенти

Pegasys е показан за лечение на хроничен хепатит С (СНС) при възрастни пациенти, които са позитивни за хепатит С вирусна рибонуклеинова киселина (HCV-РНК) в серума. Това включва пациенти с компенсирана цироза и/или едновременна инфекция с клинично стабилен HIV (вж. точка 4.4).

Оптималният начин за приложение на Pegasys при пациенти с хроничен хепатит С е в комбинация с рибавирин. Комбинацията от Pegasys и рибавирин е показана при нелекувани преди това пациенти и при възрастни пациенти, които не са се повлияли от предишно лечение с интерферон алфа (пегилиран или непегилиран), приложен самостоятелно или в комбинирана терапия с рибавирин.

Монотерапията е показана предимно в случай на непоносимост или противопоказание за рибавирин.

Педиатрични пациенти на възраст 5 години и по-големи:

Pegasys в комбинация с рибавирин е показан за лечение на хроничен хепатит С при нелекувани преди това деца и юноши на възраст 5 години и по-големи, които са положителни за HCV-РНК в серума.

При вземането на решение за започване на лечение в детска възраст, е важно да се има предвид потискането на растежа, предизвикано от комбинираната терапия. Обратимостта на потискането на растежа не е сигурна. Решението за започване на лечение следва да се преценява за всеки отделен случай (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне само от лекар с опит в лечението на пациенти с хепатит В или С.

Когато Pegasys трябва да се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

Дозировка

Хроничен хепатит В – възрастни пациенти

Препоръчителната доза и продължителност на приложение на Pegasys и при HBeAg-положителен, и при HBeAg-отрицателен хроничен хепатит В е 180 микрограма веднъж седмично в продължение на 48 седмици чрез подкожно приложение в корема или бедрото.

Хроничен хепатит С – нелекувани преди това възрастни пациенти

Препоръчителната доза на Pegasys е 180 микрограма веднъж седмично чрез подкожно приложение в корема или бедрото, приложен като комбинация с рибавирин перорално или като монотерапия.

Дозата на рибавирин, която трябва да се използва в комбинация с Pegasys, е дадена в Таблица 1. Дозата на рибавирин трябва да се прилага с храна.

Продължителност на лечението

Продължителността на комбинираното лечение на хроничен хепатит С с рибавирин зависи от генотипа на вируса. Терапията на пациентите, инфектирани с HCV с генотип 1, които имат измерима HCV РНК на 4-та седмица, независимо от вирусното натоварване преди лечението, трябва да продължава 48 седмици.

Лечение с продължителност 24 седмици може да се обмисли при пациенти, инфектирани с

- генотип 1 с ниско вирусно натоварване (ВВН) ($\leq 800\,000$ IU/ml) в началото или
- генотип 4,

които станат HCV РНК отрицателни на 4-та седмица и останат HCV РНК отрицателни на 24-та седмица. Общата продължителност на лечение от 24 седмици обаче може да бъде свързана с по-висок риск от рецидив в сравнение с продължителност на лечението от 48 седмици (вж. точка 5.1). При вземане на решение относно продължителността на лечението при тези пациенти трябва да се има предвид поносимостта към комбинирана терапия и допълнителни прогностични фактори, като степен на фиброза. При пациенти с генотип 1 и високо вирусно натоварване (ВВН) в началото ($> 800\,000$ IU/ml), които станат HCV РНК отрицателни на 4-та седмица и останат HCV РНК отрицателни на 24-та седмица, трябва още по-внимателно да се обмисли намаляване на продължителността на лечението, тъй като ограничените налични данни показват, че това може да има значително отрицателно влияние върху трайния вирусологичен отговор.

Пациенти, инфектирани с HCV генотип 2 или 3, които имат измерими нива на HCV РНК на 4-та седмица, трябва да получат 24-седмична терапия, независимо от вирусното натоварване преди лечението. Може да се обмисли лечение с продължителност само 16 седмици при отделни пациенти, инфектирани с генотип 2 или 3 с НВН ($\leq 800\,000$ IU/ml) на изходно ниво, които са станали HCV отрицателни до седмица 4 от лечението и остават HCV отрицателни до седмица 16. Лечение с обща продължителност 16 седмици може да бъде свързано с по-малък шанс за повлияване и е свързано с по-висок риск от рецидив в сравнение с лечение с продължителност 24 седмици (вж. точка 5.1). Когато се обмисля отклонение от стандартната 24-седмична продължителност на лечение при тези пациенти, трябва да се има предвид поносимостта към комбинираната терапия и наличието на допълнителни клинични или прогностични фактори, като степента на фиброза. Намаляването на продължителността на лечение при пациенти, инфектирани с генотип 2 или 3 с ВВН ($> 800\,000$ IU/ml) на изходно ниво, които са станали HCV отрицателни към седмица 4, трябва да става с по-голямо внимание, тъй като това може да окаже значително отрицателно влияние върху трайния вирусологичен отговор (вж. Таблица 1).

Наличните данни относно пациенти, инфектирани с генотип 5 или 6, са ограничени; поради това се препоръчва комбинирана терапия с рибавирин 1 000/1 200 mg в продължение на 48 седмици.

Таблица 1: Препоръки за дозиране при комбинирана терапия на пациенти с HCV

| Генотип | Доза на Pegasys | Доза на рибавирин | Продължителност |
|-----------------------------|-----------------|--|--|
| Генотип 1 НВН с БВО* | 180 микрограма | <75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 24 седмици или 48 седмици |
| Генотип 1 ВВН с БВО* | 180 микрограма | <75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 48 седмици |
| Генотип 4 с БВО* | 180 микрограма | <75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 24 седмици или 48 седмици |
| Генотип 1 или 4 без БВО* | 180 микрограма | <75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 48 седмици |
| Генотип 2 или 3 без БВО** | 180 микрограма | 800 mg | 24 седмици |
| Генотип 2 или 3 НВН с БВО** | 180 микрограма | 800 mg ^(a) | 16 седмици ^(a) или 24 седмици |
| Генотип 2 или 3 ВВН с БВО** | 180 микрограма | 800 mg | 24 седмици |

*БВО = бърз вирусологичен отговор (HCV РНК не се открива) на 4-та седмица и HCV РНК не се открива на 24-та седмица;

**БВО = бърз вирусологичен отговор (HCV РНК отрицателни) към седмица 4-та
НВН = $< 800\,000$ IU/ml; ВВН = $> 800\,000$ IU/ml

^(a)Засага не е ясно дали по-висока доза рибавирин (напр. 1 000/1 200 mg на ден въз основа на телесното тегло) води до по-висока честота на ТВО отколкото 800 mg на ден, когато лечението се скъси до 16 седмици.

Не е известен крайният клиничен ефект от скъсяване на първоначалното лечение на 16 седмици вместо 24 седмици, като се има предвид необходимостта от повторно лечение на пациентите без повлияване и с рецидив.

Препоръчителната продължителност на монотерапията с Pegasys е 48 седмици.

Хроничен хепатит С – лекувани възрастни пациенти

Препоръчителната доза Pegasys в комбинация с рибавирин е 180 μ g веднъж седмично чрез подкожно приложение. При пациенти <75 kg и ≥ 75 kg трябва да се прилагат съответно 1000 mg дневно и 1200 mg дневно рибавирин независимо от генотипа.

Пациенти, при които вирусът може да се открие на седмица 12, трябва да прекратят терапията. Препоръчителната обща продължителност на лечението е 48 седмици. Ако при пациенти, инфектирани с вирусния генотип 1, които не са се повлияли от предишна терапия с

пегинтерферон и рибавирин, се предвижда лечение, препоръчителната обща продължителност на лечението е 72 седмици (вж. точка 5.1).

Коинфектирани с HIV-HCV възрастни пациенти

Препоръчителната доза на Pegasys, самостоятелно или в комбинация с рибавирин, е 180 микрограма веднъж седмично подкожно в продължение на 48 седмици. При пациенти < 75 kg и ≥ 75 kg, инфектирани с HCV генотип 1, трябва да се прилагат съответно 1000 mg дневно и 1200 mg дневно рибавирин. Пациенти, инфектирани с други генотипове на вируса на HCV, различни от генотип 1, трябва да получават 800 mg дневно рибавирин. Продължителност на лечението под 48 седмици не е достатъчно проучена.

Предвидимост на отговора и липса на отговор - нелекувани преди това пациенти

Доказано е, че ранният вирусологичен отговор към седмица 12, определен като намаление на вирусното натоварване с 2 log или неоткриваеми нива на HCV РНК, имат прогностична стойност за траен вирусологичен отговор (вж. Таблицы 2 и 12).

Таблица 2: Прогностична стойност на вирусологичния отговор на седмица 12 при препоръчителната схема на прилагане при комбинирана терапия с Pegasys

| Генотип | Отрицателна | | | Положителна | | |
|----------------------|---------------------------|---------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------------|
| | Без отговор на седмица 12 | Без траен вирусологичен отговор | Прогностич на стойност | Отговор на седмица 12 | Траен вирусологичен отговор | Прогностич на стойност |
| Генотип 1 (N=569) | 102 | 97 | 95 % (97/102) | 467 | 271 | 58 % (271/467) |
| Генотип 2 и 3 (N=96) | 3 | 3 | 100 % (3/3) | 93 | 81 | 87 % (81/93) |

Отрицателната прогностична стойност при траен вирусологичен отговор при пациенти, лекувани с Pegasys като монотерапия, е 98%.

Подобна отрицателна прогностична стойност е наблюдавана при пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, лекувани с Pegasys като монотерапия или в комбинация с рибавирин (100% (130/130) или 98% (83/85) съответно). Положителни прогностични стойности от 45% (50/110) и 70% (59/84) са наблюдавани при пациенти, получаващи комбинирана терапия, коинфектирани с HIV-HCV, с вируси с генотип 1 и генотип 2/3.

Предвидимост на отговора и липса на отговор - лекувани пациенти

Доказано е, че при неповлияли се пациенти, лекувани повторно в продължение на 48 или 72 седмици, потискането на вируса на седмица 12 (неизмерима HCV РНК, определена като <50 IU/ml) е показателно за траен вирусологичен отговор. Вероятността да не се достигне траен вирусологичен отговор при 48 или 72 седмици на лечение, ако не е постигнато потискане на вируса на седмица 12, е съответно 96% (363 от 380) и 96% (324 от 339). Вероятността да се достигне траен вирусологичен отговор при 48 или 72 седмици на лечение, ако се постигне потискане на вируса на седмица 12, е съответно 35% (20 от 57) и 57% (57 от 100).

Коригиране на дозата поради нежелани реакции при възрастни пациенти

Общи положения

Ако е необходимо коригиране на дозата поради умерени до тежки нежелани лекарствени реакции (клинични и/или лабораторни находки), начално намаление на дозата до 135 микрограма обикновено е достатъчно при възрастни пациенти. В някои случаи е необходимо намаление на дозата до 90 микрограма или 45 микрограма. След отзвучаване на

нежеланата лекарствена реакция може да се обмисли увеличаване до или към първоначалната доза (вж. точки 4.4 и 4.8).

Хематологични (вж. също Таблица 3)

При възрастни се препоръчва намаляване на дозата при брой на неутрофилите $< 750/\text{mm}^3$. При пациенти с абсолютен брой неутрофили (АБН) $< 500/\text{mm}^3$ лечението трябва да се преустанови, докато стойностите на АБН достигнат до $> 1000/\text{mm}^3$. Лечението трябва да се поднови с доза първоначално от 90 микрограма Pegasys и броят на неутрофилите да се проследява.

Ръководство за намаляване на дозата въз основа на нивата на АБН при педиатрични пациенти е дадено в Таблица 7.

Препоръчва се намаляване на дозата до 90 микрограма, ако броят на тромбоцитите е $< 50\,000/\text{mm}^3$. Препоръчва се преустановяване на лечението, когато броят на тромбоцитите падне до ниво $< 25\,000/\text{mm}^3$.

Следните специфични препоръки се отнасят за лечение на анемия, която се е появила по време на лечението при възрастни: рибавирин трябва да се намали до 600 милиграма дневно (200 милиграма сутрин и 400 милиграма вечер) в един от следните случаи: (1) ако пациент без значително сърдечносъдово заболяване получи понижение на хемоглобина до $< 10\text{ g/dl}$ и $\geq 8,5\text{ g/dl}$ или (2) ако пациент със стабилно сърдечносъдово заболяване получи понижение на хемоглобина с $\geq 2\text{ g/dl}$ по време на някоя от четирите седмици на лечение. Не се препоръчва връщане към първоначалната дозировка. Лечението с рибавирин трябва да се преустанови в един от следните случаи: (1) ако пациент без значително сърдечносъдово заболяване получи потвърдено понижение на хемоглобина до $< 8,5\text{ g/dl}$; (2) ако пациент със стабилно сърдечносъдово заболяване поддържа стойности на хемоглобина $< 12\text{ g/dl}$ въпреки 4 седмици на лечение с намалена доза. При отзвучаване на отклонението приложението на 600 милиграма дневно рибавирин може да се възстанови, а след това да се увеличи до 800 милиграма дневно по усмотрение на лекуващия лекар. Връщане към първоначалната дозировка не се препоръчва.

Таблица 3: Коригиране на дозата при нежелани лекарствени реакции (за повече указания вж. също и горния текст)

| | Намаление на рибавирин до 600 mg | Спиране на рибавирин | Намаление на Pegasys до 135/90/45 микрограма | Спиране на Pegasys | Спиране на комбинацията |
|---|---|--|--|---------------------|-------------------------|
| Абсолютен брой неутрофили | | | $< 750/\text{mm}^3$ | $< 500/\text{mm}^3$ | |
| Брой тромбоцити | | | $< 50\,000/\text{mm}^3$ $> 25\,000/\text{mm}^3$ | | $< 25\,000/\text{mm}^3$ |
| Хемоглобин – при липса на сърдечно заболяване | $< 10\text{ g/dl}$ и $\geq 8,5\text{ g/dl}$ | $< 8,5\text{ g/dl}$ | | | |
| Хемоглобин – при стабилно сърдечно заболяване | намаляване с $\geq 2\text{ g/dl}$ по време на някоя от 4-те седмици | $< 12\text{ g/dl}$ въпреки намалената доза през 4-те седмици | | | |

В случай на непоносимост към рибавирин, трябва да се продължи с монотерапия с Pegasys.

Чернодробна функция

Колесанията в отклоненията на функционалните чернодробни проби са чести при пациенти с хроничен хепатит С. Наблюдавано е повишение на ALT над изходните нива (ИН) при пациенти, лекувани с Pegasys, включително при пациенти с вирусологичен отговор.

При клинични изпитвания при възрастни пациенти с хроничен хепатит С са наблюдавани изолирани случаи на повишение на ALT ($\geq 10 \times \text{ULN}$ или $\geq 2 \times \text{ИН}$ при пациенти с ИН на ALT $\geq 10 \times \text{ULN}$) при 8 от 451 пациенти, лекувани с комбинирана терапия, което е отзвучало без коригиране на дозата. При прогресивно и персистиращо повишение на ALT дозата трябва да се намали първоначално до 135 микрограма. Ако нивата на ALT продължават да се повишават, независимо от намалението на дозата, или се съпътстват от повишение на билирубина или данни за чернодробна декомпенсация, лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4). Ръководство за намаляване на дозата въз основа на нивата на ALT при педиатрични пациенти е дадено в Таблица 7.

При пациенти с хроничен хепатит В, преходни резки повишения на нивата на ALT, понякога превишаващи 10 пъти горната граница на нормата, не са рядкост и може да отразяват имунния клирънс. Обикновено лечението не трябва да започва, ако стойностите на ALT са 10 пъти над горната граница на нормата. Трябва да се обмисли продължаване на лечението с по-често мониториране на чернодробната функция по време на рязкото повишение на нивата на ALT. Ако дозата на Pegasys се намали или лечението се преустанови, терапията може да се поднови след отзвучаване на повишението (вж. точка 4.4).

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на препоръчителната дозировка от 180 микрограма веднъж седмично, когато се започва лечение с Pegasys при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване трябва да се прилага начална доза от 135 микрограма (вж. точка 5.2). Независимо от началната доза или степента на бъбречното увреждане, пациентите трябва да се проследяват, като дозата на Pegasys се намали съответно при поява на нежелани лекарствени реакции в хода на лечението.

Чернодробно увреждане

Доказано е, че при пациенти с компенсирана цироза (напр. Child-Pugh A) приложението на Pegasys е ефективно и безопасно. Pegasys не е изследван при пациенти с декомпенсирана цироза (напр. Child-Pugh B или C или кървящи варици на хранопровода) (вж. точка 4.3).

Класификацията Child-Pugh разделя пациентите на групи А, В и С или “лека”, “умерена” и “тежка”, съответстващи на скор 5-6, 7-9 и 10-15, съответно.

Модифицирана оценка

| Оценка | Степен на отклонение | Скор |
|--------------------------------|----------------------|------|
| Енцефалопатия | няма | 1 |
| | степен 1-2 | 2 |
| | степен 3-4* | 3 |
| Асцит | липсва | 1 |
| | лек | 2 |
| | умерен | 3 |
| S-билирубин (mg/dl) | <2 | 1 |
| | 2,0-3 | 2 |
| | >3 | 3 |
| SI единица = $\mu\text{mol/l}$ | <34 | 1 |
| | 34-51 | 2 |
| | >51 | 3 |
| S-албумин (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 |

*Степенуване по Trey, Burns и Saunders (1966)

Педиатрична популация

Pegasys е противопоказан при новородени и малки деца до 3 години поради наличието на помощното вещество бензилов алкохол (вж. точки 4.3 и 4.4).

При деца и юноши на възраст от 5 до 17 години с хроничен хепатит С и телесна повърхност (BSA) по-голяма от $0,7 \text{ m}^2$, препоръчителните дози на Pegasys и рибавирин са представени в Таблица 4 и Таблица 5. При педиатрични пациенти се препоръчва употребата на Pegasys предварително напълнени спринцовки. Pegasys предварително напълнени писалки не позволяват подходящо адаптиране на дозата при тези пациенти. Пациентите, които започват лечение преди навършване на 18 години, трябва да поддържат педиатричните дози до завършване на терапията.

Pegasys не трябва да се използва при деца с телесна повърхност (BSA) по-малка от $0,71$, тъй като липсват данни за тази субпопулация.

BSA се изчислява по формулата на Mosteller:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\left(\frac{\text{Height (cm)} \times \text{Weight (kg)}}{3600}\right)}$$

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението с Pegasys в комбинация с рибавирин при педиатрични пациенти с хроничен хепатит С се определя от вирусния генотип. Пациенти, които са инфектирани с вирусен генотип 2 или 3, трябва да получават лечение за 24 седмици, докато пациенти, инфектирани с някой от другите генотипове, трябва да получават лечение за 48 седмици.

Пациенти, които все още имат откриваеми нива на HCV-РНК въпреки първоначалното лечение от 24 седмици, трябва да прекъснат лечението, тъй като е малко вероятно да се постигне траен вирусологичен отговор при продължаване на терапията.

Таблица 4: Препоръки за дозиране на Pegasys при педиатрични пациенти на възраст от 5 до 17 години

| Граница на телесна повърхност (BSA) (m ²) | Седмична доза (µg) |
|---|--------------------|
| 0,71-0,74 | 45 |
| 0,75-1,08 | 65 |
| 1,09-1,51 | 135 |
| >1,51 | 180 |

При деца и юноши на възраст от 5 до 17 години с хроничен хепатит С, препоръчителната доза на рибавирин се основава на телесното тегло, с прицелна доза от 15 mg/kg/ден, разделена на две дневни дози. За деца и юноши с тегло 23 kg или повече, схема на прилагане с използване на рибавирин таблетки от 200 mg е дадена в Таблица 5. Пациентите и грижешите се за тях не трябва да се опитват да чупят таблетките от 200 mg.

Таблица 5: Препоръки за дозиране на рибавирин при педиатрични пациенти на възраст от 5 до 17 години

| Телесно тегло kg (lbs) | Дневна доза на рибавирин (Прибл. 15 mg/kg/ден) | Брой таблетки рибавирин |
|------------------------|--|--|
| 23 – 33 (51-73) | 400 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 1 x 200 mg таблетки следобед |
| 34 – 46 (75-101) | 600 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 2 x 200 mg таблетки следобед |
| 47 – 59 (103-131) | 800 mg/ден | 2 x 200 mg таблетки сутрин 2 x 200 mg таблетки следобед |
| 60 – 74 (132-163) | 1000 mg/ден | 2 x 200 mg таблетки сутрин 3 x 200 mg таблетки следобед |
| ≥75 (>165) | 1200 mg/ден | 3 x 200 mg таблетки сутрин 3 x 200 mg таблетки следобед |

Коригиране на дозата поради нежелани реакции при педиатрични пациенти

При педиатрични пациенти, въз основа на токсичността (вж. Таблица 6), може да се направят до три нива на промяна на дозата, преди да се обмисли прекъсване или преустановяване на лечението.

Таблица 6: Препоръчителна промяна на дозата на Pegasys при педиатрични пациенти

| Начална доза (µg) | Намаляване с 1 ниво (µg) | Намаляване с 2 нива (µg) | Намаляване с 3 нива (µg) |
|-------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 65 | 45 | 30 | 20 |
| 90 | 65 | 45 | 20 |
| 135 | 90 | 65 | 30 |
| 180 | 135 | 90 | 45 |

Ако се появи токсичност, която може да бъде свързана с приложението на Pegasys и/или рибавирин, дозата на единия или двата лекарствени продукта може да се намали. Освен това, рибавирин или комбинираната терапия Pegasys плюс рибавирин може да се преустанови. Важно е да се отбележи, че рибавирин не трябва никога да се прилага като монотерапия. Специфични за педиатричната популация препоръки за промени на дозата поради токсичност, за която е известно, че има връзка с приложението на Pegasys, са представени в Таблица 7. Освен ако не е отбелязано друго, при лечението на всички други видове токсичност трябва да се следват препоръките за възрастни.

Таблица 7: Препоръки за промяна на дозата поради токсичност при педиатрични пациенти

| Токсичност | Промяна на дозата на Pegasys |
|------------------------------------|---|
| Неутропения | <p>750-999 клетки/mm³: Седмица 1-2 - незабавно коригиране с 1 ниво; Седмица 3-48: без изменение.</p> <p>500-749 клетки/mm³: Седмица 1-2 - прекъсване на приема до >750 клетки/mm³, след това приемът се подновява с 1 ниво на коригиране, изследва се всяка седмица през следващите 3 седмици, за да се потвърди, че белите кръвни клетки (ANC) са >750 клетки/mm³; Седмица 3-48 - незабавно коригиране с 1 ниво.</p> <p>250-499 клетки/mm³: Седмица 1-2 - прекъсване на приема до >750 клетки/mm³, след това приемът се подновява, като дозата се коригира с 2 нива; Седмица 3-48 - прекъсване на приема до >750 клетки/mm³, след това приемът се подновява, като дозата се коригира с 1 ниво.</p> <p>< 250 клетки/mm³ (или фебрилна неутропения) лечението се преустановява.</p> |
| Повишена аланин трансaminaза (ALT) | <p>При персистиращи или нарастващи повишения ≥ 5, но < 10 x ГГН, дозата се намалява с 1 ниво на коригиране и се следи седмично нивото на ALT, за да е сигурно, че то е стабилно или намалява</p> <p>При персистиращи стойности на ALT ≥ 10 x ГГН лечението се преустановява.</p> |

При педиатрични пациенти токсичността, свързана с лечението с рибавирин като напр. анемия, появила се по време на лечението, ще се лекува с намаляване на пълната доза. Нивата на намаляване на дозата са дадени в Таблица 8.

Таблица 8: Препоръки за намаляване на дозата на рибавирин при педиатрични пациенти

| Пълна доза (Прибл. 15 mg/kg/ден) | Изменение на дозата в една стъпка (Прибл. 7,5 mg/kg/ден) | Брой таблетки рибавирин |
|----------------------------------|--|--|
| 400 mg/ден | 200 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин |
| 600 mg/ден | 400 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 1 x 200 mg таблетки следобед |
| 800 mg/ден | 400 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 1 x 200 mg таблетки следобед |
| 1000 mg/ден | 600 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 2 x 200 mg таблетки следобед |
| 1200 mg/ден | 600 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 2 x 200 mg таблетки следобед |

Няма достатъчно опит с Pegasys при лечение на педиатрични пациенти с HCV на възраст между 3 и 5 години или такива, които не са лекувани адекватно преди това. Няма данни при педиатрични пациенти, които да са с коинфекция с HCV/HIV или имат бъбречно увреждане.

Начин на приложение

Pegasys се прилага подкожно в корема или бедрото. Експозицията на Pegasys е била намалена при проучвания след приложение на Pegasys в рамото (вж. точка 5.2).

Pegasys е предназначен за прилагане от пациента или грижещия се за него. Всеки флакон трябва да се използва само от един човек и е за еднократна употреба.

Препоръчва се подходящо обучение за немедицински специалисти, които ще прилагат този лекарствен продукт. „Инструкциите за потребителя”, приложени в опаковката, трябва да се спазват внимателно от пациента.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към алфа интерферони, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Автоимунен хепатит
- Тежко нарушение на чернодробната функция или декомпенсирала цироза на черния дроб
- Анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, включително нестабилно или неконтролирано сърдечно заболяване в предшестващите шест месеца (вж. точка 4.4)
- Пациенти, инфектирани с HIV-HCV, с цироза и със скор по Child-Pugh ≥ 6 , освен ако не се дължи на индиректна хипербилирубинемия, предизвикана от лекарствени продукти като атазанавир и индинавир.
- Комбинация с телбивудин (вж. точка 4.5).
- Новородени и малки деца до 3-годишна възраст поради съдържанието на бензилов алкохол като помощно вещество (вж. точка 4.4 за бензилов алкохол)
- При педиатрични пациенти, наличие или анамнеза за тежко психично заболяване, особено тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство.

За противопоказания към рибавирин, когато Pegasys ще се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка също и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Психични нарушения и нарушения от страна на централната нервна система (ЦНС): При някои пациенти са наблюдавани тежки ефекти от страна на ЦНС, особено депресия, суицидни идеи и опити за самоубийство по време на лечение с Pegasys и дори след преустановяването на терапията, предимно в 6-месечния период на проследяване. Други ефекти от страна на ЦНС, включително агресивно поведение (понякога насочено срещу други хора, напр. намерение за убийство), биполарни разстройства, мания, объркване и промяна на психичното състояние, са наблюдавани при приложение на алфа-интерферони. Всички пациенти трябва да се наблюдават внимателно за признаци или симптоми на психични разстройства. При поява на симптоми на психични разстройства, лекуващият лекар трябва да има предвид потенциалната сериозност на тези нежелани реакции, като трябва да се обмисли необходимостта от подходящо лечение. Ако психичните симптоми персистират или се влошат, или се установят суицидни идеи, препоръчва се преустановяване на лечението с Pegasys и проследяване на пациента с намеса на психиатър, при необходимост.

Пациенти с анамнеза за или наличие на тежки психични състояния: Ако се прецени, че е необходимо лечение с Pegasys при пациенти с анамнеза за или наличие на тежки психични състояния, то трябва да се започне само след осигуряване на подходяща индивидуална диагностика и лечение на психичното състояние.

Употребата на Pegasys при деца и юноши с наличие или анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3).

Растеж и развитие (деца и юноши): По време на лечебния курс с продължителност 48 седмици при пациенти на възраст от 5 до 17 години, загубата на тегло и потискането на растежа са чести (вж. точки 4.8 и 5.1).

На 2-рата година след лечение с Pegasys, 16% от педиатричните пациенти остават 15 персентила или повече под изходната си крива на теглото, а 11% остават 15 персентила или повече под изходната си крива на ръста.

Оценка на съотношението полза/риск при деца за всеки отделен случай

Очакваната полза от лечението трябва да се оценява внимателно на фона на данните за безопасност, които се наблюдават при деца и юноши при клиничните изпитвания (вж. точки 4.8 и 5.1).

- Важно е да се има предвид, че комбинираната терапия предизвиква потискане на растежа, обратимостта на което не е сигурно.
- Този риск трябва да се съпостави с основните характеристики на заболяването на детето, като например данни за прогресията на заболяването (главно фиброза), съпътстващи заболявания, които могат да окажат негативно влияние на прогресията на заболяването (като едновременно инфектиране с HIV), както и прогностичните фактори за отговор (генотип на HCV и вирусно натоварване).

Когато е възможно, детето трябва да се лекува след пубертетния пик на растежа, за да се намали риска от потискане на растежа. Няма данни за дългосрочните ефекти върху половото съзряване.

Когато Pegasys ще се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка също и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

Чернодробна хистология преди лечението

На всички пациенти в проучванията с хроничен хепатит С е направена чернодробна биопсия преди включването, но в дадени случаи (т.е., при пациенти с генотип 2 или 3), е възможно лечение без хистологично потвърждение. Трябва да се направи справка със съвременните указания за лечение по отношение на необходимостта от чернодробна биопсия преди започването на терапията.

При пациенти с нормална ALT, фиброзата прогресира средно по-бавно отколкото при пациенти с повишена ALT. Това трябва да се има предвид във връзка с други фактори, като генотип на HCV, възраст, екстрахепатални прояви, риск от предаване и др., които повлияват решението дали заболяването да се лекува или не.

Лабораторни изследвания преди и по време на лечението

Препоръчва се преди началото на лечението с Pegasys на всички пациенти да се направят рутинните хематологични и биохимични лабораторни изследвания.

Следните стойности могат да се приемат като изходни при започване на лечението:

- брой на тромбоцитите $\geq 90\,000/\text{mm}^3$
- абсолютен брой на неутрофилите $\geq 1500/\text{mm}^3$
- адекватно контролирана тироидна функция (TSH и T4).

Хематологичните изследвания трябва да се повторят след 2 и 4 седмици, а биохимични изследвания – на четвъртата седмица. Периодично по време на лечението трябва да се провеждат допълнителни изследвания.

При клинични изпитвания лечението с Pegasys е свързано с намаление на общия брой бели кръвни клетки (БКК) и на абсолютен брой на неутрофилите (АБН), обикновено започващо през първите 2 седмици на лечението (вж. точка 4.8). Прогресивно намаление след 8 седмици на лечение не е било наблюдавано често. Намалението на АБН е било обратимо след намаляване на дозата или след преустановяване на лечението (вж. точка 4.2), като при повечето

пациенти са достигнати нормални стойности не по-късно от 8 седмици, а изходните нива са достигнати при всички пациенти след около 16 седмици.

Лечението с Pegasys е свързано с намаляване на броя на тромбоцитите, които се връща към изходните си нива преди лечението в рамките на периода на наблюдение след терапията (вж. точка 4.8). В някои случаи може да има нужда от промяна на дозата (вж. точка 4.2).

При клиничните изпитвания е наблюдавано развитие на анемия (хемоглобин < 10 g/dl) при до 15% от пациентите с хроничен хепатит С, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин. Честотата зависи от продължителността на лечение и дозата на рибавирин (вж. точка 4.8). Рискът от развитие на анемия е по-голям при жените.

Необходимо е повишено внимание, когато Pegasys се прилага в комбинация с други потенциални миелосупресори.

В литературата се съобщава за панцитопения и подтискане на костния мозък, възникващи 3 до 7 седмици след приложение на пегинтерферон и рибавирин едновременно с азатиоприн. Тази миелотоксичност е обратима 4 до 6 седмици след преустановяване на HCV антивирусната терапия и едновременното приложение на азатиоприн и не рецидивира при подновяване на самостоятелното лечение с всяко от лекарствата (вж. точка 4.5).

Употребата на комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти с хроничен хепатит С, които не са се повлияли от предшестващо лечение, не е достатъчно проучена при пациенти, които са прекъснали предишното лечение поради хематологични нежелани реакции. Лекарите, които обмислят лечение при такива пациенти, трябва внимателно да преценят рисковете в сравнение с ползата от повторно лечение.

Ендокринна система

Има съобщения за отклонения в тироидната функция или влошаване на предшестващо тироидно заболяване при употреба на алфа интерферони, включително Pegasys. Преди започване на терапия с Pegasys трябва да се изследват нивата на TSH и T₄. Лечението с Pegasys може да започне или да продължи, ако нивата на TSH могат да се поддържат в нормални граници посредством медикаментозна терапия. В хода на лечението трябва да се определят нивата на TSH, ако пациентът развие клинични симптоми, отговарящи на евентуално нарушение на тироидната функция (вж. точка 4.8). При лечение с Pegasys са били наблюдавани хипогликемия, хипергликемия и захарен диабет (вж. точка 4.8). Пациенти с тези състояния, които не могат да се контролират ефективно с медикаментозно лечение, не трябва да започват монотерапия с Pegasys или комбинирана терапия с Pegasys/рибавирин. Пациенти, които развият тези състояния по време на лечение и не могат да се контролират с медикаментозно лечение, трябва да преустановят терапията с Pegasys или Pegasys/рибавирин.

Сърдечносъдова система

Лечението с алфа интерферони, включително Pegasys, е свързано с хипертония, надкамерни аритмии, застойна сърдечна недостатъчност, болка в гръдния кош и миокарден инфаркт. Препоръчва се на пациентите с предшестващи сърдечни заболявания да се прави електрокардиограма преди началото на лечението с Pegasys. Ако възникне влошаване на сърдечносъдовия статус, лечението трябва да се прекъсне временно или да се преустанови. При пациенти със сърдечносъдово заболяване, наличието на анемия може да наложи намаление на дозата или преустановяване на лечението с рибавирин (вж. точка 4.2).

Чернодробна функция

При пациенти, които развият признаци на чернодробна декомпенсация по време на лечението, приложението на Pegasys трябва да се преустанови. Наблюдавано е повишение на ALT над изходните нива при пациенти на лечение с Pegasys, включително при пациенти с вирусологичен отговор. Лечението трябва да се спре, когато повишението на нивата на ALT е прогресивно и клинически значимо, независимо от намаляването на дозата, или е съпроводено от повишение на директния билирубин (вж. точки 4.2 и 4.8).

За разлика от хроничен хепатит С, при хроничен хепатит В обострянето на заболяването по време на лечение не е рядкост и се характеризира с преходно и потенциално значимо повишение на серумната ALT. При клинични изпитвания на Pegasys при пациенти с HBV подчертаното повишение на трансaminaзите е било придружено с леко изразени промени в другите показатели на чернодробната функция, без данни за чернодробна декомпенсация. При приблизително половината от случаите с рязко повишение, превишаващо 10 пъти горната граница на нормата, дозата на Pegasys е била намалена или лечението е било преустановено до нормализиране на трансaminaзите, като другото лечение е продължило без промяна. Във всички случаи е препоръчано по-често мониториране на чернодробната функция.

Свърхчувствителност

По време на лечение с алфа интерферони рядко са наблюдавани тежки, остри реакции на свърхчувствителност (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия). Ако това се случи, лечението трябва да се спре и незабавно да се започне подходящо медикаментозно лечение. Преходните обриви не налагат прекъсване на терапията.

Автоимунно заболяване

Има съобщения за развитие на автоантитела и автоимунни заболявания по време на лечение с алфа интерферони. Пациентите, предразположени към развитие на автоимунни заболявания, може да са изложени на по-голям риск. Пациентите с признаци или симптоми, съвместими с автоимунни нарушения, трябва да се изследват внимателно и съотношението полза-риск на продължителното лечение с интерферон трябва да се преоцени (вж. също и *Ендокринна система* в точки 4.4 и 4.8).

Има съобщения за случаи на синдром на Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) при пациенти с хроничен хепатит С, лекувани с интерферон. Този синдром представлява грануломатозно възпалително нарушение, което засяга очите, слуховата система, менингите и кожата. При съмнение за синдром на VKH, антивирусното лечение трябва да бъде преустановено и да се помисли за кортикостероидна терапия (вж. точка 4.8).

Фебрилитет/инфекции

Въпреки че признаци на фебрилитет може да се свързват с грипopodobен синдром, който се съобщава често по време на лечение с интерферон, трябва да се изключат други причини за персистиращ фебрилитет, особено сериозни инфекции (бактериални, вирусни, микотични), по-специално при пациенти с неутропения. Съобщава се за сериозни инфекции (бактериални, вирусни, микотични) и сепсис по време на лечение с алфа интерферони, включително Pegasys. Трябва незабавно да се започне подходящо антиинфекциозно лечение и да се помисли за преустановяване на терапията.

Очни промени

В редки случаи при лечение с Pegasys се съобщава за ретинопатия, включително кръвоизливи в ретината, памукообразни дегенеративни петна, едем на папилата, невропатия на зрителния нерв и артериална или венозна оклузия на ретината, които може да доведат до загуба на зрението. Всички пациенти трябва да се подложат на основен офталмологичен преглед. Всеки пациент, който се оплаква от намаление или загуба на зрението, трябва да се подложи на незабавен и пълен офталмологичен преглед. При възрастни и педиатрични пациенти със съществуващи офталмологични нарушения (напр. диабетна или хипертонична ретинопатия) трябва да се провеждат периодични офталмологични прегледи по време на лечението с Pegasys. Лечението с Pegasys трябва да се преустанови при пациенти, при които се развият нови или се влошат наличните офталмологични заболявания.

Белодробни промени

По време на лечение с Pegasys се съобщава за белодробни симптоми, включващи диспнея, белодробни инфилтрати, пневмония и пневмонити. В случай на персистиращи или необясними белодробни инфилтрати или нарушена белодробна функция, лечението трябва да се преустанови.

Кожни нарушения

Приложението на алфа интерферони е било свързано с обостряне или поява на псориазис и саркоидоза. Pegasys трябва да се прилага внимателно при пациенти с псориазис и при случаи на поява или влошаване на псориазисни лезии трябва да се обмисли преустановяване на лечението.

Трансплантация

Безопасността и ефикасността на лечението с Pegasys и рибавирин не са установени при пациенти с трансплантация на черен дроб или други органи. Има съобщения за отхвърляне на чернодробната и бъбречната присадка след приложение на Pegasys, самостоятелно или в комбинация с рибавирин.

Коинфекция с HIV-HCV

Моля, направете справка със съответната кратка характеристика на продукта на антиретровирусните лекарствени продукти, които ще се приемат едновременно с лечението за HCV, относно проявите и лечението на токсичните явления, специфични за всеки продукт и възможността за припокриване с токсичността на Pegasys със или без рибавирин. При проучването NR15961, където пациентите са лекувани едновременно със ставудин и интерферон със или без рибавирин, честотата на панкреатит и/или лактацидоза е била 3% (12/398).

Пациенти, коинфектирани с HIV и получаващи високоактивна антиретровирусна терапия (ВААРТ), може да са подложени на повишен риск от развитие на лактацидоза. Поради това трябва да се внимава при добавяне на Pegasys и рибавирин към ВААРТ (вж. КХП на рибавирин).

Пациенти, коинфектирани с HCV/HIV с напреднал стадий на цироза, получаващи ВААРТ, може да са подложени също и на повишен риск от развитие на чернодробна декомпенсация и възможно смърт, ако се лекуват с рибавирин в комбинация с интерферони, включително Pegasys. Изходните показатели при коинфектирани циротични пациенти, които може да са свързани с чернодробна декомпенсация, включват: повишени стойности на серумния билирубин, понижени стойности на хемоглобина, повишена алкална фосфатаза или понижен брой на тромбоцити, както и лечение с диданозин (ddI).

Едновременната употреба на рибавирин и зидовудин не се препоръчва поради повишен риск от анемия (вж. точка 4.5).

По време на лечението, коинфектираните пациенти трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на чернодробна декомпенсация (включително асцит, енцефалопатия, кървене от разширени вени, увредена синтезна функция на черния дроб, напр. Child-Pugh скор 7 или повече). Child-Pugh скорът може да се повлияе от фактори, свързани с лечението (напр. индиректна хипербилирубинемия, намален албумин), а не непременно да се дължи на чернодробната декомпенсация. Лечението с Pegasys трябва да се преустанови незабавно при пациенти с чернодробна декомпенсация.

При пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, има ограничени данни относно ефикасността и безопасността при пациенти с брой на CD4 под 200 клетки/ μ l. Поради това се препоръчва внимание при лечението на пациенти с нисък брой на CD4.

Нарушения на зъбите и пародонта

Има съобщения за нарушения на зъбите и пародонта, които могат да доведат до загуба на зъбите, при пациенти, получаващи комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин. Освен това, сухотата на устата може да има увреждащ ефект върху зъбите и лигавицата на устата по време на продължително лечение с комбинацията от Pegasys и рибавирин. Пациентите трябва да мият зъбите си щателно два пъти дневно и да се подлагат на редовни стоматологични прегледи. При

някои пациенти може да се наблюдава също и повръщане. При възникване на такава реакция, тези пациенти трябва да бъдат съветвани след това устата да се изплакне добре.

Употреба на пегинтерферон като дългосрочна поддържаща монотерапия (неодобрена употреба)

При едно рандомизирано, контролирано изпитване в САЩ (HALT-C) при неповлияващи се пациенти с HCV с различна степен на фиброза, при които в продължение на 3,5 години е изследвано самостоятелно лечение с Pegasys 90 микрограма седмично, не е наблюдавано значимо намаление на скоростта на прогресия на фиброзата или свързаните клинични събития.

Помощно вещество

Pegasys съдържа бензилов алкохол. Не трябва да се прилага на недоносени бебета или новородени. Може да предизвика токсични реакции и анафилактични реакции при кърмачета и деца до 3-годишна възраст.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Приложението на 180 микрограма Pegasys веднъж седмично на здрави мъже в продължение на 4 седмици не е оказало ефект върху фармакокинетичните профили на мефенитоин, дапсон, дебризоквин и толбутамид, което показва, че Pegasys няма ефект върху метаболитната активност *in vivo* на изоензимите на цитохром P450 3A4, 2C9, 2C19 и 2D6.

При същото проучване е наблюдавано 25% повишение на AUC на теофилин (маркер на активността на цитохром P450 1A2), което показва, че Pegasys е инхибитор на активността на цитохром P450 1A2. При пациенти, приемащи теофилин едновременно с Pegasys, трябва да се проследяват серумните концентрации на теофилин и дозата му да се коригира съответно. Максимално взаимодействие между теофилин и Pegasys може да се очаква след повече от 4 седмици на лечение с Pegasys.

Пациенти, инфектирани само с HCV и пациенти, инфектирани само с HBV

При едно фармакокинетично проучване при 24 пациенти с HCV, получаващи едновременно поддържаща терапия с метадон (медиана на дозата 95 mg; граници 30 mg до 150 mg), лечението с Pegasys 180 микрограма s.c. веднъж седмично в продължение на 4 седмици е било свързано със средни нива на метадон, които са били с 10% до 15% по-високи от изходните. Клиничното значение на тези данни не е известно; въпреки това, пациентите трябва да бъдат мониторираны за признаци и симптоми на метадонова токсичност. Трябва да се има предвид рискът от удължаване на QT-интервала особено при пациенти, лекувани с високи дози метадон.

Поради инхибиторното действие върху инозинмонофосфат дехидрогеназата, рибавирин може да повлияе метаболизма на азатиоприн, което може да доведе до кумулиране на 6-метилтиоинозин монофосфат (6-MTHMP). Това е свързано с миелотоксичност при пациентите, лекувани с азатиоприн. Необходимо е да се избягва употребата на пегинтерферон алфа-2а и рибавирин едновременно с азатиоприн. В отделни случаи, когато ползата от едновременното приложение на рибавирин с азатиоприн оправдава потенциалния риск, се препоръчва внимателно наблюдение на хематологичните показатели по време на едновременна употреба с азатиоприн, за да се идентифицират признаците на миелотоксичност, като тогава лечението с тези лекарствени продукти трябва да се спре (вж. точка 4.4).

Резултатите от фармакокинетичната част на пилотните проучвания фаза III не показват фармакокинетично взаимодействие на ламивудин с Pegasys при пациенти с HBV или между Pegasys и рибавирин при пациенти с HCV.

Клинично изпитване, изследващо комбинацията на телбивудин 600 mg дневно с пегилиран интерферон алфа-2а, 180 микрограма, прилаган веднъж седмично подкожно за лечение на HBV, показва, че комбинацията е свързана с повишен риск от развитие на периферна

невропатия. Механизмът, по който възникват тези събития, не е известен; следователно, комбинираното лечение с телбивудин и други интерферони (пегилирани или стандартни) също може да доведе до по-висок риск. Освен това, ползата от комбинацията на телбивудин с интерферон алфа (пегилиран или стандартен) засега не е установена. Поради това комбинирането на Pegasys с телбивудин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Пациенти, коинфектирани с HIV-HCV

Не са наблюдавани видими данни за лекарствени взаимодействия при 47 пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, завършили 12-седмично фармакокинетично проучване с цел изследване на ефекта на рибавирин върху интрацелуларното фосфорилиране на някои нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ламивудин и зидовудин или ставудин). Поради голямата вариабилност обаче доверителните интервали са били доста големи. Плазмената експозиция на рибавирин изглежда не се повлиява при едновременното приложение на нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ).

Едновременното приложение на рибавирин и диданозин не се препоръчва. Експозицията на диданозин или неговия активен метаболит (дидеоксиаденозин 5'-трифосфат) се увеличава *in vitro*, когато диданозин се прилага едновременно с рибавирин. Има съобщения за фатална чернодробна недостатъчност, както и периферна невропатия, панкреатит и симптоматична хиперлактатемия/лактацидоза при приложение на рибавирин.

Съобщава се за екзацербация на анемия, дължаща се на рибавирин, когато зидовудин е част от схема на лечение на HIV, въпреки че точният механизъм все още не е изяснен. Едновременното прилагане на рибавирин и зидовудин не се препоръчва поради повишен риск от анемия (вж. точка 4.4). Ако това вече е факт, трябва да се обмисли замяна на зидовудин в комбинираната антиретровирусна терапия. Това е особено важно при пациенти с анамнеза за анемия, предизвикана от зидовудин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на пегинтерферон алфа-2а при бременни жени. Проучванията при животни с интерферон алфа-2а показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3) и потенциалният риск при хора не е известен. Pegasys трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза от лечението оправдава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали пегинтерферон алфа-2а/метаболитите се екскретират в кърмата. Поради възможността от нежелани лекарствени реакции при кърмачетата, кърменето трябва да се преустанови преди да се започне лечение.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на пегинтерферон алфа-2а върху фертилитета при жени. Наблюдавано е удължаване на менструалния цикъл с пегинтерферон алфа-2а при женски маймуни (вж. точка 5.3).

Приложение с рибавирин

Доказани са значителни тератогенни и/или ембриоцидни ефекти във всички животински видове, третирани с рибавирин. Лечението с рибавирин е противопоказано при бременни жени. Трябва да се внимава изключително много, за да се избегне бременност при пациентки жени или при партньорки на пациенти мъже, лекувани с Pegasys в комбинация с рибавирин. Пациентките жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по

време на лечението и 4 месеца след приключването му. Пациентите мъже или техните партньорки трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 7 месеца след приключването му. Моля, направете справка с КХП на рибавирин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Pegasys повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които развият замаяване, объркване, сънливост или умора, трябва да бъдат предупредени да избягват шофирането или работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Хроничен хепатит С

Честотата и тежестта на най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции с Pegasys са подобни на тези, съобщени с интерферон алфа-2а (вж. Таблица 9). Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции с Pegasys 180 микрограма са предимно леко до умерено изразени по тежест и са овладявани без необходимост от промяна на дозата или преустановяване на лечението.

Хроничен хепатит В

При клинични изпитвания с 48 седмици на лечение и 24 седмици период на проследяване, профилът на безопасност на Pegasys при пациенти с хроничен хепатит В е бил подобен на този, наблюдаван при пациенти с хроничен хепатит С. С изключение на пирексията, честотата на повечето от съобщените нежелани реакции е била забележимо по-малка при пациенти с хроничен хепатит В, лекувани с монотерапия с Pegasys, в сравнение с пациентите с HCV, лекувани с монотерапия с Pegasys (вж. Таблица 9). Нежелани събития са получили 88% от пациентите, лекувани с Pegasys, в сравнение с 53% от пациентите, лекувани с ламивудин в сравнителната група, като 6% от пациентите, лекувани с Pegasys и 4% от лекуваните с ламивудин са получили сериозни нежелани събития по време на клиничните изпитвания. Нежеланите събития или лабораторните отклонения са довели до оттегляне от лечението с Pegasys на 5% от пациентите, докато под 1% от пациентите са отпаднали от лечението с ламивудин поради такива причини. Процентът на пациенти с цироза, които са отпаднали от лечението, е бил подобен на този от общата популация във всяка група на лечение.

Хроничен хепатит С при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение

Като цяло, профилът на безопасност на Pegasys в комбинация с рибавирин при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение, е подобен на този на нелекуваните дотогава пациенти. При едно клинично изпитване при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение с пегилиран интерферон алфа-2b/рибавирин, с експозиция на пациентите или на 48, или на 72 седмици на лечение, честотата на оттегляне от лечение с Pegasys и лечение с рибавирин поради нежелани събития или лабораторни отклонения е била съответно 6% и 7% в рамената, лекувани 48 седмици, и 12% и 13%, съответно, в рамената, лекувани 72 седмици. Подобни са били резултатите и при пациенти с цироза или преход към цироза, като честотата на оттегляне от лечението с Pegasys и лечението с рибавирин е била по-висока в рамената, лекувани 72 седмици (13% и 15%) в сравнение с рамената, лекувани 48 седмици (6% и 6%). Пациентите, които са се оттеглили от предшестващата терапия с пегилиран интерферон алфа-2b/рибавирин поради хематологични токсични ефекти, не са били включени в това проучване.

При друго клинично изпитване неповлияващите се пациенти с напреднала фиброза или цироза (скор по Ishak от 3 до 6) и нисък изходен брой тромбоцити до 50 000/mm³ са били лекувани 48 седмици. Хематологичните лабораторни отклонения, наблюдавани през първите 20 седмици от

проучването, включват анемия (26% от пациентите са получили ниво на хемоглобина <10 g/dl), неутропения (30% са имали абсолютен брой неутрофили < 750/mm³) и тромбоцитопения (13% са имали брой на тромбоцитите < 50 000/ mm³) (вж. точка 4.4).

Хроничен хепатит С и коинфекция с HIV

При пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, профилът на клиничните нежелани реакции, съобщени за Pegasys, приложен самостоятелно или в комбинация с рибавирин, е бил подобен на този, наблюдаван при пациентите, инфектирани само с HCV. При $\geq 1\%$ до $\leq 2\%$ от пациентите с HIV-HCV, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин, се съобщават и други нежелани лекарствени реакции: хиперлактацидемия/лактацидоза, грип, пневмония, емоционална лабилност, апатия, шум в ушите, фаринголарингеална болка, хейлит, придобита липодистрофия и хроматурия. Лечението с Pegasys е било свързано с намаление на абсолютния брой на CD4+ клетки през първите 4 седмици без намаление на процента на CD4+ клетките. Намалението на броя на CD4+ клетките е било обратимо след намаление на дозата или преустановяване на терапията. Приложението на Pegasys не е имало забележимо отрицателно влияние върху контрола на HIV вирусемията по време на терапията или в периода на проследяване. Данните относно пациентите с коинфекция с брой на CD4+ клетките < 200/ μ l са ограничени.

Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 9 са обобщени нежеланите реакции, които се съобщават при монотерапия с Pegasys при пациенти с хроничен хепатит В или хроничен хепатит С и с Pegasys в комбинация с рибавирин при пациенти с хроничен хепатит С. Нежеланите реакции, съобщени при клинични изпитвания, са групирани според честотата, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до < 1/10), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до < 1/100), редки ($\geq 1/10\ 000$ до < 1/1\ 000), много редки (< 1/10\ 000). За спонтанни съобщения на нежелани реакции от постмаркетинговия опит, честотата не е известна (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 9: Нежелани реакции, съобщени при монотерапия с Pegasys при пациенти с HBV или HCV или в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV при клинични изпитвания и постмаркетингова употреба

| Система на организма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|---|-------------|---|---------------------------|----------------------------------|-------------|----------------------|
| Инфекции и инфестации | | Бронхит, инфекция на горните дихателни пътища, орална кандидоза, херпес симплекс, микотични, вирусни и бактериални инфекции | Пневмония, кожна инфекция | Ендокардит, отит на външното ухо | | Сепсис |
| Неоплазми - доброкачествени и злокачествени | | | Чернодробна неоплазма | | | |

| Система на организма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|--|---|---|----------------------------|---|---|---|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | Тромбоцитопения, анемия, лимфаденопатия | | Панцитопения | Апластична анемия | Чиста аплазия на червените кръвни клетки |
| Нарушения на имунната система | | | Саркоидоза, тиреоидит | Анафилаксия, системен лупус еритематодес, ревматоиден артрит | Идиопатична или тромботична тромбоцитопенична пурпура | Отхвърляне на чернодробна и бъбречна присадка. Болест на Vogt-Koyanagi-Harada |
| Нарушения на ендокринната система | | Хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм | Диабет | Диабетна кетоацидоза | | |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Анорексия | | Дехидратация | | | |
| Психични нарушения | Депресия*, тревожност, безсъние* | Агресия, промени в настроението, емоционални нарушения, нервност, понижено либидо | Суицидни идеи, халюцинации | Самоубийство, психотични нарушения | | Мания, биполярни разстройства, намерение за убийство |
| Нарушения на нервната система | Главоболие, замаяване*, нарушена концентрация | Синкоп, мигрена, влошаване на паметта, слабост, хипоестезия, хиперестезия, парестезия, тремор, нарушение на вкуса, кошмари, сънливост | Периферна невропатия | Кома, гърчове, лицева парализа | | Мозъчна исхемия |
| Нарушения на очите | | Замъглено зрение, болка в очите, възпаление на очите, ксерофталмия | Кървоизлив в ретината | Невропатия на зрителния нерв, оток на папилата, съдово нарушение на ретината, ретинопатия, язва на роговицата | Загуба на зрение, | Серьозно отлепване на ретината |
| Нарушения на ухото и лабиринта | | Вертиго, болка в ушите | Загуба на слуха | | | |

| Система на организма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|--|---------------------------------------|--|-----------------------------------|--|---|----------------------|
| Сърдечни нарушения | | Тахикардия, периферен оток, сърцебиене | | Миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия, стенокардия, аритмия, предсърдно мъждене, перикардит, надкамерна тахикардия | | |
| Съдови нарушения | | Зачервяване на кожата | Хипертония | Мозъчен кръвоизлив, васкулит | | Периферна исхемия |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Диспнея, кашлица | Диспнея при усилие, епистаксис, назофарингит, конгестия на синусите, назална конгестия, ринит, болки в гърлото | Хрипове | Интерстициален пневмонит, включително с летален изход, белодробен емболизъм | | |
| Стомашно-чревни нарушения | Диария*, гадене*, коремна болка* | Повръщане, диспепсия, дисфагия, разязвявания в устата, кървене от венците, глосит, стоматит, метеоризъм, сухота в устата | Кървене от стомашно-чревния тракт | Пептична язва, панкреатит | | Исхемичен колит |
| Хепатобилиарни нарушения | | | Чернодробна дисфункция | Чернодробна недостатъчност, холангит, мастна чернодробна дегенерация | | |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Алопеция, дерматит, сърбеж, суха кожа | Псориазис, уртикария, екзема, обрив, засилено изпотяване, нарушение на кожата, реакция на фоточувствителност, нощно изпотяване | | | Синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, ангиоедем, еритема мултиформе | |

| Система на организма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|---|---|--|---------|---------------------------|-------------|----------------------|
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Миалгия, артралгия | Болка в гърба, артрит, мускулна слабост, костна болка, болка в шията, мускулно-скелетна болка, мускулни спазми | | Миозит | | Рабдомиолиза |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | | | Бъбречна недостатъчност | | |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | | Импотентност | | | | |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Пирексия, ригор*, болка*, астения, умора, реакция на мястото на инжектиране*, раздразнителност* | Болка в гърдите, грипоподобно заболяване, неразположение, летаргия, горещи вълни, жажда | | | | |
| Изследвания | | Понижение на теллото | | | | |
| Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции | | | | Предозиране на веществото | | |

*Тези нежелани реакции са били чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) при пациенти с хроничен хепатит В, лекувани с монотерапия с Pegasys

Описание на избрани нежелани реакции

Лабораторни стойности

Лечението с Pegasys е свързано с абнормни стойности на лабораторните показатели: повишение на ALT, повишение на билирубина, електролитни нарушения (хипокалиемия, хипокалциемия, хипофосфатемия), хипергликемия, хипогликемия и повишаване на нивата на триглицеридите (вж. точка 4.4). При до 2% от пациентите, лекувани с монотерапия с Pegasys и с комбинирана терапия с рибавирин, е наблюдавано повишение на нивата на ALT, което е довело до коригиране на дозата или преустановяване на лечението.

Лечението с Pegasys е свързано с понижаване на стойностите на хематологичните показатели (левкопения, неутропения, лимфопения, тромбоцитопения и хемоглобин), които обикновено се подобряват след коригиране на дозата и се връщат към нивата преди лечението от 4 до 8 седмици след преустановяване на терапията (вж. точки 4.2 и 4.4).

Умерена (АБН: $0,749-0,5 \times 10^9/l$) и тежка (АБН: $< 0,5 \times 10^9/l$) неутропения е наблюдавана съответно при 24% (216/887) и 5% (41/887) от пациентите, получавали Pegasys 180 микрограма и рибавирин 1000/1200 милиграма в продължение на 48 седмици.

Анти-интерферон антитела

1-5% от пациентите, лекувани с Pegasys, са развили неутрализиращи анти-интерферон антитела. Както при другите интерферони, по-висока честота на неутрализиращи антитела е наблюдавана при хроничен хепатит В. И при двете заболявания обаче това не е корелирало с липса на терапевтичен отговор.

Тиреоидна функция

Лечението с Pegasys е свързано с клинично значими промени в стойностите на лабораторните показатели на тиреоидната функция, които са наложили клинична намеса (вж. точка 4.4). Честотата (4,9%), наблюдавана при пациенти, получаващи Pegasys/рибавирин (NV15801), е подобна на тази, наблюдавана при другите интерферони.

Лабораторни стойности при пациенти, коинфектирани с HIV-HCV

Въпреки че признаци на хематологична токсичност от неутропения, тромбоцитопения и анемия са наблюдавани по-често при пациенти с HIV-HCV, при повечето от тях овладяването им е било възможно чрез промяна на дозата и приложение на растежни фактори, като нечесто се е налагало преждевременно преустановяване на лечението. Намаляване на АБН под 500 клетки/mm^3 е наблюдавано съответно при 13% и 11% от пациентите, получавали монотерапия с Pegasys и комбинирано лечение. Намаление на тромбоцитите под $50\,000/\text{mm}^3$ е наблюдавано съответно при 10% и 8% от пациентите, получавали монотерапия с Pegasys и комбинирано лечение. Анемия (хемоглобин $< 10 \text{ g/dl}$) се съобщава съответно при 7% и 14% от пациентите, получавали монотерапия с Pegasys или комбинирано лечение.

Педиатрична популация

Хроничен хепатит С

При едно клинично изпитване при 114 педиатрични пациенти (на възраст от 5 до 17 години), лекувани с Pegasys самостоятелно или в комбинация с рибавирин (вж. точка 5.1), промяна на дозата е била необходима при приблизително една трета от пациентите, най-често поради неутропения и анемия. По принцип, профилът на безопасност, наблюдаван при педиатрични пациенти, е подобен на този при възрастни. При педиатричното проучване, най-често срещаните нежелани реакции при пациенти, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин в продължение на до 48 седмици, са грипоподобно заболяване (91%), главоболие (64%), стомашно-чревно нарушение (56%) и реакция на мястото на инжектиране (45%). Пълен списък на нежеланите реакции, съобщени при тази група на лечение ($n=55$), е даден в Таблица 10. Седем пациенти, получавали комбинирано лечение с Pegasys и рибавирин в продължение на 48 седмици, са прекъснали лечението поради причини, свързани с безопасността (депресия, отклонения при психиатрична експертиза, преходна слепота, ексудати в ретината, хипергликемия, захарен диабет тип 1 и анемия). Повечето от нежеланите реакции, съобщени в проучването, са леки или умерени по тежест. Тежки нежелани реакции са съобщени при 2-ма пациенти в групата на комбинирана терапия с Pegasys плюс рибавирин (хипергликемия и холецистектомия).

Таблица 10: Нежелани реакции, които са докладвани при педиатрични пациенти с HCV и с назначена терапия с Pegasys и рибавирин в проучване NV17424

| Органна система | Много чести | Чести |
|---|---|---|
| Инфекции и инфестации | | Инфекциозна мононуклеоза, стрептококов фарингит, грип, вирусен гастроентерит, кандидоза, гастроентерит, зъбен абсцес, хордеолум, инфекция на пикочните пътища, назофарингит |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | Анемия |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Намален апетит | Хипергликемия, захарен диабет тип 1 |
| Психични нарушения | Безсъние | Депресия, тревожност, халюцинации, абнормно поведение, агресия, гняв, разстройство с дефицит на вниманието/хиперактивност |
| Нарушения на нервната система | Главоболие | Замайване, нарушение на вниманието, мигрена |
| Нарушения на очите | | Преходна слепота, ексудати в ретината, зрителни нарушения, дразнене в очите, болки в очите, сърбеж в очите |
| Нарушения на ухото и лабиринта | | Болка в ухото |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | Диспнея, епистаксис |
| Стомашно-чревни нарушения | Стомашно-чревно нарушение | Болка в горната част на корема, стоматит, гадене, афтозен стоматит, нарушение на устата |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | | Подуване на лицето, лекарствен обрив |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Мускулно-скелетна болка | Болка в гърба, болки в крайниците |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | Дизурия, инконтиненция, нарушение на пикочните пътища |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | | Вагинално течение |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Грипоподобно заболяване, реакция на мястото на инжектиране, раздразнителност, умора | Пирексия, хематом на мястото на приложение, болка |
| Изследвания | | Отклонения при психиатрична експертиза |
| Хирургически и медицински интервенции | | Екстракция на зъб, холецистектомия |
| Социални предпоставки | | Проблеми в обучението |

Наблюдавано е потискане на растежа при педиатрични пациенти (вж. точка 4.4). При педиатрични пациенти, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys плюс рибавирин е наблюдавано изоставане в теглото и ръста след 48 седмици на лечение, в сравнение с изходното ниво. Персентилите за тегло за възрастта и ръст за възрастта в сравнение с популацията, приета за норма, намаляват в хода на лечението. В края на 2 годишното проследяване след терапията, повечето от пациентите са се върнали към персентилите за тегло и ръст на изходната нормативна крива на растежа (средният персентил за тегло е 64% на изходно ниво и 60% на втората година след лечението; средният персентил за ръст е 54% на изходно ниво и 56% на втората година след лечението). В края на лечението, 43% от пациентите са имали намаление

на персентила за тегло от 15 или повече персентила, а 25% са имали намаление на персентила за ръст от 15 или повече персентила, в сравнение с нормативните криви на растежа. На втората година след лечението, 16% от пациентите остават с 15 или повече персентила под изходната крива на теглото, а 11% остават с 15 или повече персентила под изходната крива на ръста.

Лабораторни стойности

Намалението на хемоглобина, неутрофилите и тромбоцитите може да наложи намаление на дозата или трайно преустановяване на лечението (вж. Таблица 3 и Таблица 7). Повечето лабораторни отклонения, отбелязани по време на клиничното изпитване, са се върнали до изходните нива малко след преустановяване на лечението.

4.9 Предозиране

Има съобщения за предозиране, включващо 2 инжекции в последователни дни (вместо през една седмица), до ежедневно инжектиране в продължение на 1 седмица (т.е. 1260 микрограма седмично). При нито един от тези пациенти не са отбелязани необичайни, тежки или ограничаващи лечението събития. При клинични изпитвания са прилагани седмични дози до 540 и 630 микрограма съответно при пациенти с бъбречно-клетъчен карцином и хронична миелогенна левкемия. Доза-ограничаващите токсични реакции са били умора, повишени чернодробни ензими, неутропения и тромбоцитопения, които съответстват на лечението с интерферон.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, интерферони, АТС код: L03AB11

Механизъм на действие

Пегилираният интерферон алфа-2а (Pegasys) се образува при конюгирането на PEG реагент (бис-монометокси полиетилен гликол) с интерферон алфа-2а. Pegasys притежава антивирусна и антипролиферативна активност *in vitro*, която е характерна за интерферон алфа-2а.

Интерферон алфа-2а е конюгиран с бис-[монометокси полиетилен гликол] до заместване на един мол полимер/мол протеин. Средната молекулна маса е приблизително 60 000, от които протеиновата част представлява приблизително 20 000.

Фармакодинамични ефекти

След лечение с Pegasys 180 микрограма нивата на HCV РНК намаляват двуфазно при отговарящи пациенти с хепатит С. Първата фаза на намалението започва 24 до 36 часа след първата доза Pegasys и е последвана от втората фаза на намалението, която продължава през следващите 4 до 16 седмици при пациенти, които са достигнали траен вирусологичен отговор. Рибавирин не е показал значителен ефект върху началната вирусна кинетика през първите 4 до 6 седмици при пациенти, лекувани с комбинацията рибавирин и пегилиран интерферон алфа-2а или интерферон алфа.

Клинична ефикасност и безопасност

Хроничен хепатит В

При всички клинични изпитвания са набирани пациенти с хроничен хепатит В с активна вирусна репликация, измерена чрез HBV ДНК, повишени нива на ALT и резултати от чернодробна биопсия, отговарящи на хроничен хепатит. В проучване WV16240 са набирани

пациенти, положителни за HBeAg, а в проучване WV16241 – пациенти, отрицателни за HBeAg и положителни за анти-HBe. И в двете проучвания продължителността на лечението е 48 седмици, с 24-седмичен период на проследяване без лечение. При двете проучвания е сравнявано лечение с Pegasys плюс плацебо срещу Pegasys плюс ламивудин срещу монотерапия с ламивудин. В тези клинични изпитвания не са били включвани пациенти, инфектирани едновременно с HBV-HIV.

Степента на повлияване в края на периода на проследяване при двете проучвания е представена в Таблица 11. При проучване WV16240 първичните крайни точки за ефикасност са HBeAg сероконверсия и HBV ДНК под 10^5 копия/ml. При проучване WV16241 първичните крайни точки за ефикасност са нормализиране на ALT и HBV ДНК под 2×10^4 копия/ml. HBV ДНК е била измервана чрез COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR тест (граница на откриване 200 копия/ml).

Общо 283/1351 (21%) от пациентите са имали напреднала фиброза или цироза, 85/1351 (6%) са имали цироза. Не е открита разлика в степента на повлияване между тези пациенти и пациентите без напреднала фиброза или цироза.

Таблица 11: Серологичен, вирусологичен и биохимичен отговор при хроничен хепатит В

| Показател за отговор | HBeAg положителни Проучване WV16240 | | | HBeAg отрицателни/анти-HBe положителни Проучване WV16241 | | |
|----------------------|--|--|----------------------------------|--|--|----------------------------------|
| | Pegasys 180 µg и плацебо (N = 271) | Pegasys 180 µg и Ламивудин 100 mg (N = 271) | Ламивудин 100 mg (N = 272) | Pegasys 180 µg и плацебо (N = 177) | Pegasys 180 µg и Ламивудин 100 mg (N = 179) | Ламивудин 100 mg (N = 181) |
| HBeAg сероконверсия | 32% [#] | 27% | 19% | N/A | N/A | N/A |
| HBV ДНК отговор* | 32% [#] | 34% | 22% | 43% [#] | 44% | 29% |
| Нормализиране на ALT | 41% [#] | 39% | 28% | 59% [#] | 60% | 44% |
| HBsAg сероконверсия | 3% [#] | 3% | 0% | 3% | 2% | 0% |

* За HBeAg-положителни пациенти: HBV ДНК < 10^5 копия/ml

За HBeAg-отрицателни/анти-HBe-положителни пациенти: HBV ДНК < 2×10^4 копия/ml

[#] p-стойност (в сравнение с ламивудин) $\leq 0,01$ (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel)

Хистологичният отговор е подобен в трите групи на лечение във всяко проучване; при пациентите, които са показали траен вирусологичен отговор 24 седмици след края на лечението обаче, и вероятността за хистологично подобрение е била значително по-голяма.

Всички пациенти, завършили клиничните изпитвания фаза III, са отговаряли на критериите за включване в продължително последващо проучване (WV16866). При пациентите от проучване WV16240, получавали монотерапия с Pegasys и включени в продължителното последващо проучване, честотата на продължителна HBeAg сероконверсия 12 месеца след края на лечението е била 48% (73/153). При пациентите, получавали монотерапия с Pegasys в проучване WV16241, степента на отговор на HBV ДНК и нормализирането на ALT 12 месеца след края на лечението е била съответно 42% (41/97) и 59% (58/99).

Хроничен хепатит С

Предвидимост на отговора

Моля, направете справка с точка 4.2, в Таблица 2.

Доза-отговор при монотерапия

При директно сравняване с дозата от 90 микрограма, дозата от 180 микрограма е свързана с подобър траен вирусологичен отговор при пациентите с цироза, но при едно проучване при нециротични пациенти подобни резултати са били получени с дози от 135 микрограма и 180 микрограма.

Потвърдителни клинични изпитвания при нелекувани преди това възрастни пациенти

Във всички клинични изпитвания са набирани нелекувани с интерферон пациенти с хроничен хепатит С, потвърден от измерими нива на серумна HCV РНК, повишени нива на ALT (с изключение на проучване NR16071) и чернодробна биопсия, съответстваща на хроничен хепатит. В проучване NV15495 специално са набирани пациенти с хистологично доказана цироза (около 80%) или преход към цироза (около 20%). Само пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, са включвани в проучване NR15961 (вж. Таблица 20). Тези пациенти са имали стабилно HIV заболяване и средният брой на CD4 Т-клетки е бил около 500 клетки/ μ l.

За схемите на лечение, продължителността на терапията и изхода от проучването при пациенти с моноинфекция с HCV и пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, вижте съответно Таблицы 12, 13, 14 и Таблица 20. Вирусологичният отговор е определен като неоткриваеми нива на HCV РНК при измерване с COBAS AMPLICOR™ HCV тест, версия 2,0 (граница на откриване 100 копия/ml, еквивалентни на 50 IU/ml) и траен вирусологичен отговор, изразяващ се с една отрицателна проба приблизително 6 месеца след края на лечението.

Таблица 12: Вирусологичен отговор при пациенти с HCV

| | Монотерапия с Pegasys | | | | Комбинирана терапия с Pegasys | | |
|-----------------------------|--|---|---|--|---|---|--|
| | нециротични и циротични пациенти | | циротични пациенти | | нециротични и циротични пациенти | | |
| | Проучване NV15496 + NV15497 + NV15801 | | Проучване NV15495 | | Проучване NV15942 | Проучване NV15801 | |
| | Pegasys 180 μ g (N=701) 48 седмици | Интерферон алфа-2а 6MIU/3MIU и 3 MIU (N = 478) 48 седмици | Pegasys 180 μ g (N = 87) 48 седмици | Интерферон алфа-2а 3 MIU (N = 88) 48 седмици | Pegasys 180 μ g и Рибавирин 1000/1200 mg (N = 436) 48 седмици | Pegasys 180 μ g и Рибавирин 1000/1200 mg (N = 453) 48 седмици | Интерферон алфа-2b 3 MIU и Рибавирин 1000/1200 mg (N = 444) 48 седмици |
| Отговор в края на лечението | 55-69% | 22%-28% | 44% | 14% | 68% | 69% | 52% |
| Общ траен отговор | 28-39% | 11%-19% | 30%* | 8%* | 63% | 54%** | 45%** |

* 95% CI за разликата: 11% до 33%

** 95% CI за разликата: 3% до 16%

p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,001

p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,003

Вирусологичните отговори на HCV моноинфектирани пациенти, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин, по отношение на генотипа и вирусното натоварване преди лечението и по отношение на генотипа, вирусното натоварване преди лечението и бързия вирусологичен отговор на 4-та седмица, са обобщени съответно в Таблица 13 и Таблица 14. Резултатите от проучване NV15942 дават основание да се препоръча схемата на лечение,

основана на генотипа, изходното вирусно натоварване и вирусологичния отговор на 4-та седмица (вж. Таблици 1, 13 и 14).

Разликата между схемите на лечение обикновено не се повлиява от наличие/липса на цироза; поради това препоръките за лечение при генотип 1, 2 или 3 не зависят от тази изходна характеристика.

Таблица 13: Траен вирусологичен отговор, основаващ се на генотипа и вирусното натоварване преди лечението, след комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти с HCV

| | Проучване NV15942 | | | | Проучване NV15801 | |
|----------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 24 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 24 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици | Интерферон алфа-2b/ 3 MIU и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици |
| Генотип 1 | 29% (29/101) | 42% (49/118)* 52% (37/71) | 41% (102/250)* 55% (33/60) | 52% (142/271)* 65% (55/85) | 45% (134/298) 53% (61/115) | 36% (103/285) 44% (41/94) |
| Ниско вирусно натоварване | 41% (21/51) | | | | | |
| Високо вирусно натоварване | 16% (8/50) | 26% (12/47) | 36% (69/190) | 47% (87/186) | 40% (73/182) | 33% (62/189) |
| Генотип 2/3 | 84% (81/96) 85% (29/34) | 81% (117/144) 83% (39/47) | 79% (78/99) 88% (29/33) | 80% (123/153) 77% (37/48) | 71% (100/140) 76% (28/37) | 61% (88/145) 65% (34/52) |
| Ниско вирусно натоварване | | | | | | |
| Високо вирусно натоварване | 84% (52/62) | 80% (78/97) | 74% (49/66) | 82% (86/105) | 70% (72/103) | 58% (54/93) |
| Генотип 4 | (0/5) | (8/12) | (5/8) | (9/11) | (10/13) | (5/11) |

Ниско вирусно натоварване = $\leq 800\,000$ IU/ml; Високо вирусно натоварване = $> 800\,000$ IU/ml

* Pegasys 180 µg и рибавирин 1000/1200 mg, 48 седмици срещу Pegasys 180 µg и рибавирин 800 mg, 48 седмици:
Odds ratio (95% доверителен интервал) = 1,52 (1,07 до 2,17) р-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,020

* Pegasys 180 µg и рибавирин 1000/1200 mg, 48 седмици срещу Pegasys 180 µg и рибавирин 1000/1200 mg, 24 седмици: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 2,12 (1,30 до 3,46) р-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,002.

Възможността за намаление на продължителността на лечението на 24 седмици при пациенти с генотип 1 и 4 е изследвана на базата на траен бърз вирусологичен отговор, наблюдаван при пациенти с бърз вирусологичен отговор на 4-та седмица при проучвания NV15942 и ML17131 (вж. Таблица 14).

Таблица 14: Траен вирусологичен отговор, основаващ се на бързия вирусологичен отговор на 4-та седмица при генотип 1 и 4 след комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти с HCV

| | Проучване NV15942 | | Проучване ML17131 |
|----------------------------|---|---|---|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 24 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 24 седмици |
| Генотип 1 БВО | 90% (28/31) | 92% (47/51) | 77% (59/77) |
| Ниско вирусно натоварване | 93% (25/27) | 96% (26/27) | 80% (52/65) |
| Високо вирусно натоварване | 75% (3/4) | 88% (21/24) | 58% (7/12) |
| Генотип 1 не-БВО | 24% (21/87) | 43% (95/220) | - |
| Ниско вирусно натоварване | 27% (12/44) | 50% (31/62) | - |
| Високо вирусно натоварване | 21% (9/43) | 41% (64/158) | - |
| Генотип 4 БВО | (5/6) | (5/5) | 92% (22/24) |
| Генотип 4 не-БВО | (3/6) | (4/6) | - |

Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml; Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml

БВО = бърз вирусологичен отговор (HCV РНК не се открива) на 4-та седмица и HCV РНК не се открива на 24-та седмица

Макар и ограничени, данните показват, че намаляване на лечението на 24 седмици би могло да се свърже с повишен риск от рецидив (вж. Таблица 15).

Таблица 15: Рецидив на вирусологичен отговор в края на лечението при популация с бърз вирусологичен отговор

| | Проучване NV15942 | | Проучване NV15801 |
|----------------------------|---|---|---|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 24 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици |
| Генотип 1 БВО | 6,7% (2/30) | 4,3% (2/47) | 0% (0/24) |
| Ниско вирусно натоварване | 3,8% (1/26) | 0% (0/25) | 0% (0/17) |
| Високо вирусно натоварване | 25% (1/4) | 9,1% (2/22) | 0% (0/7) |
| Генотип 4 БВО | (0/5) | (0/5) | 0% (0/4) |

Възможността за намаляване на продължителността на лечение до 16 седмици при пациенти с генотип 2 или 3 е изпитвана въз основа на траен вирусологичен отговор, наблюдаван при пациенти с бърз вирусологичен отговор на седмица 4 в проучване NV17317 (вж. Таблица 16).

В проучване NV17317 при пациенти, инфектирани с вирусен генотип 2 или 3, всички пациенти са получавали Pegasys 180 mcg s.c. веднъж седмично и рибавирин в доза 800 mg и са рандомизирани за лечение 16 или 24 седмици. Лечението с обща продължителност 16 седмици е довело до по-нисък траен вирусологичен отговор (65%) в сравнение с лечението от 24 седмици (76%) ($p < 0,0001$).

Трайният вирусен отговор, постигнат с 16 седмици на лечение и с 24 седмици на лечение, е изследван и чрез ретроспективен анализ на подгрупа пациенти, които са били HCV РНК отрицателни на седмица 4 и са имали НВН на изходно ниво (вж. Таблица 16).

Таблица 16: Траен вирусологичен отговор - общ и основаващ се на бърз вирусологичен отговор на 4-та седмица за генотип 2 или 3 след комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти с HCV

| Проучване NV17317 | | | | |
|----------------------------|--|--|--------------------------------|------------|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 16 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 24 седмици | Разлика в лечението [95%CI] | р-стойност |
| Генотип 2 или 3 | 65% (443/679) | 76% (478/630) | -10,6% [-15,5%; -0,06%] | P < 0,0001 |
| Генотип 2 или 3 БВО | 82% (378/461) | 90% (370/410) | -8,2% [-12,8% ; -3,7%] | P = 0,0006 |
| Ниско вирусно натоварване | 89% | 94% | -5,4% [-12% ; 0,9%] | P = 0,11 |
| Високо вирусно натоварване | 78% (231/295) | 88% (229/260) | -9,7% [-15,9% ; -3,6%] | P = 0,002 |

Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml; Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml
БВО = бърз вирусологичен отговор (неизмерима HCV РНК) на седмица 4.

Засега не е ясно дали по-висока доза рибавирин (напр., 1000/1200 mg на ден въз основа на телесното тегло) води до по-висока честота на ТВО отколкото 800 mg на ден, когато лечението се скъси до 16 седмици.

Данните показват, че намаляването на лечението на 16 седмици е свързано с по-висок риск от рецидив (вж. Таблица 17).

Таблица 17: Рецидив на вирусологичния отговор след края на лечението при пациенти с генотип 2 или 3 с бърз вирусологичен отговор

| Проучване NV17317 | | | | |
|----------------------------|--|--|--------------------------------|------------|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 16 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 24 седмици | Разлика в лечението [95%CI] | р-стойност |
| Генотип 2 или 3 БВО | 15% (67/439) | 6% (23/386) | 9,3% [5,2% ; 13,6%] | P < 0,0001 |
| Ниско вирусно натоварване | 6% (10/155) | 1% (2/141) | 5% [0,6% ; 10,3%] | P = 0,04 |
| Високо вирусно натоварване | 20% (57/284) | 9% (21/245) | 11,5% [5,6% ; 17,4%] | P = 0,0002 |

Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml; Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml
БВО = бърз вирусологичен отговор (неизмерима HCV РНК) на седмица 4.

По-добрата ефикасност на Pegasys в сравнение с интерферон алфа-2а е доказана също и по отношение на хистологичния отговор, включително при пациенти с цирроза и/или пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV.

Хроничен хепатит С при възрастни, при пациенти, които не са се повлияли от предишестващо лечение

При проучване MV17150 пациентите, които не са се повлияли от предишестващо лечение с пегилиран интерферон алфа-2b плюс рибавирин, са били рандомизирани за четири различни видове лечение:

- Pegasys 360 µg/седмично за 12 седмици, последвано от 180 µg/седмично за още 60 седмици
- Pegasys 360 µg/седмично за 12 седмици, последвано от 180 µg/седмично за още 36 седмици
- Pegasys 180 µg/седмично за 72 седмици
- Pegasys 180 µg/седмично за 48 седмици

Всички пациенти са получавали рибавирин (1000 или 1200 mg/на ден) в комбинация с Pegasys. Всички рамена, които са били лекувани, са оставени за проследяване 24 седмици без лечение.

Множественият регресионен анализ и сборен анализ на групите, оценяващи влиянието на продължителността на лечението и употребата на въвеждаща доза, категорично идентифицират продължителността на лечение от 72 седмици като основна причина за достигане на траен вирусологичен отговор. В Таблица 18 са показани разликите в трайния вирусологичен отговор (ТВО), основаващи се на продължителността на лечението, демографските данни и най-добрият получен отговор от предходни лечения.

Таблица 18: Вирусологичен отговор (ВО) на седмица 12 и траен вирусологичен отговор (ТВО) при пациенти с вирусологичен отговор на седмица 12 след лечение с комбинирана терапия Pegasys и рибавирин при пациенти, които не са се повлияли от пегинтерферон алфа-2b плюс рибавирин

| Проучване MV17150 | | | |
|--|--|---|--|
| | Pegasys 360/180 или 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 72 или 48 седмици (N = 942) Пациенти с ВО на седмица 12^a (N = 876) | Pegasys 360/180 или 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 72 седмици (N = 473) ТВО при пациенти с ВО на седмица 12^b (N = 100) | Pegasys 360/180 или 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици (N = 469) ТВО при пациенти с ВО на седмица 12^b (N = 57) |
| Общо | | | |
| Ниско вирусно натоварване | 18% (157/876) | 57% (57/100) | 35% (20/57) |
| Високо вирусно натоварване | 35% (56/159) | 63% (22/35) | 38% (8/21) |
| | 14% (97/686) | 54% (34/63) | 32% (11/34) |
| Генотип 1/4 | | | |
| Ниско вирусно натоварване | 17% (140/846) | 55% (52/94) | 35% (16/46) |
| Високо вирусно натоварване | 35% (54/154) | 63% (22/35) | 37% (7/19) |
| | 13% (84/663) | 52% (30/58) | 35% (9/26) |
| Генотип 2/3 | | | |
| Ниско вирусно натоварване | 58% (15/26) | (4/5) | (3/10) |
| Високо вирусно натоварване | (2/5) | — | (1/2) |
| | (11/19) | (3/4) | (1/7) |
| Стадий на цирроза | | | |
| Цирроза | 8% (19/239) | (6/13) | (3/6) |
| Без цирроза | 22% (137/633) | 59% (51/87) | 34% (17/50) |
| Най-добър отговор по време на предходно лечение | | | |
| ≥2log ₁₀ понижение в HCV РНК | 28% (34/121) | 68% (15/22) | (6/12) |
| <2log ₁₀ понижение в HCV РНК | 12% (39/323) | 64% (16/25) | (5/14) |
| Липсва най-добър предходен отговор | 19% (84/432) | 49% (26/53) | 29% (9/31) |

Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml, Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml.

^a При пациенти, при който е постигнато потискане на вируса (неизмерима HCV РНК, <50 IU/ml) на седмица 12, се счита, че има вирусологичен отговор на седмица 12. Пациенти, при които липсват HCV РНК резултати на седмица 12, са изключени от анализа.

^b Пациенти, при които е постигнато потискане на вируса на седмица 12, но при които липсват HCV РНК резултати в края на проследяването, се считат за неповлияли се.

В проучването HALT-C пациентите с хроничен хепатит С и напреднала фиброза или цироза, които не са се повлияли от предшестваща монотерапия с интерферон алфа или пегилиран интерферон алфа или с комбинирана терапия с рибавирин, са били лекувани с Pegasys 180 µg седмично и рибавирин 1000/1200 mg дневно. Пациентите, които са достигнали неизмерими нива на HCV РНК след 20 седмици на лечение, са останали на комбинирана терапия с Pegasys плюс рибавирин общо 48 седмици и след това са проследявани за 24 седмици след края на лечението. Вероятността от траен вирусологичен отговор варира в зависимост от предходната терапевтична схема; вижте Таблица 19.

Таблица 19: Траен вирусологичен отговор в HALT-C според предходната терапевтична схема при неповлиялата се популация

| Предходно лечение | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици |
|-------------------------------------|---|
| Интерферон | 27% (70/255) |
| Пегилиран интерферон | 34% (13/38) |
| Интерферон плюс рибавирин | 13% (90/692) |
| Пегилиран интерферон плюс рибавирин | 11% (7/61) |

Пациенти, коинфектирани с HIV-HCV

Вирусологичните отговори на пациентите, получавали монотерапия с Pegasys и комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин, по отношение на генотипа и вирусното натоварване преди лечението при пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, са обобщени в Таблица 20 по-долу.

Таблица 20: Траен вирусологичен отговор, основаващ се на генотипа и вирусното натоварване преди лечението, след комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти, коинфектирани с HIV-HCV

| Проучване NR15961 | | | |
|----------------------------|--|---|--|
| | Интерферон алфа-2а 3 MIU и Рибавирин 800 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Плацебо 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 48 седмици |
| Всички пациенти | 12% (33/285)* | 20% (58/286)* | 40% (116/289)* |
| Генотип 1 | 7% (12/171) | 14% (24/175) | 29% (51/176) |
| Ниско вирусно натоварване | 19% (8/42) | 38% (17/45) | 61% (28/46) |
| Високо вирусно натоварване | 3% (4/129) | 5% (7/130) | 18% (23/130) |
| Генотип 2/3 | 20% (18/89) | 36% (32/90) | 62% (59/95) |
| Ниско вирусно натоварване | 27% (8/30) | 38% (9/24) | 61% (17/28) |
| Високо вирусно натоварване | 17% (10/59) | 35% (23/66) | 63% (42/67) |

Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml; Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml

* Pegasys 180 µg и рибавирин 800 mg срещу Интерферон алфа-2а 3 MIU и рибавирин 800 mg: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 5,40 (3,42 до 8,54); p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0001

* Pegasys 180 µg и рибавирин 800 mg срещу Pegasys 180 µg: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 2,89 (1,93 до 4,32); p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0001

* Интерферон алфа-2а 3 MIU и рибавирин 800 mg срещу Pegasys 180 µg: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 0,53 (0,33 до 0,85); p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0084

При едно последващо проучване (NV18209) при пациенти, коинфектирани с HCV генотип 1 и HIV, е сравнявано лечение с Pegasys 180 µg седмично с рибавирин 800 mg или 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg) дневно в продължение на 48 седмици. От изпитването не са направени изводи за ефикасността. Профилите на безопасност в двете групи рибавирин

съответстват на известния профил на безопасност на комбинираното лечение с Pegasys плюс рибавирин и не са показателни за някакви разлики, с изключение на леко увеличение на случаите с анемия в групата с високата доза рибавирин.

HCV пациенти с нормална ALT

При проучване NR16071 пациенти с HCV и нормални стойности на ALT са били рандомизирани за лечение с Pegasys 180 микрограма седмично и рибавирин 800 милиграма дневно в продължение на 24 или 48 седмици, последвано от 24-седмичен период на проследяване без лечение или 72 седмици без лечение. Броят на пациентите с траен вирусологичен отговор, съобщени от рамената в това проучване, е бил подобен на броя на пациентите в съответните рамена от проучване NV15942.

Педиатрична популация

При спонсорираното от изследователя проучване CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study (Международно изпитване на хроничен хепатит С при деца) 65 деца и юноши (6-18-годишна възраст) с хронична HCV инфекция са лекувани с Pegasys 100 µg/m² s.c. веднъж седмично и рибавирин 15 mg/kg дневно в продължение на 24 седмици (при генотип 2 и 3) или за 48 седмици (при всички други генотипове). Предварителните и ограничени данни за безопасност не показват видими отклонения от известния профил на безопасност на комбинацията при възрастни с хронична HCV инфекция, но не се съобщава за възможното повлияване на растежа, което е важно. Резултатите от ефикасността са подобни на съобщените при възрастните.

При проучването NV17424 (PEDS-C), нелекувани преди това педиатрични пациенти на възраст от 5 до 17 години (55% < 12-годишна възраст) с компенсирани хроничен хепатит С и откриваема HCV РНК, са лекувани с Pegasys 180 µg x BSA/1,73 m² веднъж седмично, със или без рибавирин 15 mg/kg/ден в продължение на 48 седмици. Всички пациенти са проследявани в продължение на 24 седмици след лечението. Общо 55 пациенти са получили първоначално комбинирано лечение с Pegasys плюс рибавирин, от които 51% са жени, 82% са от бялата раса, а 82% са инфектирани с HCV генотип 1. Резултатите за ефикасност за тези пациенти са обобщени в Таблица 21.

Таблица 21: Траен вирусологичен отговор при проучването NV17424

| | Pegasys 180 µg x BSA/1,73 m² + Рибавирин 15 mg/kg (N=55)* |
|--------------------------------|---|
| Всички HCV генотипове** | 29 (53%) |
| HCV генотип 1 | 21/45 (47%) |
| HCV генотип 2 и 3 | 8/10 (80%) |

*Резултатите показват неизмерима HCV РНК, определена с помощта на AMPLICOR HCV тест v2 като HCV РНК под 50 IU/ml след 24 седмици на лечение.

**Заплануваната продължителност на лечение е 48 седмици, независимо от генотипа

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Серумни концентрации на пегинтерферон алфа-2а се откриват при здрави лица 3 до 6 часа след еднократно подкожно инжектиране на 180 микрограма Pegasys. До 24 часа се достига около 80% от максималната серумна концентрация. Абсорбцията на Pegasys е продължителна, като максимални серумни концентрации се достигат 72 до 96 часа след приложението. Абсолютната бионаличност на Pegasys е 84 % и е подобна на тази, наблюдавана при интерферон алфа-2а.

Разпределение

Пегинтерферон алфа-2а се намира предимно в кръвния ток и екстрацелуларната течност, както се вижда от обема на разпределение в стационарно състояние (V_d) от 6 до 14 литра след интравенозно приложение при хора. Балансът на масата, тъканното разпределение и автордиоимунографичните изследвания на цялото тяло при плъхове показват, че освен високата концентрация в кръвта, пегинтерферон алфа-2а се разпределя в черния дроб, бъбреците и костния мозък.

Биотрансформация

Метаболизмът на Pegasys не е напълно изяснен; проучвания при плъхове обаче показват, че бъбреците са главният орган за екскреция на белязания материал.

Елиминиране

Системният клирънс на пегинтерферон алфа-2а при хора е около 100 пъти по-нисък от този на ендогенния интерферон алфа-2а. След интравенозно приложение, терминалният полуживот на пегинтерферон алфа-2а при здрави лица е около 60 до 80 часа в сравнение с 3 до 4 часа на стандартния интерферон. Терминалният полуживот след подкожно приложение при пациенти е по-продължителен, със средна стойност от 160 часа (84 до 353 часа). Терминалният полуживот може да отразява не само елиминационната фаза на съединението, но и удължената абсорбция на Pegasys.

Линейност/нелинейност

При прилагане веднъж седмично се наблюдава пропорционално на дозата увеличение на експозицията на Pegasys при здрави лица и при пациенти с хроничен хепатит В или С.

При пациенти с хроничен хепатит В или С, серумните концентрации на пегинтерферон алфа-2а след прилагане веднъж седмично в продължение на 6 до 8 седмици се увеличават 2 до 3 пъти в сравнение със стойностите след еднократно приложение. След 8 седмици на приложение веднъж седмично не се открива по-нататъшно увеличение. Съотношението максимални : минимални стойности след лечение в продължение на 48 седмици е около 1,5 до 2. Серумните концентрации на пегинтерферон алфа-2а се поддържат в продължение на една цяла седмица (168 часа).

Пациенти с бъбречно увреждане

Бъбречното увреждане е свързано с леко намаление на CL/F и удължен полуживот. При пациенти ($n = 3$) с CL_{crea} между 20-40 ml/мин средният CL/F е намален с 25% в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти в терминален стадий на бъбречно заболяване, подложени на хемодиализа, клирънсът намалява с 25% до 45%, а дози от 135 микрограма водят до подобна експозиция като дози от 180 микрограма при пациенти с нормална бъбречна функция (вж. точка 4.2).

Когато Pegasys ще се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

Пол

Фармакокинетиката на Pegasys след еднократно подкожно инжектиране на здрави мъже и жени е сравнима.

Педиатрична популация

При популационно фармакокинетично проучване (NR16141), 14 деца на възраст от 2 до 8 години с хроничен хепатит С (СНС) са получавали монотерапия с Pegasys в доза от: 180 μg x BSA на детето/1,73 m^2 . Фармакокинетичният модел, разработен от това проучване показва линейна зависимост на привидния клирънс на лекарството от BSA за проучваните възрастови граници. По този начин, колкото е по-малка BSA на детето, толкова е по-нисък клирънсът на лекарството и е по-висока съответната експозиция. Средната експозиция (AUC) по време на дозовия интервал е предвидено да бъде с 25% до 70% по-висока от тази, наблюдавана при възрастни, получаващи фиксирана доза от 180 μg .

Старческа възраст

При хора над 62 години след еднократно подкожно инжектиране на 180 микрограма Pegasys е наблюдавана забавена, но налична абсорбция на Pegasys в сравнение с млади здрави индивиди (t_{max} 115 часа срещу 82 часа съответно при лица над 62 години в сравнение с по-млади). AUC е малко по-висока (1663 срещу 1295 ng.h/ml), но максималните концентрации (9,1 срещу 10,3 ng/ml) са подобни при лицата над 62-годишна възраст. Въз основа на лекарствената експозиция, фармакодинамичния отговор и поносимостта, не е необходима по-ниска доза Pegasys при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на Pegasys е подобна при здрави лица и при пациенти с хепатит В или С. Наблюдавани са сравними експозиции и фармакокинетични профили при пациенти с цироза (Child-Pugh степен А) и при нециротични пациенти.

Място на приложение

Подкожното приложение на Pegasys трябва да се ограничи до инжектиране в корема и бедрото, тъй като степента на абсорбция, основаваща се на AUC, е около 20% до 30% по-висока след инжектиране в корема и бедрото. Експозицията на Pegasys е намалена при проучвания след приложение на Pegasys в ръката в сравнение с приложение в корема и бедрото.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните проучвания за токсичност, провеждани с Pegasys, са ограничени поради видовата специфичност на интерфероните. Проучвания за остра и хронична токсичност са провеждани при маймуни *cynomolgus* и находките, наблюдавани при животните, третирани с пегинтерферон, са били подобни по естество на тези, предизвикани от интерферон алфа-2а.

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност с Pegasys. Както при другите алфа интерферони е наблюдавано удължаване на менструалния цикъл след приложението на пегинтерферон алфа-2а на женски маймуни. Третирането на резус маймуни с интерферон алфа-2а е довело до статистически значимо повишение на абортите. Въпреки че не са наблюдавани тератогенни ефекти в потомството, родено на термин, не може да се изключат нежелани ефекти при хора.

Pegasys плюс рибавирин

Когато се е използвала в комбинация с рибавирин, Pegasys не е предизвикал при маймуни ефекти, които преди това не са били наблюдавани с всяко от активните вещества поотделно. Основната промяна, свързана с лечението, е била обратима лека до умерена анемия, тежестта на която е била по-голяма от предизвиканата от всяко от активните вещества поотделно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Полисорбат 80
Бнзилов алкохол
Натриев ацетат
Оцетна киселина
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

1 ml инжекционен разтвор във флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума). Налични са опаковки от 1 или 4 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Инжекционният разтвор е предназначен само за еднократна употреба. Преди приложение, той трябва да се огледа визуално за наличие на частици и промяна на цвета.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 юни 2002 г.
Дата на последно подновяване: 20 юни 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pegasys 180 микрограма инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон с 1 ml разтвор съдържа 180 микрограма пегинтерферон алфа-2а*. Микрограмите показват количеството на частта на интерферон алфа-2а в пегинтерферон алфа-2а без да се има предвид пегилирането.

*Активното вещество, пегинтерферон алфа-2а, е ковалентен конюгат на протеина интерферон алфа-2а, получен по рекомбинантна ДНК технология в *Escherichia coli* с бис-[монометоксиполиетилен гликол].

Активността на този лекарствен продукт не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група. За повече информация вижте точка 5.1.

Помощно вещество с известно действие: бензилов алкохол (10 mg/1 ml)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Разтворът е прозрачен и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хроничен хепатит В

Pegasys е показан за лечение на хепатит В „е” антиген (HBeAg)-положителен или HBeAg-отрицателен хроничен хепатит В (СНВ) при възрастни пациенти с компенсирано чернодробно заболяване и данни за вирусна репликация, повишени стойности на ALT и хистологично доказано чернодробно възпаление и/или фиброза (вж. точки 4.4 и 5.1).

Хроничен хепатит С

Възрастни пациенти

Pegasys е показан за лечение на хроничен хепатит С (СНС) при възрастни пациенти, които са позитивни за хепатит С вирусна рибонуклеинова киселина (HCV-РНК) в серума. Това включва пациенти с компенсирана цироза и/или едновременна инфекция с клинично стабилен HIV (вж. точка 4.4).

Оптималният начин за приложение на Pegasys при пациенти с хроничен хепатит С е в комбинация с рибавирин. Комбинацията от Pegasys и рибавирин е показана при нелекувани преди това пациенти и при възрастни пациенти, които не са се повлияли от предишно лечение с интерферон алфа (пегилиран или непегилиран), приложен самостоятелно или в комбинирана терапия с рибавирин.

Монотерапията е показана предимно в случай на непоносимост или противопоказание за рибавирин.

Педиатрични пациенти на възраст 5 години и по-големи:

Pegasys в комбинация с рибавирин е показан за лечение на хроничен хепатит С при нелекувани преди това деца и юноши на възраст 5 години и по-големи, които са положителни за HCV-РНК в серума.

При вземането на решение за започване на лечение в детска възраст, е важно да се има предвид потискането на растежа, предизвикано от комбинираната терапия. Обратимостта на потискането на растежа не е сигурна. Решението за започване на лечение следва да се преценява за всеки отделен случай (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне само от лекар с опит в лечението на пациенти с хепатит В или С.

Когато Pegasys трябва да се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

Дозировка

Хроничен хепатит В – възрастни пациенти

Препоръчителната доза и продължителност на приложение на Pegasys и при HBeAg-положителен, и при HBeAg-отрицателен хроничен хепатит В е 180 микрограма веднъж седмично в продължение на 48 седмици чрез подкожно приложение в корема или бедрото.

Хроничен хепатит С – нелекувани преди това възрастни пациенти

Препоръчителната доза на Pegasys е 180 микрограма веднъж седмично чрез подкожно приложение в корема или бедрото, приложен като комбинация с рибавирин перорално или като монотерапия.

Дозата на рибавирин, която трябва да се използва в комбинация с Pegasys, е дадена в Таблица 1. Дозата на рибавирин трябва да се прилага с храна.

Продължителност на лечението

Продължителността на комбинираното лечение на хроничен хепатит С с рибавирин зависи от генотипа на вируса. Терапията на пациентите, инфектирани с HCV с генотип 1, които имат измерима HCV РНК на 4-та седмица, независимо от вирусното натоварване преди лечението, трябва да продължава 48 седмици.

Лечение с продължителност 24 седмици може да се обмисли при пациенти, инфектирани с

- генотип 1 с ниско вирусно натоварване (ВВН) ($\leq 800\,000$ IU/ml) в началото или
- генотип 4,

които станат HCV РНК отрицателни на 4-та седмица и останат HCV РНК отрицателни на 24-та седмица. Общата продължителност на лечение от 24 седмици обаче може да бъде свързана с по-висок риск от рецидив в сравнение с продължителност на лечението от 48 седмици (вж. точка 5.1). При вземане на решение относно продължителността на лечението при тези пациенти трябва да се има предвид поносимостта към комбинирана терапия и допълнителни прогностични фактори, като степен на фиброза. При пациенти с генотип 1 и високо вирусно натоварване (ВВН) в началото ($> 800\,000$ IU/ml), които станат HCV РНК отрицателни на 4-та седмица и останат HCV РНК отрицателни на 24-та седмица, трябва още по-внимателно да се обмисли намаляване на продължителността на лечението, тъй като ограничените налични данни показват, че това може да има значително отрицателно влияние върху трайния вирусологичен отговор.

Пациенти, инфектирани с HCV генотип 2 или 3, които имат измерими нива на HCV РНК на 4-та седмица, трябва да получат 24-седмична терапия, независимо от вирусното натоварване преди лечението. Може да се обмисли лечение с продължителност само 16 седмици при отделни пациенти, инфектирани с генотип 2 или 3 с НВН ($\leq 800\,000$ IU/ml) на изходно ниво, които са станали HCV отрицателни до седмица 4 от лечението и остават HCV отрицателни до седмица 16. Лечение с обща продължителност 16 седмици може да бъде свързано с по-малък шанс за повлияване и е свързано с по-висок риск от рецидив в сравнение с лечение с продължителност 24 седмици (вж. точка 5.1). Когато се обмисля отклонение от стандартната 24-седмична продължителност на лечение при тези пациенти, трябва да се има предвид поносимостта към комбинираната терапия и наличието на допълнителни клинични или прогностични фактори, като степента на фиброза. Намаляването на продължителността на лечение при пациенти, инфектирани с генотип 2 или 3 с ВВН ($> 800\,000$ IU/ml) на изходно ниво, които са станали HCV отрицателни към седмица 4, трябва да става с по-голямо внимание, тъй като това може да окаже значително отрицателно влияние върху трайния вирусологичен отговор (вж. Таблица 1).

Наличните данни относно пациенти, инфектирани с генотип 5 или 6, са ограничени; поради това се препоръчва комбинирана терапия с рибавирин 1 000/1 200 mg в продължение на 48 седмици.

Таблица 1: Препоръки за дозиране при комбинирана терапия на пациенти с HCV

| Генотип | Доза на Pegasys | Доза на рибавирин | Продължителност |
|-----------------------------|-----------------|--|--|
| Генотип 1 НВН с БВО* | 180 микрограма | <75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 24 седмици или 48 седмици |
| Генотип 1 ВВН с БВО* | 180 микрограма | <75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 48 седмици |
| Генотип 4 с БВО* | 180 микрограма | <75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 24 седмици или 48 седмици |
| Генотип 1 или 4 без БВО* | 180 микрограма | <75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 48 седмици |
| Генотип 2 или 3 без БВО** | 180 микрограма | 800 mg | 24 седмици |
| Генотип 2 или 3 НВН с БВО** | 180 микрограма | 800 mg ^(a) | 16 седмици ^(a) или 24 седмици |
| Генотип 2 или 3 ВВН с БВО** | 180 микрограма | 800 mg | 24 седмици |

*БВО = бърз вирусологичен отговор (HCV РНК не се открива) на 4-та седмица и HCV РНК не се открива на 24-та седмица;

**БВО = бърз вирусологичен отговор (HCV РНК отрицателни) към седмица 4-та
НВН = $< 800\,000$ IU/ml; ВВН = $> 800\,000$ IU/ml

^(a)Засага не е ясно дали по-висока доза рибавирин (напр. 1 000/1 200 mg на ден въз основа на телесното тегло) води до по-висока честота на ТВО отколкото 800 mg на ден, когато лечението се скъси до 16 седмици.

Не е известен крайният клиничен ефект от скъсяване на първоначалното лечение на 16 седмици вместо 24 седмици, като се има предвид необходимостта от повторно лечение на пациентите без повлияване и с рецидив.

Препоръчителната продължителност на монотерапията с Pegasys е 48 седмици.

Хроничен хепатит С – лекувани възрастни пациенти

Препоръчителната доза Pegasys в комбинация с рибавирин е 180 μ g веднъж седмично чрез подкожно приложение. При пациенти <75 kg и ≥ 75 kg трябва да се прилагат съответно 1000 mg дневно и 1200 mg дневно рибавирин независимо от генотипа.

Пациенти, при които вирусът може да се открие на седмица 12, трябва да прекратят терапията. Препоръчителната обща продължителност на лечението е 48 седмици. Ако при пациенти, инфектирани с вирусния генотип 1, които не са се повлияли от предишна терапия с

пегинтерферон и рибавирин, се предвижда лечение, препоръчителната обща продължителност на лечението е 72 седмици (вж. точка 5.1).

Коинфектирани с HIV-HCV възрастни пациенти

Препоръчителната доза на Pegasys, самостоятелно или в комбинация с рибавирин, е 180 микрограма веднъж седмично подкожно в продължение на 48 седмици. При пациенти < 75 kg и ≥ 75 kg, инфектирани с HCV генотип 1, трябва да се прилагат съответно 1000 mg дневно и 1200 mg дневно рибавирин. Пациенти, инфектирани с други генотипове на вируса на HCV, различни от генотип 1, трябва да получават 800 mg дневно рибавирин. Продължителност на лечението под 48 седмици не е достатъчно проучена.

Предвидимост на отговора и липса на отговор - нелекувани преди това пациенти

Доказано е, че ранният вирусологичен отговор към седмица 12, определен като намаление на вирусното натоварване с 2 log или неоткриваеми нива на HCV РНК, имат прогностична стойност за траен вирусологичен отговор (вж. Таблицы 2 и 12).

Таблица 2: Прогностична стойност на вирусологичния отговор на седмица 12 при препоръчителната схема на прилагане при комбинирана терапия с Pegasys

| Генотип | Отрицателна | | | Положителна | | |
|----------------------|---------------------------|---------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------------|
| | Без отговор на седмица 12 | Без траен вирусологичен отговор | Прогностична стойност | Отговор на седмица 12 | Траен вирусологичен отговор | Прогностична стойност |
| Генотип 1 (N=569) | 102 | 97 | 95 % (97/102) | 467 | 271 | 58 % (271/467) |
| Генотип 2 и 3 (N=96) | 3 | 3 | 100 % (3/3) | 93 | 81 | 87 % (81/93) |

Отрицателната прогностична стойност при траен вирусологичен отговор при пациенти, лекувани с Pegasys като монотерапия, е 98%.

Подобна отрицателна прогностична стойност е наблюдавана при пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, лекувани с Pegasys като монотерапия или в комбинация с рибавирин (100% (130/130) или 98% (83/85) съответно). Положителни прогностични стойности от 45% (50/110) и 70% (59/84) са наблюдавани при пациенти, получаващи комбинирана терапия, коинфектирани с HIV-HCV, с вируси с генотип 1 и генотип 2/3.

Предвидимост на отговора и липса на отговор - лекувани пациенти

Доказано е, че при неповлияли се пациенти, лекувани повторно в продължение на 48 или 72 седмици, потискането на вируса на седмица 12 (неизмерима HCV РНК, определена като <50 IU/ml) е показателно за траен вирусологичен отговор. Вероятността да не се достигне траен вирусологичен отговор при 48 или 72 седмици на лечение, ако не е постигнато потискане на вируса на седмица 12, е съответно 96% (363 от 380) и 96% (324 от 339). Вероятността да се достигне траен вирусологичен отговор при 48 или 72 седмици на лечение, ако се постигне потискане на вируса на седмица 12, е съответно 35% (20 от 57) и 57% (57 от 100).

Коригиране на дозата поради нежелани реакции при възрастни пациенти

Общи положения

Ако е необходимо коригиране на дозата поради умерени до тежки нежелани лекарствени реакции (клинични и/или лабораторни находки), начално намаление на дозата до 135 микрограма обикновено е достатъчно при възрастни пациенти. В някои случаи е необходимо намаление на дозата до 90 микрограма или 45 микрограма. След отзвучаване на

нежеланата лекарствена реакция може да се обмисли увеличаване до или към първоначалната доза (вж. точки 4.4 и 4.8).

Хематологични (вж. също Таблица 3)

При възрастни се препоръчва намаляване на дозата при брой на неутрофилите $< 750/\text{mm}^3$. При пациенти с абсолютен брой неутрофили (АБН) $< 500/\text{mm}^3$ лечението трябва да се преустанови, докато стойностите на АБН достигнат до $> 1000/\text{mm}^3$. Лечението трябва да се поднови с доза първоначално от 90 микрограма Pegasys и броят на неутрофилите да се проследява.

Ръководство за намаляване на дозата въз основа на нивата на АБН при педиатрични пациенти е дадено в Таблица 7.

Препоръчва се намаляване на дозата до 90 микрограма, ако броят на тромбоцитите е $< 50\,000/\text{mm}^3$. Препоръчва се преустановяване на лечението, когато броят на тромбоцитите падне до ниво $< 25\,000/\text{mm}^3$.

Следните специфични препоръки се отнасят за лечение на анемия, която се е появила по време на лечението при възрастни: рибавирин трябва да се намали до 600 милиграма дневно (200 милиграма сутрин и 400 милиграма вечер) в един от следните случаи: (1) ако пациент без значително сърдечносъдово заболяване получи понижение на хемоглобина до $< 10\text{ g/dl}$ и $\geq 8,5\text{ g/dl}$ или (2) ако пациент със стабилно сърдечносъдово заболяване получи понижение на хемоглобина с $\geq 2\text{ g/dl}$ по време на някоя от четирите седмици на лечение. Не се препоръчва връщане към първоначалната дозировка. Лечението с рибавирин трябва да се преустанови в един от следните случаи: (1) ако пациент без значително сърдечносъдово заболяване получи потвърдено понижение на хемоглобина до $< 8,5\text{ g/dl}$; (2) ако пациент със стабилно сърдечносъдово заболяване поддържа стойности на хемоглобина $< 12\text{ g/dl}$ въпреки 4 седмици на лечение с намалена доза. При отзвучаване на отклонението приложението на 600 милиграма дневно рибавирин може да се възстанови, а след това да се увеличи до 800 милиграма дневно по усмотрение на лекуващия лекар. Връщане към първоначалната дозировка не се препоръчва.

Таблица 3: Коригиране на дозата при нежелани лекарствени реакции (за повече указания вж. също и горния текст)

| | Намаление на рибавирин до 600 mg | Спиране на рибавирин | Намаление на Pegasys до 135/90/45 микрограма | Спиране на Pegasys | Спиране на комбинацията |
|---|---|--|--|---------------------|-------------------------|
| Абсолютен брой неутрофили | | | $< 750/\text{mm}^3$ | $< 500/\text{mm}^3$ | |
| Брой тромбоцити | | | $< 50\,000/\text{mm}^3$ $> 25\,000/\text{mm}^3$ | | $< 25\,000/\text{mm}^3$ |
| Хемоглобин – при липса на сърдечно заболяване | $< 10\text{ g/dl}$ и $\geq 8,5\text{ g/dl}$ | $< 8,5\text{ g/dl}$ | | | |
| Хемоглобин – при стабилно сърдечно заболяване | намаляване с $\geq 2\text{ g/dl}$ по време на някоя от 4-те седмици | $< 12\text{ g/dl}$ въпреки намалената доза през 4-те седмици | | | |

В случай на непоносимост към рибавирин, трябва да се продължи с монотерапия с Pegasys.

Чернодробна функция

Колесанията в отклоненията на функционалните чернодробни проби са чести при пациенти с хроничен хепатит С. Наблюдавано е повишение на ALT над изходните нива (ИН) при пациенти, лекувани с Pegasys, включително при пациенти с вирусологичен отговор. При клинични изпитвания при възрастни пациенти с хроничен хепатит С са наблюдавани изолирани случаи на повишение на ALT ($\geq 10 \times \text{ULN}$ или $\geq 2 \times \text{ИН}$ при пациенти с ИН на ALT $\geq 10 \times \text{ULN}$) при 8 от 451 пациенти, лекувани с комбинирана терапия, което е отзвучало без коригиране на дозата. При прогресивно и персистиращо повишение на ALT дозата трябва да се намали първоначално до 135 микрограма. Ако нивата на ALT продължават да се повишават, независимо от намалението на дозата, или се съпътстват от повишение на билирубина или данни за чернодробна декомпенсация, лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4). Ръководство за намаляване на дозата въз основа на нивата на ALT при педиатрични пациенти е дадено в Таблица 7.

При пациенти с хроничен хепатит В, преходни резки повишения на нивата на ALT, понякога превишаващи 10 пъти горната граница на нормата, не са рядкост и може да отразяват имунния клирънс. Обикновено лечението не трябва да започва, ако стойностите на ALT са 10 пъти над горната граница на нормата. Трябва да се обмисли продължаване на лечението с по-често мониториране на чернодробната функция по време на рязкото повишение на нивата на ALT. Ако дозата на Pegasys се намали или лечението се преустанови, терапията може да се поднови след отзвучаване на повишението (вж. точка 4.4).

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на препоръчителната дозировка от 180 микрограма веднъж седмично, когато се започва лечение с Pegasys при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване трябва да се прилага начална доза от 135 микрограма (вж. точка 5.2). Независимо от началната доза или степента на бъбречното увреждане, пациентите трябва да се проследяват, като дозата на Pegasys се намали съответно при поява на нежелани лекарствени реакции в хода на лечението.

Чернодробно увреждане

Доказано е, че при пациенти с компенсирана цироза (напр. Child-Pugh A) приложението на Pegasys е ефективно и безопасно. Pegasys не е изследван при пациенти с декомпенсирана цироза (напр. Child-Pugh B или C или кървящи варици на хранопровода) (вж. точка 4.3).

Класификацията Child-Pugh разделя пациентите на групи А, В и С или “лека”, “умерена” и “тежка”, съответстващи на скор 5-6, 7-9 и 10-15, съответно.

Модифицирана оценка

| Оценка | Степен на отклонение | Скор |
|--------------------------------|----------------------|------|
| Енцефалопатия | няма | 1 |
| | степен 1-2 | 2 |
| | степен 3-4* | 3 |
| Асцит | липсва | 1 |
| | лек | 2 |
| | умерен | 3 |
| S-билирубин (mg/dl) | <2 | 1 |
| | 2,0-3 | 2 |
| | >3 | 3 |
| SI единица = $\mu\text{mol/l}$ | <34 | 1 |
| | 34-51 | 2 |
| | >51 | 3 |
| S-албумин (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 |

*Степенуване по Trey, Burns и Saunders (1966)

Педиатрична популация

Pegasys е противопоказан при новородени и малки деца до 3 години поради наличието на помощното вещество бензилов алкохол (вж. точки 4.3 и 4.4).

При деца и юноши на възраст от 5 до 17 години с хроничен хепатит С и телесна повърхност (BSA) по-голяма от $0,7 \text{ m}^2$, препоръчителните дози на Pegasys и рибавирин са представени в Таблица 4 и Таблица 5. При педиатрични пациенти се препоръчва употребата на Pegasys предварително напълнени спринцовки. Pegasys предварително напълнени писалки не позволяват подходящо адаптиране на дозата при тези пациенти. Пациентите, които започват лечение преди навършване на 18 години, трябва да поддържат педиатричните дози до завършване на терапията.

Pegasys не трябва да се използва при деца с телесна повърхност (BSA) по-малка от $0,71$, тъй като липсват данни за тази субпопулация.

BSA се изчислява по формулата на Mosteller:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\left(\frac{\text{Height (cm)} \times \text{Weight (kg)}}{3600}\right)}$$

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението с Pegasys в комбинация с рибавирин при педиатрични пациенти с хроничен хепатит С се определя от вирусния генотип. Пациенти, които са инфектирани с вирусен генотип 2 или 3, трябва да получават лечение за 24 седмици, докато пациенти, инфектирани с някой от другите генотипове, трябва да получават лечение за 48 седмици.

Пациенти, които все още имат откриваеми нива на HCV-РНК въпреки първоначалното лечение от 24 седмици, трябва да прекъснат лечението, тъй като е малко вероятно да се постигне траен вирусологичен отговор при продължаване на терапията.

Таблица 4: Препоръки за дозиране на Pegasys при педиатрични пациенти на възраст от 5 до 17 години

| Граница на телесна повърхност (BSA) (m ²) | Седмична доза (µg) |
|---|--------------------|
| 0,71-0,74 | 45 |
| 0,75-1,08 | 65 |
| 1,09-1,51 | 135 |
| >1,51 | 180 |

При деца и юноши на възраст от 5 до 17 години с хроничен хепатит С, препоръчителната доза на рибавирин се основава на телесното тегло, с прицелна доза от 15 mg/kg/ден, разделена на две дневни дози. За деца и юноши с тегло 23 kg или повече, схема на прилагане с използване на рибавирин таблетки от 200 mg е дадена в Таблица 5. Пациентите и грижешите се за тях не трябва да се опитват да чупят таблетките от 200 mg.

Таблица 5: Препоръки за дозиране на рибавирин при педиатрични пациенти на възраст от 5 до 17 години

| Телесно тегло kg (lbs) | Дневна доза на рибавирин (Прибл. 15 mg/kg/ден) | Брой таблетки рибавирин |
|------------------------|--|--|
| 23 – 33 (51-73) | 400 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 1 x 200 mg таблетки следобед |
| 34 – 46 (75-101) | 600 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 2 x 200 mg таблетки следобед |
| 47 – 59 (103-131) | 800 mg/ден | 2 x 200 mg таблетки сутрин 2 x 200 mg таблетки следобед |
| 60 – 74 (132-163) | 1000 mg/ден | 2 x 200 mg таблетки сутрин 3 x 200 mg таблетки следобед |
| ≥75 (>165) | 1200 mg/ден | 3 x 200 mg таблетки сутрин 3 x 200 mg таблетки следобед |

Коригиране на дозата поради нежелани реакции при педиатрични пациенти

При педиатрични пациенти, въз основа на токсичността (вж. Таблица 6), може да се направят до три нива на промяна на дозата, преди да се обмисли прекъсване или преустановяване на лечението.

Таблица 6: Препоръчителна промяна на дозата на Pegasys при педиатрични пациенти

| Начална доза (µg) | Намаляване с 1 ниво (µg) | Намаляване с 2 нива (µg) | Намаляване с 3 нива (µg) |
|-------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 65 | 45 | 30 | 20 |
| 90 | 65 | 45 | 20 |
| 135 | 90 | 65 | 30 |
| 180 | 135 | 90 | 45 |

Ако се появи токсичност, която може да бъде свързана с приложението на Pegasys и/или рибавирин, дозата на единия или двата лекарствени продукта може да се намали. Освен това, рибавирин или комбинираната терапия Pegasys плюс рибавирин може да се преустанови. Важно е да се отбележи, че рибавирин не трябва никога да се прилага като монотерапия. Специфични за педиатричната популация препоръки за промени на дозата поради токсичност, за която е известно, че има връзка с приложението на Pegasys, са представени в Таблица 7. Освен ако не е отбелязано друго, при лечението на всички други видове токсичност трябва да се следват препоръките за възрастни.

Таблица 7: Препоръки за промяна на дозата поради токсичност при педиатрични пациенти

| Токсичност | Промяна на дозата на Pegasys |
|------------------------------------|---|
| Неутропения | <p>750-999 клетки/mm³: Седмица 1-2 - незабавно коригиране с 1 ниво; Седмица 3-48: без изменение.</p> <p>500-749 клетки/mm³: Седмица 1-2 - прекъсване на приема до >750 клетки/mm³, след това приемът се подновява с 1 ниво на коригиране, изследва се всяка седмица през следващите 3 седмици, за да се потвърди, че белите кръвни клетки (ANC) са >750 клетки/mm³; Седмица 3-48 - незабавно коригиране с 1 ниво.</p> <p>250-499 клетки/mm³: Седмица 1-2 - прекъсване на приема до >750 клетки/mm³, след това приемът се подновява, като дозата се коригира с 2 нива; Седмица 3-48 - прекъсване на приема до >750 клетки/mm³, след това приемът се подновява, като дозата се коригира с 1 ниво.</p> <p>< 250 клетки/mm³ (или фебрилна неутропения) лечението се преустановява.</p> |
| Повишена аланин трансaminaза (ALT) | <p>При персистиращи или нарастващи повишения ≥ 5, но < 10 x ГГН, дозата се намалява с 1 ниво на коригиране и се следи седмично нивото на ALT, за да е сигурно, че то е стабилно или намалява</p> <p>При персистиращи стойности на ALT ≥ 10 x ГГН лечението се преустановява.</p> |

При педиатрични пациенти токсичността, свързана с лечението с рибавирин, като напр. анемия, появила се по време на лечението, ще се лекува с намаляване на пълната доза. Нивата на намаляване на дозата са дадени в Таблица 8.

Таблица 8: Препоръки за намаляване на дозата на рибавирин при педиатрични пациенти

| Пълна доза (Прибл. 15 mg/kg/ден) | Изменение на дозата в една стъпка (Прибл. 7,5 mg/kg/ден) | Брой таблетки рибавирин |
|--|---|--|
| 400 mg/ден | 200 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин |
| 600 mg/ден | 400 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 1 x 200 mg таблетки следобед |
| 800 mg/ден | 400 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 1 x 200 mg таблетки следобед |
| 1000 mg/ден | 600 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 2 x 200 mg таблетки следобед |
| 1200 mg/ден | 600 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 2 x 200 mg таблетки следобед |

Няма достатъчно опит с Pegasys при лечение на педиатрични пациенти с HCV на възраст между 3 и 5 години или такива, които не са лекувани адекватно преди това. Няма данни при педиатрични пациенти, които да са с коинфекция с HCV/HIV или имат бъбречно увреждане.

Начин на приложение

Pegasys се прилага подкожно в корема или бедрото. Експозицията на Pegasys е била намалена при проучвания след приложение на Pegasys в рамото (вж. точка 5.2).

Pegasys е предназначен за прилагане от пациента или грижещия се за него. Всеки флакон трябва да се използва само от един човек и е за еднократна употреба.

Препоръчва се подходящо обучение за немедицински специалисти, които ще прилагат този лекарствен продукт. „Инструкциите за потребителя”, приложени в опаковката, трябва да се спазват внимателно от пациента.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към алфа интерферони, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Автоимунен хепатит
- Тежко нарушение на чернодробната функция или декомпенсирала цироза на черния дроб
- Анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, включително нестабилно или неконтролирано сърдечно заболяване в предшестващите шест месеца (вж. точка 4.4)
- Пациенти, инфектирани с HIV-HCV, с цироза и със скор по Child-Pugh ≥ 6 , освен ако не се дължи на индиректна хипербилирубинемия, предизвикана от лекарствени продукти като атазанавир и индинавир.
- Комбинация с телбивудин (вж. точка 4.5).
- Новородени и малки деца до 3-годишна възраст поради съдържанието на бензилов алкохол като помощно вещество (вж. точка 4.4 за бензилов алкохол)
- При педиатрични пациенти, наличие или анамнеза за тежко психично заболяване, особено тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство.

За противопоказания към рибавирин, когато Pegasys ще се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка също и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Психични нарушения и нарушения от страна на централната нервна система (ЦНС): При някои пациенти са наблюдавани тежки ефекти от страна на ЦНС, особено депресия, суицидни идеи и опити за самоубийство по време на лечение с Pegasys и дори след преустановяването на терапията, предимно в 6-месечния период на проследяване. Други ефекти от страна на ЦНС, включително агресивно поведение (понякога насочено срещу други хора, напр. намерение за убийство), биполарни разстройства, мания, объркване и промяна на психичното състояние, са наблюдавани при приложение на алфа-интерферони. Всички пациенти трябва да се наблюдават внимателно за признаци или симптоми на психични разстройства. При поява на симптоми на психични разстройства, лекуващият лекар трябва да има предвид потенциалната сериозност на тези нежелани реакции, като трябва да се обмисли необходимостта от подходящо лечение. Ако психичните симптоми персистират или се влошат, или се установят суицидни идеи, препоръчва се преустановяване на лечението с Pegasys и проследяване на пациента с намеса на психиатър, при необходимост.

Пациенти с анамнеза за или наличие на тежки психични състояния: Ако се прецени, че е необходимо лечение с Pegasys при пациенти с анамнеза за или наличие на тежки психични състояния, то трябва да се започне само след осигуряване на подходяща индивидуална диагностика и лечение на психичното състояние.

Употребата на Pegasys при деца и юноши с наличие или анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3).

Растеж и развитие (деца и юноши): По време на лечебния курс с продължителност 48 седмици при пациенти на възраст от 5 до 17 години, загубата на тегло и потискането на растежа са чести (вж. точки 4.8 и 5.1).

На 2-рата година след лечение с Pegasys, 16% от педиатричните пациенти остават 15 персентила или повече под изходната си крива на теглото, а 11% остават 15 персентила или повече под изходната си крива на ръста.

Оценка на съотношението полза/риск при деца за всеки отделен случай

Очакваната полза от лечението трябва да се оценява внимателно на фона на данните за безопасност, които се наблюдават при деца и юноши при клиничните изпитвания (вж. точки 4.8 и 5.1).

- Важно е да се има предвид, че комбинираната терапия предизвиква потискане на растежа, обратимостта на което не е сигурно.
- Този риск трябва да се съпостави с основните характеристики на заболяването на детето, като например данни за прогресията на заболяването (главно фиброза), съпътстващи заболявания, които могат да окажат негативно влияние на прогресията на заболяването (като едновременно инфектиране с HIV), както и прогностичните фактори за отговор (генотип на HCV и вирусно натоварване).

Когато е възможно, детето трябва да се лекува след пубертетния пик на растежа, за да се намали риска от потискане на растежа. Няма данни за дългосрочните ефекти върху половото съзряване.

Когато Pegasys ще се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка също и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

Чернодробна хистология преди лечението

На всички пациенти в проучванията с хроничен хепатит С е направена чернодробна биопсия преди включването, но в дадени случаи (т.е., при пациенти с генотип 2 или 3), е възможно лечение без хистологично потвърждение. Трябва да се направи справка със съвременните указания за лечение по отношение на необходимостта от чернодробна биопсия преди започването на терапията.

При пациенти с нормална ALT, фиброзата прогресира средно по-бавно отколкото при пациенти с повишена ALT. Това трябва да се има предвид във връзка с други фактори, като генотип на HCV, възраст, екстрахепатални прояви, риск от предаване и др., които повлияват решението дали заболяването да се лекува или не.

Лабораторни изследвания преди и по време на лечението

Препоръчва се преди началото на лечението с Pegasys на всички пациенти да се направят рутинните хематологични и биохимични лабораторни изследвания.

Следните стойности могат да се приемат като изходни при започване на лечението:

- брой на тромбоцитите $\geq 90\,000/\text{mm}^3$
- абсолютен брой на неутрофилите $\geq 1500/\text{mm}^3$
- адекватно контролирана тироидна функция (TSH и T4).

Хематологичните изследвания трябва да се повторят след 2 и 4 седмици, а биохимични изследвания – на четвъртата седмица. Периодично по време на лечението трябва да се провеждат допълнителни изследвания.

При клинични изпитвания лечението с Pegasys е свързано с намаление на общия брой бели кръвни клетки (БКК) и на абсолютен брой на неутрофилите (АБН), обикновено започващо през първите 2 седмици на лечението (вж. точка 4.8). Прогресивно намаление след 8 седмици на лечение не е било наблюдавано често. Намалението на АБН е било обратимо след намаляване на дозата или след преустановяване на лечението (вж. точка 4.2), като при повечето

пациенти са достигнати нормални стойности не по-късно от 8 седмици, а изходните нива са достигнати при всички пациенти след около 16 седмици.

Лечението с Pegasys е свързано с намаляване на броя на тромбоцитите, които се връща към изходните си нива преди лечението в рамките на периода на наблюдение след терапията (вж. точка 4.8). В някои случаи може да има нужда от промяна на дозата (вж. точка 4.2).

При клиничните изпитвания е наблюдавано развитие на анемия (хемоглобин < 10 g/dl) при до 15% от пациентите с хроничен хепатит С, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин. Честотата зависи от продължителността на лечение и дозата на рибавирин (вж. точка 4.8). Рискът от развитие на анемия е по-голям при жените.

Необходимо е повишено внимание, когато Pegasys се прилага в комбинация с други потенциални миелосупресори.

В литературата се съобщава за панцитопения и подтискане на костния мозък, възникващи 3 до 7 седмици след приложение на пегинтерферон и рибавирин едновременно с азатиоприн. Тази миелотоксичност е обратима 4 до 6 седмици след преустановяване на HCV антивирусната терапия и едновременното приложение на азатиоприн и не рецидивира при подновяване на самостоятелното лечение с всяко от лекарствата (вж. точка 4.5).

Употребата на комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти с хроничен хепатит С, които не са се повлияли от предшестващо лечение, не е достатъчно проучена при пациенти, които са прекъснали предишното лечение поради хематологични нежелани реакции. Лекарите, които обмислят лечение при такива пациенти, трябва внимателно да преценят рисковете в сравнение с ползата от повторно лечение.

Ендокринна система

Има съобщения за отклонения в тироидната функция или влошаване на предшестващо тироидно заболяване при употреба на алфа интерферони, включително Pegasys. Преди започване на терапия с Pegasys трябва да се изследват нивата на TSH и T₄. Лечението с Pegasys може да започне или да продължи, ако нивата на TSH могат да се поддържат в нормални граници посредством медикаментозна терапия. В хода на лечението трябва да се определят нивата на TSH, ако пациентът развие клинични симптоми, отговарящи на евентуално нарушение на тироидната функция (вж. точка 4.8). При лечение с Pegasys са били наблюдавани хипогликемия, хипергликемия и захарен диабет (вж. точка 4.8). Пациенти с тези състояния, които не могат да се контролират ефективно с медикаментозно лечение, не трябва да започват монотерапия с Pegasys или комбинирана терапия с Pegasys/рибавирин. Пациенти, които развият тези състояния по време на лечение и не могат да се контролират с медикаментозно лечение, трябва да преустановят терапията с Pegasys или Pegasys/рибавирин.

Сърдечносъдова система

Лечението с алфа интерферони, включително Pegasys, е свързано с хипертония, надкамерни аритмии, застойна сърдечна недостатъчност, болка в гръдния кош и миокарден инфаркт. Препоръчва се на пациентите с предшестващи сърдечни заболявания да се прави електрокардиограма преди началото на лечението с Pegasys. Ако възникне влошаване на сърдечносъдовия статус, лечението трябва да се прекъсне временно или да се преустанови. При пациенти със сърдечносъдово заболяване, наличието на анемия може да наложи намаление на дозата или преустановяване на лечението с рибавирин (вж. точка 4.2).

Чернодробна функция

При пациенти, които развият признаци на чернодробна декомпенсация по време на лечението, приложението на Pegasys трябва да се преустанови. Наблюдавано е повишение на ALT над изходните нива при пациенти на лечение с Pegasys, включително при пациенти с вирусологичен отговор. Лечението трябва да се спре, когато повишението на нивата на ALT е прогресивно и клинически значимо, независимо от намаляването на дозата, или е съпроводено от повишение на директния билирубин (вж. точки 4.2 и 4.8).

За разлика от хроничен хепатит С, при хроничен хепатит В обострянето на заболяването по време на лечение не е рядкост и се характеризира с преходно и потенциално значимо повишение на серумната ALT. При клинични изпитвания на Pegasys при пациенти с HBV подчертаното повишение на трансaminaзите е било придружено с леко изразени промени в другите показатели на чернодробната функция, без данни за чернодробна декомпенсация. При приблизително половината от случаите с рязко повишение, превишаващо 10 пъти горната граница на нормата, дозата на Pegasys е била намалена или лечението е било преустановено до нормализиране на трансaminaзите, като другото лечение е продължило без промяна. Във всички случаи е препоръчано по-често мониториране на чернодробната функция.

Свърхчувствителност

По време на лечение с алфа интерферони рядко са наблюдавани тежки, остри реакции на свърхчувствителност (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия). Ако това се случи, лечението трябва да се спре и незабавно да се започне подходящо медикаментозно лечение. Преходните обриви не налагат прекъсване на терапията.

Автоимунно заболяване

Има съобщения за развитие на автоантитела и автоимунни заболявания по време на лечение с алфа интерферони. Пациентите, предразположени към развитие на автоимунни заболявания, може да са изложени на по-голям риск. Пациентите с признаци или симптоми, съвместими с автоимунни нарушения, трябва да се изследват внимателно и съотношението полза-риск на продължителното лечение с интерферон трябва да се преоцени (вж. също и *Ендокринна система* в точки 4.4 и 4.8).

Има съобщения за случаи на синдром на Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) при пациенти с хроничен хепатит С, лекувани с интерферон. Този синдром представлява грануломатозно възпалително нарушение, което засяга очите, слуховата система, менингите и кожата. При съмнение за синдром на VKH, антивирусното лечение трябва да бъде преустановено и да се помисли за кортикостероидна терапия (вж. точка 4.8).

Фебрилитет/инфекции

Въпреки че признаци на фебрилитет може да се свързват с грипopodobен синдром, който се съобщава често по време на лечение с интерферон, трябва да се изключат други причини за персистиращ фебрилитет, особено сериозни инфекции (бактериални, вирусни, микотични), по-специално при пациенти с неутропения. Съобщава се за сериозни инфекции (бактериални, вирусни, микотични) и сепсис по време на лечение с алфа интерферони, включително Pegasys. Трябва незабавно да се започне подходящо антиинфекциозно лечение и да се помисли за преустановяване на терапията.

Очни промени

В редки случаи при лечение с Pegasys се съобщава за ретинопатия, включително кръвоизливи в ретината, памукообразни дегенеративни петна, едем на папилата, невропатия на зрителния нерв и артериална или венозна оклузия на ретината, които може да доведат до загуба на зрението. Всички пациенти трябва да се подложат на основен офталмологичен преглед. Всеки пациент, който се оплаква от намаление или загуба на зрението, трябва да се подложи на незабавен и пълен офталмологичен преглед. При възрастни и педиатрични пациенти със съществуващи офталмологични нарушения (напр. диабетна или хипертонична ретинопатия) трябва да се провеждат периодични офталмологични прегледи по време на лечението с Pegasys. Лечението с Pegasys трябва да се преустанови при пациенти, при които се развият нови или се влошат наличните офталмологични заболявания.

Белодробни промени

По време на лечение с Pegasys се съобщава за белодробни симптоми, включващи диспнея, белодробни инфилтрати, пневмония и пневмонити. В случай на персистиращи или необясними белодробни инфилтрати или нарушена белодробна функция, лечението трябва да се преустанови.

Кожни нарушения

Приложението на алфа интерферони е било свързано с обостряне или поява на псориазис и саркоидоза. Pegasys трябва да се прилага внимателно при пациенти с псориазис и при случаи на поява или влошаване на псориаатични лезии трябва да се обмисли преустановяване на лечението.

Трансплантация

Безопасността и ефикасността на лечението с Pegasys и рибавирин не са установени при пациенти с трансплантация на черен дроб или други органи. Има съобщения за отхвърляне на чернодробната и бъбречната присадка след приложение на Pegasys, самостоятелно или в комбинация с рибавирин.

Коинфекция с HIV-HCV

Моля, направете справка със съответната кратка характеристика на продукта на антиретровирусните лекарствени продукти, които ще се приемат едновременно с лечението за HCV, относно проявите и лечението на токсичните явления, специфични за всеки продукт и възможността за припокриване с токсичността на Pegasys със или без рибавирин. При проучването NR15961, където пациентите са лекувани едновременно със ставудин и интерферон със или без рибавирин, честотата на панкреатит и/или лактацидоза е била 3% (12/398).

Пациенти, коинфектирани с HIV и получаващи високоактивна антиретровирусна терапия (ВААРТ), може да са подложени на повишен риск от развитие на лактацидоза. Поради това трябва да се внимава при добавяне на Pegasys и рибавирин към ВААРТ (вж. КХП на рибавирин).

Пациенти, коинфектирани с HCV/HIV с напреднал стадий на цироза, получаващи ВААРТ, може да са подложени също и на повишен риск от развитие на чернодробна декомпенсация и възможно смърт, ако се лекуват с рибавирин в комбинация с интерферони, включително Pegasys. Изходните показатели при коинфектирани циротични пациенти, които може да са свързани с чернодробна декомпенсация, включват: повишени стойности на серумния билирубин, понижени стойности на хемоглобина, повишена алкална фосфатаза или понижен брой на тромбоцити, както и лечение с диданозин (ddI).

Едновременната употреба на рибавирин и зидовудин не се препоръчва поради повишен риск от анемия (вж. точка 4.5).

По време на лечението, коинфектираните пациенти трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на чернодробна декомпенсация (включително асцит, енцефалопатия, кървене от разширени вени, увредена синтезна функция на черния дроб, напр. Child-Pugh скор 7 или повече). Child-Pugh скорът може да се повлияе от фактори, свързани с лечението (напр. индиректна хипербилирубинемия, намален албумин), а не непременно да се дължи на чернодробната декомпенсация. Лечението с Pegasys трябва да се преустанови незабавно при пациенти с чернодробна декомпенсация.

При пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, има ограничени данни относно ефикасността и безопасността при пациенти с брой на CD4 под 200 клетки/ μ l. Поради това се препоръчва внимание при лечението на пациенти с нисък брой на CD4.

Нарушения на зъбите и пародонта

Има съобщения за нарушения на зъбите и пародонта, които могат да доведат до загуба на зъбите, при пациенти, получаващи комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин. Освен това, сухотата на устата може да има увреждащ ефект върху зъбите и лигавицата на устата по време на продължително лечение с комбинацията от Pegasys и рибавирин. Пациентите трябва да мият зъбите си щателно два пъти дневно и да се подлагат на редовни стоматологични прегледи. При

някои пациенти може да се наблюдава също и повръщане. При възникване на такава реакция, тези пациенти трябва да бъдат съветвани след това устата да се изплакне добре.

Употреба на пегинтерферон като дългосрочна поддържаща монотерапия (неодобрена употреба)

При едно рандомизирано, контролирано изпитване в САЩ (HALT-C) при неповлияващи се пациенти с HCV с различна степен на фиброза, при които в продължение на 3,5 години е изследвано самостоятелно лечение с Pegasys 90 микрограма седмично, не е наблюдавано значимо намаление на скоростта на прогресия на фиброзата или свързаните клинични събития.

Помощно вещество

Pegasys съдържа бензилов алкохол. Не трябва да се прилага на недоносени бебета или новородени. Може да предизвика токсични реакции и анафилактикоидни реакции при кърмачета и деца до 3-годишна възраст.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Приложението на 180 микрограма Pegasys веднъж седмично на здрави мъже в продължение на 4 седмици не е оказало ефект върху фармакокинетичните профили на мефенитоин, дапсон, дебризоквин и толбутамид, което показва, че Pegasys няма ефект върху метаболитната активност *in vivo* на изоензимите на цитохром P450 3A4, 2C9, 2C19 и 2D6.

При същото проучване е наблюдавано 25% повишение на AUC на теофилин (маркер на активността на цитохром P450 1A2), което показва, че Pegasys е инхибитор на активността на цитохром P450 1A2. При пациенти, приемащи теофилин едновременно с Pegasys, трябва да се проследяват серумните концентрации на теофилин и дозата му да се коригира съответно. Максимално взаимодействие между теофилин и Pegasys може да се очаква след повече от 4 седмици на лечение с Pegasys.

Пациенти, инфектирани само с HCV и пациенти, инфектирани само с HBV

При едно фармакокинетично проучване при 24 пациенти с HCV, получаващи едновременно поддържаща терапия с метадон (медиана на дозата 95 mg; граници 30 mg до 150 mg), лечението с Pegasys 180 микрограма s.c. веднъж седмично в продължение на 4 седмици е било свързано със средни нива на метадон, които са били с 10% до 15% по-високи от изходните. Клиничното значение на тези данни не е известно; въпреки това, пациентите трябва да бъдат мониторираны за признаци и симптоми на метадонова токсичност. Трябва да се има предвид рискът от удължаване на QT-интервала особено при пациенти, лекувани с високи дози метадон.

Поради инхибиторното действие върху инозин монофосфат дехидрогеназата, рибавирин може да повлияе метаболизма на азатиоприн, което може да доведе до кумулиране на 6-метилтиоинозин монофосфат (6-MTHMP). Това е свързано с миелотоксичност при пациентите, лекувани с азатиоприн. Необходимо е да се избягва употребата на пефинерферон алфа-2а и рибавирин едновременно с азатиоприн. В отделни случаи, когато ползата от едновременното приложение на рибавирин с азатиоприн оправдава потенциалния риск, се препоръчва внимателно наблюдение на хематологичните показатели по време на едновременна употреба с азатиоприн, за да се идентифицират признаците на миелотоксичност, като тогава лечението с тези два лекарствени продукта трябва да се спре (вж. точка 4.4).

Резултатите от фармакокинетичната част на пилотните проучвания фаза III не показват фармакокинетично взаимодействие на ламивудин с Pegasys при пациенти с HBV или между Pegasys и рибавирин при пациенти с HCV.

Клинично изпитване, изследващо комбинацията на телбивудин 600 mg дневно с пегилиран интерферон алфа-2а, 180 микрограма, прилаган веднъж седмично подкожно за лечение на HBV, показва, че комбинацията е свързана с повишен риск от развитие на периферна

невропатия. Механизмът, по който възникват тези събития, не е известен; следователно, комбинираното лечение с телбивудин и други интерферони (пегилирани или стандартни) също може да доведе до по-висок риск. Освен това, ползата от комбинацията на телбивудин с интерферон алфа (пегилиран или стандартен) засега не е установена. Поради това комбинирането на Pegasys с телбивудин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Пациенти, коинфектирани с HIV-HCV

Не са наблюдавани видими данни за лекарствени взаимодействия при 47 пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, завършили 12-седмично фармакокинетично проучване с цел изследване на ефекта на рибавирин върху интрацелуларното фосфорилиране на някои нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ламивудин и зидовудин или ставудин). Поради голямата вариабилност обаче доверителните интервали са били доста големи. Плазмената експозиция на рибавирин изглежда не се повлиява при едновременното приложение на нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ).

Едновременното приложение на рибавирин и диданозин не се препоръчва. Експозицията на диданозин или неговия активен метаболит (дидеоксиаденозин 5'-трифосфат) се увеличава *in vitro*, когато диданозин се прилага едновременно с рибавирин. Има съобщения за фатална чернодробна недостатъчност, както и периферна невропатия, панкреатит и симптоматична хиперлактатемия/лактацидоза при приложение на рибавирин.

Съобщава се за екзацербация на анемия, дължаща се на рибавирин, когато зидовудин е част от схема на лечение на HIV, въпреки че точният механизъм все още не е изяснен. Едновременното прилагане на рибавирин и зидовудин не се препоръчва поради повишен риск от анемия (вж. точка 4.4). Ако това вече е факт, трябва да се обмисли замяна на зидовудин в комбинираната антиретровирусна терапия. Това е особено важно при пациенти с анамнеза за анемия, предизвикана от зидовудин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на пегинтерферон алфа-2а при бременни жени. Проучванията при животни с интерферон алфа-2а показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3) и потенциалният риск при хора не е известен. Pegasys трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза от лечението оправдава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали пегинтерферон алфа-2а/метаболитите се екскретират в кърмата. Поради възможността от нежелани лекарствени реакции при кърмачетата, кърменето трябва да се преустанови преди да се започне лечение.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на пегинтерферон алфа-2а върху фертилитета при жени. Наблюдавано е удължаване на менструалния цикъл с пегинтерферон алфа-2а при женски маймуни (вж. точка 5.3).

Приложение с рибавирин

Доказани са значителни тератогенни и/или ембриоцидни ефекти във всички животински видове, третирани с рибавирин. Лечението с рибавирин е противопоказано при бременни жени. Трябва да се внимава изключително много, за да се избегне бременност при пациентки жени или при партньорки на пациенти мъже, лекувани с Pegasys в комбинация с рибавирин. Пациентките жени с детороден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по

време на лечението и 4 месеца след приключването му. Пациентите мъже или техните партньорки трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 7 месеца след приключването му. Моля, направете справка с КХП на рибавирин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Pegasys повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които развият замаяване, объркване, сънливост или умора, трябва да бъдат предупредени да избягват шофирането или работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Хроничен хепатит С

Честотата и тежестта на най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции с Pegasys са подобни на тези, съобщени с интерферон алфа-2а (вж. Таблица 9). Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции с Pegasys 180 микрограма са предимно леко до умерено изразени по тежест и са овладявани без необходимост от промяна на дозата или преустановяване на лечението.

Хроничен хепатит В

При клинични изпитвания с 48 седмици на лечение и 24 седмици период на проследяване, профилът на безопасност на Pegasys при пациенти с хроничен хепатит В е бил подобен на този, наблюдаван при пациенти с хроничен хепатит С. С изключение на пирексията, честотата на повечето от съобщените нежелани реакции е била забележимо по-малка при пациенти с хроничен хепатит В, лекувани с монотерапия с Pegasys, в сравнение с пациентите с HCV, лекувани с монотерапия с Pegasys (вж. Таблица 9). Нежелани събития са получили 88% от пациентите, лекувани с Pegasys, в сравнение с 53% от пациентите, лекувани с ламивудин в сравнителната група, като 6% от пациентите, лекувани с Pegasys и 4% от лекуваните с ламивудин са получили сериозни нежелани събития по време на клиничните изпитвания. Нежеланите събития или лабораторните отклонения са довели до оттегляне от лечението с Pegasys на 5% от пациентите, докато под 1% от пациентите са отпаднали от лечението с ламивудин поради такива причини. Процентът на пациенти с цироза, които са отпаднали от лечението, е бил подобен на този от общата популация във всяка група на лечение.

Хроничен хепатит С при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение

Като цяло, профилът на безопасност на Pegasys в комбинация с рибавирин при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение, е подобен на този на нелекуваните дотогава пациенти. При едно клинично изпитване при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение с пегилиран интерферон алфа-2b/рибавирин, с експозиция на пациентите или на 48, или на 72 седмици на лечение, честотата на оттегляне от лечение с Pegasys и лечение с рибавирин поради нежелани събития или лабораторни отклонения е била съответно 6% и 7% в рамената, лекувани 48 седмици, и 12% и 13%, съответно, в рамената, лекувани 72 седмици. Подобни са били резултатите и при пациенти с цироза или преход към цироза, като честотата на оттегляне от лечението с Pegasys и лечението с рибавирин е била по-висока в рамената, лекувани 72 седмици (13% и 15%) в сравнение с рамената, лекувани 48 седмици (6% и 6%). Пациентите, които са се оттеглили от предшестващата терапия с пегилиран интерферон алфа-2b/рибавирин поради хематологични токсични ефекти, не са били включени в това проучване.

При друго клинично изпитване неповлияващите се пациенти с напреднала фиброза или цироза (скор по Ishak от 3 до 6) и нисък изходен брой тромбоцити до 50 000/mm³ са били лекувани 48 седмици. Хематологичните лабораторни отклонения, наблюдавани през първите 20 седмици от

проучването, включват анемия (26% от пациентите са получили ниво на хемоглобина <10 g/dl), неутропения (30% са имали абсолютен брой неутрофили < 750/mm³) и тромбоцитопения (13% са имали брой на тромбоцитите < 50 000/ mm³) (вж. точка 4.4).

Хроничен хепатит С и коинфекция с HIV

При пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, профилът на клиничните нежелани реакции, съобщени за Pegasys, приложен самостоятелно или в комбинация с рибавирин, е бил подобен на този, наблюдаван при пациентите, инфектирани само с HCV. При $\geq 1\%$ до $\leq 2\%$ от пациентите с HIV-HCV, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин, се съобщават и други нежелани лекарствени реакции: хиперлактацидемия/лактацидоза, грип, пневмония, емоционална лабилност, апатия, шум в ушите, фаринголарингеална болка, хейлит, придобита липодистрофия и хроматурия. Лечението с Pegasys е било свързано с намаление на абсолютния брой на CD4+ клетки през първите 4 седмици без намаление на процента на CD4+ клетките. Намалението на броя на CD4+ клетките е било обратимо след намаление на дозата или преустановяване на терапията. Приложението на Pegasys не е имало забележимо отрицателно влияние върху контрола на HIV вирусемията по време на терапията или в периода на проследяване. Данните относно пациентите с коинфекция с брой на CD4+ клетки < 200/μl са ограничени.

Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 9 са обобщени нежеланите реакции, които се съобщават при монотерапия с Pegasys при пациенти с хроничен хепатит В или хроничен хепатит С и с Pegasys в комбинация с рибавирин при пациенти с хроничен хепатит С. Нежеланите реакции, съобщени при клинични изпитвания, са групирани според честотата, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до < 1/10), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до < 1/100), редки ($\geq 1/10\ 000$ до < 1/1\ 000), много редки (< 1/10\ 000). За спонтанни съобщения на нежелани реакции от постмаркетинговия опит, честотата не е известна (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 9: Нежелани реакции, съобщени при монотерапия с Pegasys при пациенти с HBV или HCV или в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV при клинични изпитвания и постмаркетингова употреба

| Система на организма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|---|-------------|---|---------------------------|----------------------------------|-------------|----------------------|
| Инфекции и инфестации | | Бронхит, инфекция на горните дихателни пътища, орална кандидоза, херпес симплекс, микотични, вирусни и бактериални инфекции | Пневмония, кожна инфекция | Ендокардит, отит на външното ухо | | Сепсис |
| Неоплазми - доброкачествени и злокачествени | | | Чернодробна неоплазма | | | |

| Система на организма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|--|---|---|----------------------------|---|---|---|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | Тромбоцитопения, анемия, лимфаденопатия | | Панцитопения | Апластична анемия | Чиста аплазия на червените кръвни клетки |
| Нарушения на имунната система | | | Саркоидоза, тиреоидит | Анафилаксия, системен лупус еритематодес, ревматоиден артрит | Идиопатична или тромботична тромбоцитопенична пурпура | Отхвърляне на чернодробна и бъбречна присадка. Болест на Vogt-Koyanagi-Harada |
| Нарушения на ендокринната система | | Хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм | Диабет | Диабетна кетоацидоза | | |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Анорексия | | Дехидратация | | | |
| Психични нарушения | Депресия*, тревожност, безсъние* | Агресия, промени в настроението, емоционални нарушения, нервност, понижено либидо | Суицидни идеи, халюцинации | Самоубийство, психотични нарушения | | Мания, биполярни разстройства, намерение за убийство |
| Нарушения на нервната система | Главоболие, замаяване*, нарушена концентрация | Синкоп, мигрена, влошаване на паметта, слабост, хипоестезия, хиперестезия, парестезия, тремор, нарушение на вкуса, кошмари, сънливост | Периферна невропатия | Кома, гърчове, лицева парализа | | Мозъчна исхемия |
| Нарушения на очите | | Замъглено зрение, болка в очите, възпаление на очите, ксерофталмия | Кървоизлив в ретината | Невропатия на зрителния нерв, оток на папилата, съдово нарушение на ретината, ретинопатия, язва на роговицата | Загуба на зрение, | Серьозно отлепване на ретината |
| Нарушения на ухото и лабиринта | | Вертиго, болка в ушите | Загуба на слуха | | | |

| Система на организма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|--|---------------------------------------|--|-----------------------------------|--|---|----------------------|
| Сърдечни нарушения | | Тахикардия, периферен оток, сърцебиене | | Миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия, стенокардия, аритмия, предсърдно мъждене, перикардит, надкамерна тахикардия | | |
| Съдови нарушения | | Зачервяване на кожата | Хипертония | Мозъчен кръвоизлив, васкулит | | Периферна исхемия |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Диспнея, кашлица | Диспнея при усилие, епистаксис, назофарингит, конгестия на синусите, назална конгестия, ринит, болки в гърлото | Хрипове | Интерстициален пневмонит, включително с летален изход, белодробен емболизъм | | |
| Стомашно-чревни нарушения | Диария*, гадене*, коремна болка* | Повръщане, диспепсия, дисфагия, разязвявания в устата, кървене от венците, глосит, стоматит, метеоризъм, сухота в устата | Кървене от стомашно-чревния тракт | Пептична язва, панкреатит | | Исхемичен колит |
| Хепатобилиарни нарушения | | | Чернодробна дисфункция | Чернодробна недостатъчност, холангит, мастна чернодробна дегенерация | | |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Алоpecia, дерматит, сърбеж, суха кожа | Псориазис, уртикария, екзема, обрив, засилено изпотяване, нарушение на кожата, реакция на фоточувствителност, нощно изпотяване | | | Синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, ангиоедем, еритема мултиформе | |

| Система на организма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|---|---|--|---------|---------------------------|-------------|----------------------|
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Миалгия, артралгия | Болка в гърба, артрит, мускулна слабост, костна болка, болка в шията, мускулно-скелетна болка, мускулни спазми | | Миозит | | Рабдомиолиза |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | | | Бъбречна недостатъчност | | |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | | Импотентност | | | | |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Пирексия, ригор*, болка*, астения, умора, реакция на мястото на инжектиране*, раздразнителност* | Болка в гърдите, грипоподобно заболяване, неразположение, летаргия, горещи вълни, жажда | | | | |
| Изследвания | | Понижение на теллото | | | | |
| Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции | | | | Предозиране на веществото | | |

*Тези нежелани реакции са били чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) при пациенти с хроничен хепатит В, лекувани с монотерапия с Pegasys

Описание на избрани нежелани реакции

Лабораторни стойности

Лечението с Pegasys е свързано с абнормни стойности на лабораторните показатели: повишение на ALT, повишение на билирубина, електролитни нарушения (хипокалиемия, хипокалциемия, хипофосфатемия), хипергликемия, хипогликемия и повишаване на нивата на триглицеридите (вж. точка 4.4). При до 2% от пациентите, лекувани с монотерапия с Pegasys и с комбинирана терапия с рибавирин, е наблюдавано повишение на нивата на ALT, което е довело до коригиране на дозата или преустановяване на лечението.

Лечението с Pegasys е свързано с понижаване на стойностите на хематологичните показатели (левкопения, неутропения, лимфопения, тромбоцитопения и хемоглобин), които обикновено се подобряват след коригиране на дозата и се връщат към нивата преди лечението от 4 до 8 седмици след преустановяване на терапията (вж. точки 4.2 и 4.4).

Умерена (АБН: $0,749-0,5 \times 10^9/l$) и тежка (АБН: $< 0,5 \times 10^9/l$) неутропения е наблюдавана съответно при 24% (216/887) и 5% (41/887) от пациентите, получавали Pegasys 180 микрограма и рибавирин 1000/1200 милиграма в продължение на 48 седмици.

Анти-интерферон антитела

1-5% от пациентите, лекувани с Pegasys, са развили неутрализиращи анти-интерферон антитела. Както при другите интерферони, по-висока честота на неутрализиращи антитела е наблюдавана при хроничен хепатит В. И при двете заболявания обаче това не е корелирало с липса на терапевтичен отговор.

Тиреоидна функция

Лечението с Pegasys е свързано с клинично значими промени в стойностите на лабораторните показатели на тиреоидната функция, които са наложили клинична намеса (вж. точка 4.4). Честотата (4,9%), наблюдавана при пациенти, получаващи Pegasys/рибавирин (NV15801), е подобна на тази, наблюдавана при другите интерферони.

Лабораторни стойности при пациенти, коинфектирани с HIV-HCV

Въпреки че признаци на хематологична токсичност от неутропения, тромбоцитопения и анемия са наблюдавани по-често при пациенти с HIV-HCV, при повечето от тях овладяването им е било възможно чрез промяна на дозата и приложение на растежни фактори, като нечесто се е налагало преждевременно преустановяване на лечението. Намаляване на АБН под 500 клетки/mm³ е наблюдавано съответно при 13% и 11% от пациентите, получавали монотерапия с Pegasys и комбинирано лечение. Намаление на тромбоцитите под 50 000/mm³ е наблюдавано съответно при 10% и 8% от пациентите, получавали монотерапия с Pegasys и комбинирано лечение. Анемия (хемоглобин < 10 g/dl) се съобщава съответно при 7% и 14% от пациентите, получавали монотерапия с Pegasys или комбинирано лечение.

Педиатрична популация

Хроничен хепатит С

При едно клинично изпитване при 114 педиатрични пациенти (на възраст от 5 до 17 години), лекувани с Pegasys самостоятелно или в комбинация с рибавирин (вж. точка 5.1), промяна на дозата е била необходима при приблизително една трета от пациентите, най-често поради неутропения и анемия. По принцип, профилът на безопасност, наблюдаван при педиатрични пациенти, е подобен на този при възрастни. При педиатричното проучване, най-често срещаните нежелани реакции при пациенти, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин в продължение на до 48 седмици, са грипоподобно заболяване (91%), главоболие (64%), стомашно-чревно нарушение (56%) и реакция на мястото на инжектиране (45%). Пълен списък на нежеланите реакции, съобщени при тази група на лечение (n=55), е даден в Таблица 10. Седем пациенти, получавали комбинирано лечение с Pegasys и рибавирин в продължение на 48 седмици, са прекъснали лечението поради причини, свързани с безопасността (депресия, отклонения при психиатрична експертиза, преходна слепота, ексудати в ретината, хипергликемия, захарен диабет тип 1 и анемия). Повечето от нежеланите реакции, съобщени в проучването, са леки или умерени по тежест. Тежки нежелани реакции са съобщени при 2-ма пациенти в групата на комбинирана терапия с Pegasys плюс рибавирин (хипергликемия и холецистектомия).

Таблица 10: Нежелани реакции, които са докладвани при педиатрични пациенти с HCV и с назначена терапия с Pegasys и рибавирин в проучване NV17424

| Органна система | Много чести | Чести |
|---|---|---|
| Инфекции и инфестации | | Инфекциозна мононуклеоза, стрептококов фарингит, грип, вирусен гастроентерит, кандидоза, гастроентерит, зъбен абсцес, хордеолум, инфекция на пикочните пътища, назофарингит |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | Анемия |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Намален апетит | Хипергликемия, захарен диабет тип 1 |
| Психични нарушения | Безсъние | Депресия, тревожност, халюцинации, абнормно поведение, агресия, гняв, разстройство с дефицит на вниманието/хиперактивност |
| Нарушения на нервната система | Главоболие | Замайване, нарушение на вниманието, мигрена |
| Нарушения на очите | | Преходна слепота, ексудати в ретината, зрителни нарушения, дразнене в очите, болки в очите, сърбеж в очите |
| Нарушения на ухото и лабиринта | | Болка в ухото |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | Диспнея, епистаксис |
| Стомашно-чревни нарушения | Стомашно-чревно нарушение | Болка в горната част на корема, стоматит, гадене, афтозен стоматит, нарушение на устата |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Обрив, сърбеж, алоpecia | Подуване на лицето, лекарствен обрив |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Мускулно-скелетна болка | Болка в гърба, болки в крайниците |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | Дизурия, инконтиненция, нарушение на пикочните пътища |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | | Вагинално течение |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Грипоподобно заболяване, реакция на мястото на инжектиране, раздразнителност, умора | Пирексия, хематом на мястото на приложение, болка |
| Изследвания | | Отклонения при психиатрична експертиза |
| Хирургически и медицински интервенции | | Екстракция на зъб, холецистектомия |
| Социални предпоставки | | Проблеми в обучението |

Наблюдавано е потискане на растежа при педиатрични пациенти (вж. точка 4.4). При педиатрични пациенти, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys плюс рибавирин е наблюдавано изоставане в теглото и ръста след 48 седмици на лечение, в сравнение с изходното ниво. Персентилите за тегло за възрастта и ръст за възрастта в сравнение с популацията, приета за норма, намаляват в хода на лечението. В края на 2 годишното проследяване след терапията, повечето от пациентите са се върнали към персентилите за тегло и ръст на изходната нормативна крива на растежа (средният персентил за тегло е 64% на изходно ниво и 60% на втората година след лечението; средният персентил за ръст е 54% на изходно ниво и 56% на втората година след лечението). В края на лечението, 43% от пациентите са имали намаление

на персентила за тегло от 15 или повече персентила, а 25% са имали намаление на персентила за ръст от 15 или повече персентила, в сравнение с нормативните криви на растежа. На втората година след лечението, 16% от пациентите остават с 15 или повече персентила под изходната крива на теглото, а 11% остават с 15 или повече персентила под изходната крива на ръста.

Лабораторни стойности

Намалението на хемоглобина, неутрофилите и тромбоцитите може да наложи намаление на дозата или трайно преустановяване на лечението (вж. Таблица 3 и Таблица 7). Повечето лабораторни отклонения, отбелязани по време на клиничното изпитване, са се върнали до изходните нива малко след преустановяване на лечението.

4.9 Предозиране

Има съобщения за предозиране, включващо 2 инжекции в последователни дни (вместо през една седмица), до ежедневно инжектиране в продължение на 1 седмица (т.е. 1260 микрограма седмично). При нито един от тези пациенти не са отбелязани необичайни, тежки или ограничаващи лечението събития. При клинични изпитвания са прилагани седмични дози до 540 и 630 микрограма съответно при пациенти с бъбречно-клетъчен карцином и хронична миелогенна левкемия. Доза-ограничаващите токсични реакции са били умора, повишени чернодробни ензими, неутропения и тромбоцитопения, които съответстват на лечението с интерферон.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, интерферони, АТС код: L03AB11

Механизъм на действие

Пегилираният интерферон алфа-2а (Pegasys) се образува при конюгирането на PEG реагент (бис-монометокси полиетилен гликол) с интерферон алфа-2а. Pegasys притежава антивирусна и антипролиферативна активност *in vitro*, която е характерна за интерферон алфа-2а.

Интерферон алфа-2а е конюгиран с бис-[монометокси полиетилен гликол] до заместване на един мол полимер/мол протеин. Средната молекулна маса е приблизително 60 000, от които протеиновата част представлява приблизително 20 000.

Фармакодинамични ефекти

След лечение с Pegasys 180 микрограма нивата на HCV РНК намаляват двуфазно при отговарящи пациенти с хепатит С. Първата фаза на намалението започва 24 до 36 часа след първата доза Pegasys и е последвана от втората фаза на намалението, която продължава през следващите 4 до 16 седмици при пациенти, които са достигнали траен вирусологичен отговор. Рибавирин не е показал значителен ефект върху началната вирусна кинетика през първите 4 до 6 седмици при пациенти, лекувани с комбинацията рибавирин и пегилиран интерферон алфа-2а или интерферон алфа.

Клинична ефикасност и безопасност

Хроничен хепатит В

При всички клинични изпитвания са набирани пациенти с хроничен хепатит В с активна вирусна репликация, измерена чрез HBV ДНК, повишени нива на ALT и резултати от чернодробна биопсия, отговарящи на хроничен хепатит. В проучване WV16240 са набирани

пациенти, положителни за HBeAg, а в проучване WV16241 – пациенти, отрицателни за HBeAg и положителни за анти-HBe. И в двете проучвания продължителността на лечението е 48 седмици, с 24-седмичен период на проследяване без лечение. При двете проучвания е сравнявано лечение с Pegasys плюс плацебо срещу Pegasys плюс ламивудин срещу монотерапия с ламивудин. В тези клинични изпитвания не са били включвани пациенти, инфектирани едновременно с HBV-HIV.

Степента на повлияване в края на периода на проследяване при двете проучвания е представена в Таблица 11. При проучване WV16240 първичните крайни точки за ефикасност са HBeAg сероконверсия и HBV ДНК под 10^5 копия/ml. При проучване WV16241 първичните крайни точки за ефикасност са нормализиране на ALT и HBV ДНК под 2×10^4 копия/ml. HBV ДНК е била измервана чрез COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR тест (граница на откриване 200 копия/ml).

Общо 283/1351 (21%) от пациентите са имали напреднала фиброза или цироза, 85/1351 (6%) са имали цироза. Не е открита разлика в степента на повлияване между тези пациенти и пациентите без напреднала фиброза или цироза.

Таблица 11: Серологичен, вирусологичен и биохимичен отговор при хроничен хепатит В

| Показател за отговор | HBeAg положителни Проучване WV16240 | | | HBeAg отрицателни/анти-HBe положителни Проучване WV16241 | | |
|----------------------|--|--|----------------------------------|--|--|----------------------------------|
| | Pegasys 180 µg и плацебо (N = 271) | Pegasys 180 µg и Ламивудин 100 mg (N = 271) | Ламивудин 100 mg (N = 272) | Pegasys 180 µg и плацебо (N = 177) | Pegasys 180 µg и Ламивудин 100 mg (N = 179) | Ламивудин 100 mg (N = 181) |
| HBeAg сероконверсия | 32% [#] | 27% | 19% | N/A | N/A | N/A |
| HBV ДНК отговор* | 32% [#] | 34% | 22% | 43% [#] | 44% | 29% |
| Нормализиране на ALT | 41% [#] | 39% | 28% | 59% [#] | 60% | 44% |
| HBsAg сероконверсия | 3% [#] | 3% | 0% | 3% | 2% | 0% |

* За HBeAg-положителни пациенти: HBV ДНК < 10^5 копия/ml

За HBeAg-отрицателни/анти-HBe-положителни пациенти: HBV ДНК < 2×10^4 копия/ml

[#] p-стойност (в сравнение с ламивудин) $\leq 0,01$ (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel)

Хистологичният отговор е подобен в трите групи на лечение във всяко проучване; при пациентите, които са показали траен вирусологичен отговор 24 седмици след края на лечението обаче, и вероятността за хистологично подобрение е била значително по-голяма.

Всички пациенти, завършили клиничните изпитвания фаза III, са отговаряли на критериите за включване в продължително последващо проучване (WV16866). При пациентите от проучване WV16240, получавали монотерапия с Pegasys и включени в продължителното последващо проучване, честотата на продължителна HBeAg сероконверсия 12 месеца след края на лечението е била 48% (73/153). При пациентите, получавали монотерапия с Pegasys в проучване WV16241, степента на отговор на HBV ДНК и нормализирането на ALT 12 месеца след края на лечението е била съответно 42% (41/97) и 59% (58/99).

Хроничен хепатит С

Предвидимост на отговора

Моля, направете справка с точка 4.2, в Таблица 2.

Доза-отговор при монотерапия

При директно сравняване с дозата от 90 микрограма, дозата от 180 микрограма е свързана с подобър траен вирусологичен отговор при пациентите с цироза, но при едно проучване при нециротични пациенти подобни резултати са били получени с дози от 135 микрограма и 180 микрограма.

Потвърдителни клинични изпитвания при нелекувани преди това възрастни пациенти

Във всички клинични изпитвания са набирани нелекувани с интерферон пациенти с хроничен хепатит С, потвърден от измерими нива на серумна HCV РНК, повишени нива на ALT (с изключение на проучване NR16071) и чернодробна биопсия, съответстваща на хроничен хепатит. В проучване NV15495 специално са набирани пациенти с хистологично доказана цироза (около 80%) или преход към цироза (около 20%). Само пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, са включвани в проучване NR15961 (вж. Таблица 20). Тези пациенти са имали стабилно HIV заболяване и средният брой на CD4 Т-клетки е бил около 500 клетки/ μ l.

За схемите на лечение, продължителността на терапията и изхода от проучването при пациенти с моноинфекция с HCV и пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, вижте съответно Таблицы 12, 13, 14 и Таблица 20. Вирусологичният отговор е определен като неоткриваеми нива на HCV РНК при измерване с COBAS AMPLICOR™ HCV тест, версия 2,0 (граница на откриване 100 копия/ml, еквивалентни на 50 IU/ml) и траен вирусологичен отговор, изразяващ се с една отрицателна проба приблизително 6 месеца след края на лечението.

Таблица 12: Вирусологичен отговор при пациенти с HCV

| | Монотерапия с Pegasys | | | | Комбинирана терапия с Pegasys | | |
|-----------------------------|---------------------------------------|--|-------------------------------|------------------------------------|---|---|--|
| | нециротични и циротични пациенти | | циротични пациенти | | нециротични и циротични пациенти | | |
| | Проучване NV15496 + NV15497 + NV15801 | | Проучване NV15495 | | Проучване NV15942 | Проучване NV15801 | |
| | Pegasys 180 μ g | Интерферон алфа-2а 6MIU/3MIU и 3 MIU | Pegasys 180 μ g | Интерферон алфа-2а 3 MIU | Pegasys 180 μ g и Рибавирин 1000/1200 mg (N = 436) 48 седмици | Pegasys 180 μ g и Рибавирин 1000/1200 mg (N = 453) 48 седмици | Интерферон алфа-2b 3 MIU и Рибавирин 1000/1200 mg (N = 444) 48 седмици |
| Отговор в края на лечението | 55-69% | 22%-28% | 44% | 14% | 68% | 69% | 52% |
| Общ траен отговор | 28-39% | 11%-19% | 30%* | 8%* | 63% | 54%** | 45%** |

* 95% CI за разликата: 11% до 33%

** 95% CI за разликата: 3% до 16%

p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,001

p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,003

Вирусологичните отговори на HCV моноинфектирани пациенти, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин, по отношение на генотипа и вирусното натоварване преди лечението и по отношение на генотипа, вирусното натоварване преди лечението и бързия вирусологичен отговор на 4-та седмица, са обобщени съответно в Таблица 13 и Таблица 14. Резултатите от проучване NV15942 дават основание да се препоръча схемата на лечение,

основана на генотипа, изходното вирусно натоварване и вирусологичния отговор на 4-та седмица (вж. Таблици 1, 13 и 14).

Разликата между схемите на лечение обикновено не се повлиява от наличие/липса на цироза; поради това препоръките за лечение при генотип 1, 2 или 3 не зависят от тази изходна характеристика.

Таблица 13: Траен вирусологичен отговор, основаващ се на генотипа и вирусното натоварване преди лечението, след комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти с HCV

| | Проучване NV15942 | | | | Проучване NV15801 | |
|----------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 24 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 24 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици | Интерферон алфа-2b/ 3 MIU и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици |
| Генотип 1 | 29% (29/101) | 42% (49/118)* 52% (37/71) | 41% (102/250)* 55% (33/60) | 52% (142/271)* 65% (55/85) | 45% (134/298) 53% (61/115) | 36% (103/285) 44% (41/94) |
| Ниско вирусно натоварване | 41% (21/51) | | | | | |
| Високо вирусно натоварване | 16% (8/50) | 26% (12/47) | 36% (69/190) | 47% (87/186) | 40% (73/182) | 33% (62/189) |
| Генотип 2/3 | 84% (81/96) 85% (29/34) | 81% (117/144) 83% (39/47) | 79% (78/99) 88% (29/33) | 80% (123/153) 77% (37/48) | 71% (100/140) 76% (28/37) | 61% (88/145) 65% (34/52) |
| Ниско вирусно натоварване | | | | | | |
| Високо вирусно натоварване | 84% (52/62) | 80% (78/97) | 74% (49/66) | 82% (86/105) | 70% (72/103) | 58% (54/93) |
| Генотип 4 | (0/5) | (8/12) | (5/8) | (9/11) | (10/13) | (5/11) |

Ниско вирусно натоварване = $\leq 800\,000$ IU/ml; Високо вирусно натоварване = $> 800\,000$ IU/ml

* Pegasys 180 µg и рибавирин 1000/1200 mg, 48 седмици срещу Pegasys 180 µg и рибавирин 800 mg, 48 седмици:
Odds ratio (95% доверителен интервал) = 1,52 (1,07 до 2,17) р-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,020

* Pegasys 180 µg и рибавирин 1000/1200 mg, 48 седмици срещу Pegasys 180 µg и рибавирин 1000/1200 mg, 24 седмици: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 2,12 (1,30 до 3,46) р-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,002.

Възможността за намаление на продължителността на лечението на 24 седмици при пациенти с генотип 1 и 4 е изследвана на базата на траен бърз вирусологичен отговор, наблюдаван при пациенти с бърз вирусологичен отговор на 4-та седмица при проучвания NV15942 и ML17131 (вж. Таблица 14).

Таблица 14: Траен вирусологичен отговор, основаващ се на бързия вирусологичен отговор на 4-та седмица при генотип 1 и 4 след комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти с HCV

| | Проучване NV15942 | | Проучване ML17131 |
|--|---|---|---|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 24 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 24 седмици |
| Генотип 1 БВО Ниско вирусно натоварване Високо вирусно натоварване | 90% (28/31) 93% (25/27) 75% (3/4) | 92% (47/51) 96% (26/27) 88% (21/24) | 77% (59/77) 80% (52/65) 58% (7/12) |
| Генотип 1 не-БВО Ниско вирусно натоварване Високо вирусно натоварване | 24% (21/87) 27% (12/44) 21% (9/43) | 43% (95/220) 50% (31/62) 41% (64/158) | - - - |
| Генотип 4 БВО | (5/6) | (5/5) | 92% (22/24) |
| Генотип 4 не-БВО | (3/6) | (4/6) | - |

Ниско вирусно натоварване = $\leq 800\,000$ IU/ml; Високо вирусно натоварване = $> 800\,000$ IU/ml

БВО = бърз вирусологичен отговор (HCV РНК не се открива) на 4-та седмица и HCV РНК не се открива на 24-та седмица

Макар и ограничени, данните показват, че намаляване на лечението на 24 седмици би могло да се свърже с повишен риск от рецидив (вж. Таблица 15).

Таблица 15: Рецидив на вирусологичен отговор в края на лечението при популация с бърз вирусологичен отговор

| | Проучване NV15942 | | Проучване NV15801 |
|---|---|---|---|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 24 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици |
| Генотип 1 БВО Ниско вирусно натоварване Високо вирусно натоварване | 6,7% (2/30) 3,8% (1/26) 25% (1/4) | 4,3% (2/47) 0% (0/25) 9,1% (2/22) | 0% (0/24) 0% (0/17) 0% (0/7) |
| Генотип 4 БВО | (0/5) | (0/5) | 0% (0/4) |

Възможността за намаляване на продължителността на лечение до 16 седмици при пациенти с генотип 2 или 3 е изпитвана въз основа на траен вирусологичен отговор, наблюдаван при пациенти с бърз вирусологичен отговор на седмица 4 в проучване NV17317 (вж. Таблица 16).

В проучване NV17317 при пациенти, инфектирани с вирусен генотип 2 или 3, всички пациенти са получавали Pegasys 180 µg s.c. веднъж седмично и рибавирин в доза 800 mg и са рандомизирани за лечение 16 или 24 седмици. Лечението с обща продължителност 16 седмици е довело до по-нисък траен вирусологичен отговор (65%) в сравнение с лечението от 24 седмици (76%) ($p < 0,0001$).

Трайният вирусен отговор, постигнат с 16 седмици на лечение и с 24 седмици на лечение, е изследван и чрез ретроспективен анализ на подгрупа пациенти, които са били HCV РНК отрицателни на седмица 4 и са имали НВН на изходно ниво (вж. Таблица 16).

Таблица 16: Траен вирусологичен отговор - общ и основаващ се на бърз вирусологичен отговор на 4-та седмица за генотип 2 или 3 след комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти с HCV

| Проучване NV17317 | | | | |
|----------------------------|--|--|--------------------------------|------------|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 16 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 24 седмици | Разлика в лечението [95%CI] | р-стойност |
| Генотип 2 или 3 | 65% (443/679) | 76% (478/630) | -10,6% [-15,5%; -0,06%] | P < 0,0001 |
| Генотип 2 или 3 БВО | 82% (378/461) | 90% (370/410) | -8,2% [-12,8% ; -3,7%] | P = 0,0006 |
| Ниско вирусно натоварване | 89% | 94% | -5,4% [-12% ; 0,9%] | P = 0,11 |
| Високо вирусно натоварване | 78% (231/295) | 88% (229/260) | -9,7% [-15,9% ; -3,6%] | P = 0,002 |

Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml; Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml
БВО = бърз вирусологичен отговор (неизмерима HCV РНК) на седмица 4.

Засега не е ясно дали по-висока доза рибавирин (напр., 1000/1200 mg на ден въз основа на телесното тегло) води до по-висока честота на ТВО отколкото 800 mg на ден, когато лечението се скъси до 16 седмици.

Данните показват, че намаляването на лечението на 16 седмици е свързано с по-висок риск от рецидив (вж. Таблица 17).

Таблица 17: Рецидив на вирусологичния отговор след края на лечението при пациенти с генотип 2 или 3 с бърз вирусологичен отговор

| Проучване NV17317 | | | | |
|----------------------------|--|--|--------------------------------|------------|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 16 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 24 седмици | Разлика в лечението [95%CI] | р-стойност |
| Генотип 2 или 3 БВО | 15% (67/439) | 6% (23/386) | 9,3% [5,2% ; 13,6%] | P < 0,0001 |
| Ниско вирусно натоварване | 6% (10/155) | 1% (2/141) | 5% [0,6% ; 10,3%] | P = 0,04 |
| Високо вирусно натоварване | 20% (57/284) | 9% (21/245) | 11,5% [5,6% ; 17,4%] | P = 0,0002 |

Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml; Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml
БВО = бърз вирусологичен отговор (неизмерима HCV РНК) на седмица 4.

По-добрата ефикасност на Pegasys в сравнение с интерферон алфа-2а е доказана също и по отношение на хистологичния отговор, включително при пациенти с цироза и/или пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV.

Хроничен хепатит С при възрастни, при пациенти, които не са се повлияли от предишестващо лечение

При проучване MV17150 пациентите, които не са се повлияли от предишестващо лечение с пегилиран интерферон алфа-2b плюс рибавирин, са били рандомизирани за четири различни видове лечение:

- Pegasys 360 µg/седмично за 12 седмици, последвано от 180 µg/седмично за още 60 седмици
- Pegasys 360 µg/седмично за 12 седмици, последвано от 180 µg/седмично за още 36 седмици
- Pegasys 180 µg/седмично за 72 седмици
- Pegasys 180 µg/седмично за 48 седмици

Всички пациенти са получавали рибавирин (1000 или 1200 mg/на ден) в комбинация с Pegasys. Всички рамена, които са били лекувани, са оставени за проследяване 24 седмици без лечение.

Множественият регресионен анализ и сборен анализ на групите, оценяващи влиянието на продължителността на лечението и употребата на въвеждаща доза, категорично идентифицират продължителността на лечение от 72 седмици като основна причина за достигане на траен вирусологичен отговор. В Таблица 18 са показани разликите в трайния вирусологичен отговор (ТВО), основаващи се на продължителността на лечението, демографските данни и най-добрият получен отговор от предходни лечения.

Таблица 18: Вирусологичен отговор (ВО) на седмица 12 и траен вирусологичен отговор (ТВО) при пациенти с вирусологичен отговор на седмица 12 след лечение с комбинирана терапия Pegasys и рибавирин при пациенти, които не са се повлияли от пегинтерферон алфа-2b плюс рибавирин

| Проучване MV17150 | | | |
|--|--|---|--|
| | Pegasys 360/180 или 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 72 или 48 седмици (N = 942) Пациенти с ВО на седмица 12^a (N = 876) | Pegasys 360/180 или 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 72 седмици (N = 473) ТВО при пациенти с ВО на седмица 12^b (N = 100) | Pegasys 360/180 или 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици (N = 469) ТВО при пациенти с ВО на седмица 12^b (N = 57) |
| Общо | | | |
| Ниско вирусно натоварване | 18% (157/876) | 57% (57/100) | 35% (20/57) |
| Високо вирусно натоварване | 35% (56/159) | 63% (22/35) | 38% (8/21) |
| | 14% (97/686) | 54% (34/63) | 32% (11/34) |
| Генотип 1/4 | | | |
| Ниско вирусно натоварване | 17% (140/846) | 55% (52/94) | 35% (16/46) |
| Високо вирусно натоварване | 35% (54/154) | 63% (22/35) | 37% (7/19) |
| | 13% (84/663) | 52% (30/58) | 35% (9/26) |
| Генотип 2/3 | | | |
| Ниско вирусно натоварване | 58% (15/26) | (4/5) | (3/10) |
| Високо вирусно натоварване | (2/5) | — | (1/2) |
| | (11/19) | (3/4) | (1/7) |
| Стадий на цирроза | | | |
| Цирроза | 8% (19/239) | (6/13) | (3/6) |
| Без цирроза | 22% (137/633) | 59% (51/87) | 34% (17/50) |
| Най-добър отговор по време на предходно лечение | | | |
| ≥2log ₁₀ понижение в HCV РНК | 28% (34/121) | 68% (15/22) | (6/12) |
| <2log ₁₀ понижение в HCV РНК | 12% (39/323) | 64% (16/25) | (5/14) |
| Липсва най-добър предходен отговор | 19% (84/432) | 49% (26/53) | 29% (9/31) |

Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml, Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml.

^a При пациенти, при който е постигнато потискане на вируса (неизмерима HCV РНК, <50 IU/ml) на седмица 12, се счита, че има вирусологичен отговор на седмица 12. Пациенти, при които липсват HCV РНК резултати на седмица 12, са изключени от анализа.

^b Пациенти, при които е постигнато потискане на вируса на седмица 12, но при които липсват HCV РНК резултати в края на проследяването, се считат за неповлияли се.

В проучването HALT-C пациентите с хроничен хепатит С и напреднала фиброза или цироза, които не са се повлияли от предшестваща монотерапия с интерферон алфа или пегилиран интерферон алфа или с комбинирана терапия с рибавирин, са били лекувани с Pegasys 180 µg седмично и рибавирин 1000/1200 mg дневно. Пациентите, които са достигнали неизмерими нива на HCV РНК след 20 седмици на лечение, са останали на комбинирана терапия с Pegasys плюс рибавирин общо 48 седмици и след това са проследявани за 24 седмици след края на лечението. Вероятността от траен вирусологичен отговор варира в зависимост от предходната терапевтична схема; вижте Таблица 19.

Таблица 19: Траен вирусологичен отговор в HALT-C според предходната терапевтична схема при неповлиялата се популация

| Предходно лечение | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици |
|-------------------------------------|---|
| Интерферон | 27% (70/255) |
| Пегилиран интерферон | 34% (13/38) |
| Интерферон плюс рибавирин | 13% (90/692) |
| Пегилиран интерферон плюс рибавирин | 11% (7/61) |

Пациенти, коинфектирани с HIV-HCV

Вирусологичните отговори на пациентите, получавали монотерапия с Pegasys и комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин, по отношение на генотипа и вирусното натоварване преди лечението при пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, са обобщени в Таблица 20 по-долу.

Таблица 20: Траен вирусологичен отговор, основаващ се на генотипа и вирусното натоварване преди лечението, след комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти, коинфектирани с HIV-HCV

| Проучване NR15961 | | | |
|----------------------------|--|---|--|
| | Интерферон алфа-2а 3 MIU и Рибавирин 800 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Плацебо 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 48 седмици |
| Всички пациенти | 12% (33/285)* | 20% (58/286)* | 40% (116/289)* |
| Генотип 1 | 7% (12/171) | 14% (24/175) | 29% (51/176) |
| Ниско вирусно натоварване | 19% (8/42) | 38% (17/45) | 61% (28/46) |
| Високо вирусно натоварване | 3% (4/129) | 5% (7/130) | 18% (23/130) |
| Генотип 2/3 | 20% (18/89) | 36% (32/90) | 62% (59/95) |
| Ниско вирусно натоварване | 27% (8/30) | 38% (9/24) | 61% (17/28) |
| Високо вирусно натоварване | 17% (10/59) | 35% (23/66) | 63% (42/67) |

Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml; Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml

* Pegasys 180 µg и рибавирин 800 mg срещу Интерферон алфа-2а 3 MIU и рибавирин 800 mg: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 5,40 (3,42 до 8,54); p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0001

* Pegasys 180 µg и рибавирин 800 mg срещу Pegasys 180 µg: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 2,89 (1,93 до 4,32); p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0001

* Интерферон алфа-2а 3 MIU и рибавирин 800 mg срещу Pegasys 180 µg: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 0,53 (0,33 до 0,85); p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0084

При едно последващо проучване (NV18209) при пациенти, коинфектирани с HCV генотип 1 и HIV, е сравнявано лечение с Pegasys 180 µg седмично с рибавирин 800 mg или 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg) дневно в продължение на 48 седмици. От изпитването не са направени изводи за ефикасността. Профилите на безопасност в двете групи рибавирин

съответстват на известния профил на безопасност на комбинираното лечение с Pegasys плюс рибавирин и не са показателни за някакви разлики, с изключение на леко увеличение на случаите с анемия в групата с високата доза рибавирин.

HCV пациенти с нормална ALT

При проучване NR16071 пациенти с HCV и нормални стойности на ALT са били рандомизирани за лечение с Pegasys 180 микрограма седмично и рибавирин 800 милиграма дневно в продължение на 24 или 48 седмици, последвано от 24-седмичен период на проследяване без лечение или 72 седмици без лечение. Броят на пациентите с траен вирусологичен отговор, съобщени от рамената в това проучване, е бил подобен на броя на пациентите в съответните рамена от проучване NV15942.

Педиатрична популация

При спонсорираното от изследователя проучване CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study (Международно изпитване на хроничен хепатит С при деца) 65 деца и юноши (6-18-годишна възраст) с хронична HCV инфекция са лекувани с Pegasys 100 µg/m² s.c. веднъж седмично и рибавирин 15 mg/kg дневно в продължение на 24 седмици (при генотип 2 и 3) или за 48 седмици (при всички други генотипове). Предварителните и ограничени данни за безопасност не показват видими отклонения от известния профил на безопасност на комбинацията при възрастни с хронична HCV инфекция, но не се съобщава за възможното повлияване на растежа, което е важно. Резултатите от ефикасността са подобни на съобщените при възрастните.

При проучването NV17424 (PEDS-C), нелекувани преди това педиатрични пациенти на възраст от 5 до 17 години (55% < 12-годишна възраст) с компенсирани хроничен хепатит С и откриваема HCV РНК, са лекувани с Pegasys 180 µg x BSA/1,73 m² веднъж седмично, със или без рибавирин 15 mg/kg/ден в продължение на 48 седмици. Всички пациенти са проследявани в продължение на 24 седмици след лечението. Общо 55 пациенти са получили първоначално комбинирано лечение с Pegasys плюс рибавирин, от които 51% са жени, 82% са от бялата раса, а 82% са инфектирани с HCV генотип 1. Резултатите за ефикасност за тези пациенти са обобщени в Таблица 21.

Таблица 21: Траен вирусологичен отговор при проучването NV17424

| | Pegasys 180 µg x BSA/1,73 m² + Рибавирин 15 mg/kg (N=55)* |
|--------------------------------|---|
| Всички HCV генотипове** | 29 (53%) |
| HCV генотип 1 | 21/45 (47%) |
| HCV генотип 2 и 3 | 8/10 (80%) |

*Резултатите показват неизмерима HCV РНК, определена с помощта на AMPLICOR HCV тест v2 като HCV РНК под 50 IU/ml след 24 седмици на лечение.

**Заплануваната продължителност на лечение е 48 седмици, независимо от генотипа

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Серумни концентрации на пегинтерферон алфа-2а се откриват при здрави лица 3 до 6 часа след еднократно подкожно инжектиране на 180 микрограма Pegasys. До 24 часа се достига около 80% от максималната серумна концентрация. Абсорбцията на Pegasys е продължителна, като максимални серумни концентрации се достигат 72 до 96 часа след приложението. Абсолютната бионаличност на Pegasys е 84 % и е подобна на тази, наблюдавана при интерферон алфа-2а.

Разпределение

Пегинтерферон алфа-2а се намира предимно в кръвния ток и екстрацелуларната течност, както се вижда от обема на разпределение в стационарно състояние (V_d) от 6 до 14 литра след интравенозно приложение при хора. Балансът на масата, тъканното разпределение и автордиоимунографичните изследвания на цялото тяло при плъхове показват, че освен високата концентрация в кръвта, пегинтерферон алфа-2а се разпределя в черния дроб, бъбреците и костния мозък.

Биотрансформация

Метаболизмът на Pegasys не е напълно изяснен; проучвания при плъхове обаче показват, че бъбреците са главният орган за екскреция на белязания материал.

Елиминиране

Системният клирънс на пегинтерферон алфа-2а при хора е около 100 пъти по-нисък от този на ендогенния интерферон алфа-2а. След интравенозно приложение, терминалният полуживот на пегинтерферон алфа-2а при здрави лица е около 60 до 80 часа в сравнение с 3 до 4 часа на стандартния интерферон. Терминалният полуживот след подкожно приложение при пациенти е по-продължителен, със средна стойност от 160 часа (84 до 353 часа). Терминалният полуживот може да отразява не само елиминационната фаза на съединението, но и удължената абсорбция на Pegasys.

Линейност/нелинейност

При прилагане веднъж седмично се наблюдава пропорционално на дозата увеличение на експозицията на Pegasys при здрави лица и при пациенти с хроничен хепатит В или С.

При пациенти с хроничен хепатит В или С, серумните концентрации на пегинтерферон алфа-2а след прилагане веднъж седмично в продължение на 6 до 8 седмици се увеличават 2 до 3 пъти в сравнение със стойностите след еднократно приложение. След 8 седмици на приложение веднъж седмично не се открива по-нататъшно увеличение. Съотношението максимални : минимални стойности след лечение в продължение на 48 седмици е около 1,5 до 2. Серумните концентрации на пегинтерферон алфа-2а се поддържат в продължение на една цяла седмица (168 часа).

Пациенти с бъбречно увреждане

Бъбречното увреждане е свързано с леко намаление на CL/F и удължен полуживот. При пациенти ($n = 3$) с CL_{crea} между 20-40 ml/мин средният CL/F е намален с 25% в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти в терминален стадий на бъбречно заболяване, подложени на хемодиализа, клирънсът намалява с 25% до 45%, а дози от 135 микрограма водят до подобна експозиция като дози от 180 микрограма при пациенти с нормална бъбречна функция (вж. точка 4.2).

Когато Pegasys ще се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

Пол

Фармакокинетиката на Pegasys след еднократно подкожно инжектиране на здрави мъже и жени е сравнима.

Педиатрична популация

При популяционно фармакокинетично проучване (NR16141), 14 деца на възраст от 2 до 8 години с хроничен хепатит С (СНС) са получавали монотерапия с Pegasys в доза от: 180 μg x BSA на детето/1,73 m^2 . Фармакокинетичният модел, разработен от това проучване показва линейна зависимост на привидния клирънс на лекарството от BSA за проучваните възрастови граници. По този начин, колкото е по-малка BSA на детето, толкова е по-нисък клирънсът на лекарството и е по-висока съответната експозиция. Средната експозиция (AUC) по време на дозовия интервал е предвидено да бъде с 25% до 70% по-висока от тази, наблюдавана при възрастни, получаващи фиксирана доза от 180 μg .

Старческа възраст

При хора над 62 години след еднократно подкожно инжектиране на 180 микрограма Pegasys е наблюдавана забавена, но налична абсорбция на Pegasys в сравнение с млади здрави индивиди (t_{max} 115 часа срещу 82 часа съответно при лица над 62 години в сравнение с по-млади). AUC е малко по-висока (1663 срещу 1295 ng.h/ml), но максималните концентрации (9,1 срещу 10,3 ng/ml) са подобни при лицата над 62-годишна възраст. Въз основа на лекарствената експозиция, фармакодинамичния отговор и поносимостта, не е необходима по-ниска доза Pegasys при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на Pegasys е подобна при здрави лица и при пациенти с хепатит В или С. Наблюдавани са сравними експозиции и фармакокинетични профили при пациенти с цироза (Child-Pugh степен А) и при нециротични пациенти.

Място на приложение

Подкожното приложение на Pegasys трябва да се ограничи до инжектиране в корема и бедрото, тъй като степента на абсорбция, основаваща се на AUC, е около 20% до 30% по-висока след инжектиране в корема и бедрото. Експозицията на Pegasys е намалена при проучвания след приложение на Pegasys в ръката в сравнение с приложение в корема и бедрото.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните проучвания за токсичност, провеждани с Pegasys, са ограничени поради видовата специфичност на интерфероните. Проучвания за остра и хронична токсичност са провеждани при маймуни *супотолгус* и находките, наблюдавани при животните, третирани с пегинтерферон, са били подобни по естество на тези, предизвикани от интерферон алфа-2а.

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност с Pegasys. Както при другите алфа интерферони е наблюдавано удължаване на менструалния цикъл след приложението на пегинтерферон алфа-2а на женски маймуни. Третирането на резус маймуни с интерферон алфа-2а е довело до статистически значимо повишение на абортите. Въпреки че не са наблюдавани тератогенни ефекти в потомството, родено на термин, не може да се изключат нежелани ефекти при хора.

Pegasys плюс рибавирин

Когато се е използвала в комбинация с рибавирин, Pegasys не е предизвикал при маймуни ефекти, които преди това не са били наблюдавани с всяко от активните вещества поотделно. Основната промяна, свързана с лечението, е била обратима лека до умерена анемия, тежестта на която е била по-голяма от предизвиканата от всяко от активните вещества поотделно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Полисорбат 80
Бензилов алкохол
Натриев ацетат
Оцетна киселина
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

1 ml инжекционен разтвор във флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума). Налични са опаковки от 1 или 4 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Инжекционният разтвор е предназначен само за еднократна употреба. Преди приложение, той трябва да се огледа визуално за наличие на частици и промяна на цвета.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 юни 2002 г.
Дата на последно подновяване: 20 юни 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pegasys 90 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка спринцовка с 0,5 ml разтвор съдържа 90 микрограма пегинтерферон алфа-2а*. Количеството на активното вещество показва количеството на частта на интерферон алфа-2а в пегинтерферон алфа-2а, без да се има предвид пегилирането.

*Активното вещество, пегинтерферон алфа-2а, е ковалентен конюгат на протеина интерферон алфа-2а, получен по рекомбинантна ДНК технология в *Escherichia coli* с бис-[монометокси полиетилен гликол].

Активността на този лекарствен продукт не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група. За повече информация вижте точка 5.1.

Помощно вещество с известно действие: бензилов алкохол (10 mg/1 ml)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Разтворът е прозрачен и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хроничен хепатит В

Pegasys е показан за лечение на хепатит В „е” антиген (HBeAg)-положителен или HBeAg-отрицателен хроничен хепатит В (СНВ) при възрастни пациенти с компенсирано чернодробно заболяване и данни за вирусна репликация, повишени стойности на ALT и хистологично доказано чернодробно възпаление и/или фиброза (вж. точки 4.4 и 5.1).

Хроничен хепатит С

Възрастни пациенти

Pegasys е показан за лечение на хроничен хепатит С (СНС) при възрастни пациенти, които са позитивни за хепатит С вирусна рибонуклеинова киселина (HCV-РНК) в серума. Това включва пациенти с компенсирана цироза и/или едновременна инфекция с клинично стабилен HIV (вж. точка 4.4).

Оптималният начин за приложение на Pegasys при пациенти с хроничен хепатит С е в комбинация с рибавирин. Комбинацията от Pegasys и рибавирин е показана при нелекувани преди това пациенти и при възрастни пациенти, които не са се повлияли от предишно лечение с интерферон алфа (пегилиран или непегилиран), приложен самостоятелно или в комбинирана терапия с рибавирин.

Монотерапията е показана предимно в случай на непоносимост или противопоказание за рибавирин.

Педиатрични пациенти на възраст 5 години и по-големи:

Pegasys в комбинация с рибавирин е показан за лечение на хроничен хепатит С при нелекувани преди това деца и юноши на възраст 5 години и по-големи, които са положителни за HCV-РНК в серума.

При вземането на решение за започване на лечение в детска възраст, е важно да се има предвид потискането на растежа, предизвикано от комбинираната терапия. Обратимостта на потискането на растежа не е сигурна. Решението за започване на лечение следва да се преценява за всеки отделен случай (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне само от лекар с опит в лечението на пациенти с хепатит В или С.

Когато Pegasys трябва да се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

Дозировка

Хроничен хепатит В – възрастни пациенти

Препоръчителната доза и продължителност на приложение на Pegasys и при HBeAg-положителен, и при HBeAg-отрицателен хроничен хепатит В е 180 микрограма веднъж седмично в продължение на 48 седмици чрез подкожно приложение в корема или бедрото.

Хроничен хепатит С – нелекувани преди това възрастни пациенти

Препоръчителната доза на Pegasys е 180 микрограма веднъж седмично чрез подкожно приложение в корема или бедрото, приложен като комбинация с рибавирин перорално или като монотерапия.

Дозата на рибавирин, която трябва да се използва в комбинация с Pegasys, е дадена в Таблица 1. Дозата на рибавирин трябва да се прилага с храна.

Продължителност на лечението

Продължителността на комбинираното лечение на хроничен хепатит С с рибавирин зависи от генотипа на вируса. Терапията на пациентите, инфектирани с HCV с генотип 1, които имат измерима HCV РНК на 4-та седмица, независимо от вирусното натоварване преди лечението, трябва да продължава 48 седмици.

Лечение с продължителност 24 седмици може да се обмисли при пациенти, инфектирани с

- генотип 1 с ниско вирусно натоварване (HVN) ($\leq 800\,000$ IU/ml) в началото или
- генотип 4,

които станат HCV РНК отрицателни на 4-та седмица и останат HCV РНК отрицателни на 24-та седмица. Общата продължителност на лечение от 24 седмици обаче може да бъде свързана с по-висок риск от рецидив в сравнение с продължителност на лечението от 48 седмици (вж. точка 5.1). При вземане на решение относно продължителността на лечението при тези пациенти трябва да се има предвид поносимостта към комбинирана терапия и допълнителни прогностични фактори, като степен на фиброза. При пациенти с генотип 1 и високо вирусно натоварване (ВВН) в началото ($> 800\,000$ IU/ml), които станат HCV РНК отрицателни на 4-та седмица и останат HCV РНК отрицателни на 24-та седмица, трябва още по-внимателно да се обмисли намаляване на продължителността на лечението, тъй като ограничените налични данни показват, че това може да има значително отрицателно влияние върху трайния вирусологичен отговор.

Пациенти, инфектирани с HCV генотип 2 или 3, които имат измерими нива на HCV РНК на 4-та седмица, трябва да получат 24-седмична терапия, независимо от вирусното натоварване преди лечението. Може да се обмисли лечение с продължителност само 16 седмици при отделни пациенти, инфектирани с генотип 2 или 3 с НВН ($\leq 800\,000$ IU/ml) на изходно ниво, които са станали HCV отрицателни до седмица 4 от лечението и остават HCV отрицателни до седмица 16. Лечение с обща продължителност 16 седмици може да бъде свързано с по-малък шанс за повлияване и е свързано с по-висок риск от рецидив в сравнение с лечение с продължителност 24 седмици (вж. точка 5.1). Когато се обмисля отклонение от стандартната 24-седмична продължителност на лечение при тези пациенти, трябва да се има предвид поносимостта към комбинираната терапия и наличието на допълнителни клинични или прогностични фактори, като степента на фиброза. Намалването на продължителността на лечение при пациенти, инфектирани с генотип 2 или 3 с ВВН ($> 800\,000$ IU/ml) на изходно ниво, които са станали HCV отрицателни към седмица 4, трябва да става с по-голямо внимание, тъй като това може да окаже значително отрицателно влияние върху трайния вирусологичен отговор (вж. Таблица 1).

Наличните данни относно пациенти, инфектирани с генотип 5 или 6, са ограничени; поради това се препоръчва комбинирана терапия с рибавирин 1 000/1 200 mg в продължение на 48 седмици.

Таблица 1: Препоръки за дозиране при комбинирана терапия на пациенти с HCV

| Генотип | Доза на Pegasys | Доза на рибавирин | Продължителност |
|-----------------------------|-----------------|--|--|
| Генотип 1 НВН с БВО* | 180 микрограма | <75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 24 седмици или 48 седмици |
| Генотип 1 ВВН с БВО* | 180 микрограма | <75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 48 седмици |
| Генотип 4 с БВО* | 180 микрограма | <75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 24 седмици или 48 седмици |
| Генотип 1 или 4 без БВО* | 180 микрограма | <75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 48 седмици |
| Генотип 2 или 3 без БВО** | 180 микрограма | 800 mg | 24 седмици |
| Генотип 2 или 3 НВН с БВО** | 180 микрограма | 800 mg ^(a) | 16 седмици ^(a) или 24 седмици |
| Генотип 2 или 3 ВВН с БВО** | 180 микрограма | 800 mg | 24 седмици |

*БВО = бърз вирусологичен отговор (HCV РНК не се открива) на 4-та седмица и HCV РНК не се открива на 24-та седмица;

**БВО = бърз вирусологичен отговор (HCV РНК отрицателни) към седмица 4-та
НВН = $\leq 800\,000$ IU/ml; ВВН = $> 800\,000$ IU/ml

^(a)Засага не е ясно дали по-висока доза рибавирин (напр., 1000/1200 mg на ден въз основа на телесното тегло) води до по-висока честота на ТВО отколкото 800 mg на ден, когато лечението се скъси до 16 седмици.

Не е известен крайният клиничен ефект от скъсяване на първоначалното лечение на 16 седмици вместо 24 седмици, като се има предвид необходимостта от повторно лечение на пациентите без повлияване и с рецидив.

Препоръчителната продължителност на монотерапията с Pegasys е 48 седмици.

Хроничен хепатит С – лекувани възрастни пациенти

Препоръчителната доза Pegasys в комбинация с рибавирин е 180 μ g веднъж седмично чрез подкожно приложение. При пациенти <75 kg и ≥ 75 kg трябва да се прилагат съответно 1000 mg дневно и 1200 mg дневно рибавирин независимо от генотипа.

Пациенти, при които вирусът може да се открие на седмица 12, трябва да прекратят терапията. Препоръчителната обща продължителност на лечението е 48 седмици. Ако при пациенти, инфектирани с вирусния генотип 1, които не са се повлияли от предишна терапия с

пегинтерферон и рибавирин, се предвижда лечение, препоръчителната обща продължителност на лечението е 72 седмици (вж. точка 5.1).

Коинфектирани с HIV-HCV възрастни пациенти

Препоръчителната доза на Pegasys, самостоятелно или в комбинация с рибавирин, е 180 микрограма веднъж седмично подкожно в продължение на 48 седмици. При пациенти <75 kg и ≥75 kg, инфектирани с HCV генотип 1, трябва да се прилагат съответно 1000 mg дневно и 1200 mg дневно рибавирин. Пациенти, инфектирани с други генотипове на вируса на HCV, различни от генотип 1, трябва да получават 800 mg дневно рибавирин. Продължителност на лечението под 48 седмици не е достатъчно проучена.

Предвидимост на отговора и липса на отговор - нелекувани преди това пациенти

Доказано е, че ранният вирусологичен отговор към седмица 12, определен като намаление на вирусното натоварване с 2 log или неоткриваеми нива на HCV РНК, имат прогностична стойност за траен вирусологичен отговор (вж. Таблицы 2 и 12).

Таблица 2 Прогностична стойност на вирусологичния отговор на седмица 12 при препоръчителната схема на прилагане при комбинирана терапия с Pegasys

| Генотип | Отрицателна | | | Положителна | | |
|----------------------|---------------------------|---------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------------|
| | Без отговор на седмица 12 | Без траен вирусологичен отговор | Прогностич на стойност | Отговор на седмица 12 | Траен вирусологичен отговор | Прогностич на стойност |
| Генотип 1 (N=569) | 102 | 97 | 95 % (97/102) | 467 | 271 | 58 % (271/467) |
| Генотип 2 и 3 (N=96) | 3 | 3 | 100 % (3/3) | 93 | 81 | 87 % (81/93) |

Отрицателната прогностична стойност при траен вирусологичен отговор при пациенти, лекувани с Pegasys като монотерапия, е 98%.

Подобна отрицателна прогностична стойност е наблюдавана при пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, лекувани с Pegasys като монотерапия или в комбинация с рибавирин (100% (130/130) или 98% (83/85) съответно). Положителни прогностични стойности от 45% (50/110) и 70% (59/84) са наблюдавани при пациенти, получаващи комбинирана терапия, коинфектирани с HIV-HCV, с вируси с генотип 1 и генотип 2/3.

Предвидимост на отговора и липса на отговор - лекувани пациенти

Доказано е, че при неповлияли се пациенти, лекувани повторно в продължение на 48 или 72 седмици, потискането на вируса на седмица 12 (неизмерима HCV РНК, определена като <50 IU/ml) е показателно за траен вирусологичен отговор. Вероятността да не се достигне траен вирусологичен отговор при 48 или 72 седмици на лечение, ако не е постигнато потискане на вируса на седмица 12, е съответно 96% (363 от 380) и 96% (324 от 339). Вероятността да се достигне траен вирусологичен отговор при 48 или 72 седмици на лечение, ако се постигне потискане на вируса на седмица 12, е съответно 35% (20 от 57) и 57% (57 от 100).

Коригиране на дозата поради нежелани реакции при възрастни пациенти

Общи положения

Ако е необходимо коригиране на дозата поради умерени до тежки нежелани лекарствени реакции (клинични и/или лабораторни находки), начално намаление на дозата до 135 микрограма обикновено е достатъчно при възрастни пациенти. В някои случаи е необходимо намаление на дозата до 90 микрограма или 45 микрограма. След отзвучаване на

нежеланата лекарствена реакция може да се обмисли увеличаване до или към първоначалната доза (вж. точки 4.4 и 4.8).

Хематологични (вж. също Таблица 3)

При възрастни се препоръчва намаляване на дозата при брой на неутрофилите $< 750/\text{mm}^3$. При пациенти с абсолютен брой неутрофили (АБН) $< 500/\text{mm}^3$ лечението трябва да се преустанови, докато стойностите на АБН достигнат до $> 1000/\text{mm}^3$. Лечението трябва да се поднови с доза първоначално от 90 микрограма Pegasys и броят на неутрофилите да се проследява.

Ръководство за намаляване на дозата въз основа на нивата на АБН при педиатрични пациенти е дадено в Таблица 7.

Препоръчва се намаляване на дозата до 90 микрограма, ако броят на тромбоцитите е $< 50\,000/\text{mm}^3$. Препоръчва се преустановяване на лечението, когато броят на тромбоцитите падне до ниво $< 25\,000/\text{mm}^3$.

Следните специфични препоръки се отнасят за лечение на анемия, която се е появила по време на лечението при възрастни: рибавирин трябва да се намали до 600 милиграма дневно (200 милиграма сутрин и 400 милиграма вечер) в един от следните случаи: (1) ако пациент без значително сърдечно-съдово заболяване получи понижаване на хемоглобина до $< 10\text{ g/dl}$ и $\geq 8,5\text{ g/dl}$ или (2) ако пациент със стабилно сърдечно-съдово заболяване получи понижаване на хемоглобина с $\geq 2\text{ g/dl}$ по време на някоя от четирите седмици на лечение. Не се препоръчва връщане към първоначалната дозировка. Лечението с рибавирин трябва да се преустанови в един от следните случаи: (1) ако пациент без значително сърдечно-съдово заболяване получи потвърдено понижаване на хемоглобина до $< 8,5\text{ g/dl}$; (2) ако пациент със стабилно сърдечно-съдово заболяване поддържа стойности на хемоглобина $< 12\text{ g/dl}$ въпреки 4 седмици на лечение с намалена доза. При отзвучаване на отклонението приложението на 600 милиграма дневно рибавирин може да се възстанови, а след това да се увеличи до 800 милиграма дневно по усмотрение на лекуващия лекар. Връщане към първоначалната дозировка не се препоръчва.

Таблица 3: Коригиране на дозата при нежелани лекарствени реакции (за повече указания вж. също и горния текст)

| | Намаление на рибавирин до 600 mg | Спиране на рибавирин | Намаление на Pegasys до 135/90/45 микрограма | Спиране на Pegasys | Спиране на комбинацията |
|---|---|--|--|---------------------|-------------------------|
| Абсолютен брой неутрофили | | | $< 750/\text{mm}^3$ | $< 500/\text{mm}^3$ | |
| Брой тромбоцити | | | $< 50\,000/\text{mm}^3$ $> 25\,000/\text{mm}^3$ | | $< 25\,000/\text{mm}^3$ |
| Хемоглобин – при липса на сърдечно заболяване | $< 10\text{ g/dl}$ и $\geq 8,5\text{ g/dl}$ | $< 8,5\text{ g/dl}$ | | | |
| Хемоглобин – при стабилно сърдечно заболяване | намаляване с $\geq 2\text{ g/dl}$ по време на някоя от 4-те седмици | $< 12\text{ g/dl}$ въпреки намалената доза през 4-те седмици | | | |

В случай на непоносимост към рибавирин, трябва да се продължи с монотерапия с Pegasys.

Чернодробна функция

Колесанията в отклоненията на функционалните чернодробни проби са чести при пациенти с хроничен хепатит С. Наблюдавано е повишение на ALT над изходните нива (ИН) при пациенти, лекувани с Pegasys, включително при пациенти с вирусологичен отговор.

При клинични изпитвания при възрастни пациенти с хроничен хепатит С са наблюдавани изолирани случаи на повишение на ALT ($\geq 10 \times \text{ULN}$ или $\geq 2 \times \text{ИН}$ при пациенти с ИН на ALT $\geq 10 \times \text{ULN}$) при 8 от 451 пациенти, лекувани с комбинирана терапия, което е отзвучало без коригиране на дозата. При прогресивно и персистиращо повишение на ALT дозата трябва да се намали първоначално до 135 микрограма. Ако нивата на ALT продължават да се повишават, независимо от намалението на дозата, или се съпътстват от повишение на билирубина или данни за чернодробна декомпенсация, лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4). Ръководство за намаляване на дозата въз основа на нивата на ALT при педиатрични пациенти е дадено в Таблица 7.

При пациенти с хроничен хепатит В преходни резки повишения на нивата на ALT, понякога превишаващи 10 пъти горната граница на нормата, не са рядкост и може да отразяват имунния клирънс. Обикновено лечението не трябва да започва, ако стойностите на ALT са 10 пъти над горната граница на нормата. Трябва да се обмисли продължаване на лечението с по-често мониториране на чернодробната функция по време на рязкото повишение на нивата на ALT. Ако дозата на Pegasys се намали или лечението се преустанови, терапията може да се поднови след отзвучаване на повишението (вж. точка 4.4).

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на препоръчителната дозировка от 180 микрограма веднъж седмично, когато се започва лечение с Pegasys при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване трябва да се прилага начална доза от 135 микрограма (вж. точка 5.2). Независимо от началната доза или степента на бъбречното увреждане, пациентите трябва да се проследяват, като дозата на Pegasys се намали съответно при поява на нежелани лекарствени реакции в хода на лечението.

Чернодробно увреждане

Доказано е, че при пациенти с компенсирана цироза (напр. Child-Pugh A) приложението на Pegasys е ефективно и безопасно. Pegasys не е изследван при пациенти с декомпенсирала цироза (напр. Child-Pugh B или C или кървящи варици на хранопровода) (вж. точка 4.3).

Класификацията Child-Pugh разделя пациентите на групи А, В и С или “лека”, “умерена” и “тежка”, съответстващи на скор 5-6, 7-9 и 10-15, съответно.

Модифицирана оценка

| Оценка | Степен на отклонение | Скор |
|---------------------|----------------------|------|
| Енцефалопатия | няма | 1 |
| | степен 1-2 | 2 |
| | степен 3-4* | 3 |
| Асцит | липсва | 1 |
| | лек | 2 |
| | умерен | 3 |
| S-билирубин (mg/dl) | <2 | 1 |
| | 2,0-3 | 2 |
| | >3 | 3 |
| SI единица = μmol/l | <34 | 1 |
| | 34-51 | 2 |
| | >51 | 3 |
| S-албумин (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 |

*Степенуване по Trey, Burns и Saunders (1966)

Педиатрична популация

Pegasys е противопоказан при новородени и малки деца до 3 години поради наличието на помощното вещество бензилов алкохол (вж. точки 4.3 и 4.4).

При деца и юноши на възраст от 5 до 17 години с хроничен хепатит С и телесна повърхност (BSA) по-голяма от 0,7 m², препоръчителните дози на Pegasys и рибавирин са представени в Таблица 4 и Таблица 5. При педиатрични пациенти се препоръчва употребата на Pegasys предварително напълнени спринцовки. Pegasys предварително напълнени писалки не позволяват подходящо адаптиране на дозата при тези пациенти. Пациентите, които започват лечение преди навършване на 18 години, трябва да поддържат педиатричните дози до завършване на терапията.

Pegasys не трябва да се използва при деца с телесна повърхност (BSA) по-малка от 0,71, тъй като липсват данни за тази субпопулация.

BSA се изчислява по формулата на Mosteller:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\left(\frac{Height (cm) \times Weight (kg)}{3600}\right)}$$

Продължителност на лечението:

Продължителността на лечението с Pegasys в комбинация с рибавирин при педиатрични пациенти с хроничен хепатит С се определя от вирусния генотип. Пациенти, които са инфектирани с вирусен генотип 2 или 3 получават лечение за 24 седмици, докато пациенти инфектирани с някой от другите генотипове трябва да получат лечение за 48 седмици.

Пациенти, които все още имат откриваеми нива на HCV РНК въпреки лечението от 24 седмици, трябва да прекъснат лечението, тъй като е малко вероятно да се постигне траен вирусологичен отговор при продължаване на терапията.

Таблица 4: Препоръки за дозиране на Pegasys при педиатрични пациенти на възраст от 5 до 17 години

| Граница на телесна повърхност (BSA) (m ²) | Седмична доза (µg) |
|---|--------------------|
| 0,71-0,74 | 45 |
| 0,75-1,08 | 65 |
| 1,09-1,51 | 135 |
| >1,51 | 180 |

При деца и юноши на възраст от 5 до 17 години с хроничен хепатит С, препоръчителната доза на рибавирин се основава на телесното тегло, с прицелна доза от 15 mg/kg/ден, разделена на две дневни дози. За деца и юноши с тегло 23 kg или повече, схема на прилагане с използване на рибавирин таблетки от 200 mg е дадена в Таблица 5. Пациентите и грижешите се за тях не трябва да се опитват да чупят таблетките от 200 mg.

Таблица 5: Препоръки за дозиране на рибавирин при педиатрични пациенти на възраст от 5 до 17 години

| Телесно тегло kg (lbs) | Дневна доза на рибавирин (Прибл. 15 mg/kg/ден) | Брой таблетки рибавирин |
|------------------------|--|--|
| 23 – 33 (51-73) | 400 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 1 x 200 mg таблетки следобед |
| 34 – 46 (75-101) | 600 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 2 x 200 mg таблетки следобед |
| 47 – 59 (103-131) | 800 mg/ден | 2 x 200 mg таблетки сутрин 2 x 200 mg таблетки следобед |
| 60 – 74 (132-163) | 1000 mg/ден | 2 x 200 mg таблетки сутрин 3 x 200 mg таблетки следобед |
| ≥75 (>165) | 1200 mg/ден | 3 x 200 mg таблетки сутрин 3 x 200 mg таблетки следобед |

Коригиране на дозата поради нежелани реакции при педиатрични пациенти

При педиатрични пациенти, въз основа на токсичността (вж. Таблица 6), може да се направят до три нива на промяна на дозата, преди да се обмисли прекъсване или преустановяване на лечението.

Таблица 6: Препоръчителна промяна на дозата на Pegasys при педиатрични пациенти

| Начална доза (µg) | Намаляване с 1 ниво (µg) | Намаляване с 2 нива (µg) | Намаляване с 3 нива (µg) |
|-------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 65 | 45 | 30 | 20 |
| 90 | 65 | 45 | 20 |
| 135 | 90 | 65 | 30 |
| 180 | 135 | 90 | 45 |

Ако се появи токсичност, която може да бъде свързана с приложението на Pegasys и/или рибавирин, дозата на единия или двата лекарствени продукта може да се намали. Освен това, рибавирин или комбинираната терапия Pegasys плюс рибавирин може да се преустанови. Важно е да се отбележи, че рибавирин не трябва никога да се прилага като монотерапия. Специфични за педиатричната популация препоръки за промени на дозата поради токсичност, за която е известно, че има връзка с приложението на Pegasys, са представени в Таблица 7. Освен ако не е отбелязано друго, при лечението на всички други видове токсичност трябва да се следват препоръките за възрастни.

Таблица 7: Препоръки за промяна на дозата поради токсичност при педиатрични пациенти

| Токсичност | Промяна на дозата на Pegasys |
|------------------------------------|---|
| Неутропения | <p>750-999 клетки/mm³: Седмица 1-2 - незабавно коригиране с 1 ниво; Седмица 3-48: без изменение.</p> <p>500-749 клетки/mm³: Седмица 1-2 - прекъсване на приема до >750 клетки/mm³, след това приемът се подновява с 1 ниво на коригиране, изследва се всяка седмица през следващите 3 седмици, за да се потвърди, че белите кръвни клетки (ANC) са >750 клетки/mm³; Седмица 3-48 - незабавно коригиране с 1 ниво.</p> <p>250-499 клетки/mm³: Седмица 1-2 - прекъсване на приема до >750 клетки/mm³, след това приемът се подновява, като дозата се коригира с 2 нива; Седмица 3-48 - прекъсване на приема до >750 клетки/mm³, след това приемът се подновява, като дозата се коригира с 1 ниво.</p> <p>< 250 клетки/mm³ (или фебрилна неутропения) лечението се преустановява.</p> |
| Повишена аланин трансaminaза (ALT) | <p>При персистиращи или нарастващи повишения ≥ 5, но < 10 x ГГН, дозата се намалява с 1 ниво на коригиране и се следи седмично нивото на ALT, за да е сигурно, че то е стабилно или намалява</p> <p>При персистиращи стойности на ALT ≥ 10 x ГГН лечението се преустановява.</p> |

При педиатрични пациенти токсичността, свързана с лечението с рибавирин, като напр. анемия, появила се по време на лечението, ще се лекува с намаляване на пълната доза. Нивата на намаляване на дозата са дадени в Таблица 8.

Таблица 8: Препоръки за намаляване на дозата на рибавирин при педиатрични пациенти

| Пълна доза (Прибл. 15 mg/kg/ден) | Изменение на дозата в една стъпка (Прибл. 7,5 mg/kg/ден) | Брой таблетки рибавирин |
|--|---|--|
| 400 mg/ден | 200 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин |
| 600 mg/ден | 400 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 1 x 200 mg таблетки следобед |
| 800 mg/ден | 400 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 1 x 200 mg таблетки следобед |
| 1000 mg/ден | 600 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 2 x 200 mg таблетки следобед |
| 1200 mg/ден | 600 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 2 x 200 mg таблетки следобед |

Няма достатъчно опит с Pegasys при лечение на педиатрични пациенти с HCV на възраст между 3 и 5 години или такива, които не са лекувани адекватно преди това. Няма данни при педиатрични пациенти, които да са с коинфекция с HCV/HIV или имат бъбречно увреждане.

Начин на приложение

Pegasys се прилага подкожно в корема или бедрото. Експозицията на Pegasys е била намалена при проучвания след приложение на Pegasys в рамото (вж. точка 5.2).

Pegasys е предназначен за прилагане от пациента или грижещия се за него. Всеки флакон трябва да се използва само от един човек и е за еднократна употреба.

Препоръчва се подходящо обучение за немедицински специалисти, които ще прилагат този лекарствен продукт. „Инструкциите за потребителя”, приложени в опаковката, трябва да се спазват внимателно от пациента.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към алфа интерферони, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Автоимунен хепатит
- Тежко нарушение на чернодробната функция или декомпенсирала цироза на черния дроб
- Анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, включително нестабилно или неконтролирано сърдечно заболяване в предшестващите шест месеца (вж. точка 4.4)
- Пациенти, инфектирани с HIV-HCV, с цироза и със скор по Child-Pugh ≥ 6 , освен ако не се дължи на индиректна хипербилирубинемия, предизвикана от лекарствени продукти като атазанавир и индинавир.
- Комбинация с телбивудин (вж. точка 4.5).
- Новородени и малки деца до 3-годишна възраст поради съдържанието на бензилов алкохол като помощно вещество (вж. точка 4.4 за бензилов алкохол)
- При педиатрични пациенти, наличие или анамнеза за тежко психично заболяване, особено тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство.

За противопоказания към рибавирин, когато Pegasys ще се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка също и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Психични нарушения и нарушения от страна на централната нервна система (ЦНС): При някои пациенти са наблюдавани тежки ефекти от страна на ЦНС, особено депресия, суицидни идеи и опити за самоубийство по време на лечение с Pegasys и дори след преустановяването на терапията, предимно в 6-месечния период на проследяване. Други ефекти от страна на ЦНС, включително агресивно поведение (понякога насочено срещу други хора, напр. намерение за убийство), биполарни разстройства, мания, объркване и промяна на психичното състояние, са наблюдавани при приложение на алфа-интерферони. Всички пациенти трябва да се наблюдават внимателно за признаци или симптоми на психични разстройства. При поява на симптоми на психични разстройства, лекуващият лекар трябва да има предвид потенциалната сериозност на тези нежелани реакции, като трябва да се обмисли необходимостта от подходящо лечение. Ако психичните симптоми персистерат или се влошат, или се установят суицидни идеи, препоръчва се преустановяване на лечението с Pegasys и проследяване на пациента с намеса на психиатър, при необходимост.

Пациенти с анамнеза за или наличие на тежки психични състояния: Ако се прецени, че е необходимо лечение с Pegasys при пациенти с анамнеза за или наличие на тежки психични състояния, то трябва да се започне само след осигуряване на подходяща индивидуална диагностика и лечение на психичното състояние.

Употребата на Pegasys при деца и юноши с наличие или анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3).

Растеж и развитие (деца и юноши): По време на лечебния курс с продължителност 48 седмици при пациенти на възраст от 5 до 17 години, загубата на тегло и потискането на растежа са чести (вж. точки 4.8 и 5.1).

На 2-рата година след лечение с Pegasys, 16% от педиатричните пациенти остават 15 персентила или повече под изходната си крива на теглото, а 11% остават 15 персентила или повече под изходната си крива на ръста.

Оценка на съотношението полза/риск при деца за всеки отделен случай

Очакваната полза от лечението трябва да се оценява внимателно на фона на данните за безопасност, които се наблюдават при деца и юноши при клиничните изпитвания (вж. точки 4.8 и 5.1)

- Важно е да се има предвид, че комбинираната терапия предизвиква потискане на растежа, обратимостта на което не е сигурно.
- Този риск трябва да се съпостави с основните характеристики на заболяването на детето, като например данни за прогресията на заболяването (главно фиброза), съпътстващи заболявания, които могат да окажат негативно влияние на прогресията на заболяването (като едновременно инфектиране с HIV), както и прогностичните фактори за отговор (генотип на HCV и вирусно натоварване).

Когато е възможно, детето трябва да се лекува след пубертетния пик на растежа, за да се намали риска от потискане на растежа. Няма данни за дългосрочните ефекти върху половото съзряване.

Когато Pegasys ще се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка също и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

Чернодробна хистология преди лечението

На всички пациенти в проучванията с хроничен хепатит С е направена чернодробна биопсия преди включването, но в дадени случаи (т.е., при пациенти с генотип 2 или 3), е възможно лечение без хистологично потвърждение. Трябва да се направи справка със съвременните указания за лечение по отношение на необходимостта от чернодробна биопсия преди започването на терапията.

При пациенти с нормална ALT, фиброзата прогресира средно по-бавно отколкото при пациенти с повишена ALT. Това трябва да се има предвид във връзка с други фактори, като генотип на HCV, възраст, екстрахепатални прояви, риск от предаване и др., които повлияват решението дали заболяването да се лекува или не.

Лабораторни изследвания преди и по време на лечението

Препоръчва се преди началото на лечението с Pegasys на всички пациенти да се направят рутинните хематологични и биохимични лабораторни изследвания.

Следните стойности могат да се приемат като изходни при започване на лечението:

- брой на тромбоцитите $\geq 90\,000/\text{mm}^3$
- абсолютен брой на неутрофилите $\geq 1500/\text{mm}^3$
- адекватно контролирана тиреоидна функция (TSH и T4).

Хематологичните изследвания трябва да се повторят след 2 и 4 седмици, а биохимични изследвания – на четвъртата седмица. Периодично по време на лечението трябва да се провеждат допълнителни изследвания.

При клиничните изпитвания лечението с Pegasys е свързано с намаление на общия брой бели кръвни клетки (БКК) и на абсолютен брой на неутрофилите (АБН), обикновено започващо през първите 2 седмици на лечението (вж. точка 4.8). Прогресивно намаление след 8 седмици на лечение не е било наблюдавано често. Намалението на АБН е било обратимо след намаляване на дозата или след преустановяване на лечението (вж. точка 4.2), като при повечето

пациенти са достигнати нормални стойности не по-късно от 8 седмици, а изходните нива са достигнати при всички пациенти след около 16 седмици.

Лечението с Pegasys е свързано с намаляване на броя на тромбоцитите, които се връща към изходните си нива преди лечението в рамките на периода на наблюдение след терапията (вж. точка 4.8). В някои случаи може да има нужда от промяна на дозата (вж. точка 4.2).

При клиничните изпитвания е наблюдавано развитие на анемия (хемоглобин < 10 g/dl) при до 15% от пациентите с хроничен хепатит С, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин. Честотата зависи от продължителността на лечение и дозата на рибавирин (вж. точка 4.8). Рискът от развитие на анемия е по-голям при жените.

Необходимо е повишено внимание, когато Pegasys се прилага в комбинация с други потенциални миелосупресори.

В литературата се съобщава за панцитопения и подтискане на костния мозък, възникващи 3 до 7 седмици след приложение на пегинтерферон и рибавирин едновременно с азатиоприн. Тази миелотоксичност е обратима 4 до 6 седмици след преустановяване на HCV антивирусната терапия и едновременното приложение на азатиоприн и не рецидивира при подновяване на самостоятелното лечение с всяко от лекарствата (вж. точка 4.5).

Употребата на комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти с хроничен хепатит С, които не са се повлияли от предшестващо лечение, не е достатъчно проучена при пациенти, които са прекъснали предишното лечение поради хематологични нежелани реакции. Лекарите, които обмислят лечение при такива пациенти, трябва внимателно да преценят рисковете в сравнение с ползата от повторно лечение.

Ендокринна система

Има съобщения за отклонения в тироидната функция или влошаване на предшестващо тироидно заболяване при употреба на алфа интерферони, включително Pegasys. Преди започване на терапия с Pegasys трябва да се изследват нивата на TSH и T₄. Лечението с Pegasys може да започне или да продължи, ако нивата на TSH могат да се поддържат в нормални граници посредством медикаментозна терапия. В хода на лечението трябва да се определят нивата на TSH, ако пациентът развие клинични симптоми, отговарящи на евентуално нарушение на тироидната функция (вж. точка 4.8). При лечение с Pegasys са били наблюдавани хипогликемия, хипергликемия и захарен диабет (вж. точка 4.8). Пациенти с тези състояния, които не могат да се контролират ефективно с медикаментозно лечение, не трябва да започват монотерапия с Pegasys или комбинирана терапия с Pegasys/рибавирин. Пациенти, които развият тези състояния по време на лечение и не могат да се контролират с медикаментозно лечение, трябва да преустановят терапията с Pegasys или Pegasys/рибавирин.

Сърдечносъдова система

Лечението с алфа интерферони, включително Pegasys, е свързано с хипертония, надкамерни аритмии, застойна сърдечна недостатъчност, болка в гръдния кош и миокарден инфаркт. Препоръчва се на пациентите с предшестващи сърдечни заболявания да се прави електрокардиограма преди началото на лечението с Pegasys. Ако възникне влошаване на сърдечносъдовия статус, лечението трябва да се прекъсне временно или да се преустанови. При пациенти със сърдечносъдово заболяване, наличието на анемия може да наложи намаление на дозата или преустановяване на лечението с рибавирин (вж. точка 4.2).

Чернодробна функция

При пациенти, които развият признаци на чернодробна декомпенсация по време на лечението, приложението на Pegasys трябва да се преустанови. Наблюдавано е повишение на ALT над изходните нива при пациенти на лечение с Pegasys, включително при пациенти с вирусологичен отговор. Лечението трябва да се спре, когато повишението на нивата на ALT е прогресивно и клинически значимо, независимо от намаляването на дозата, или е съпроводено от повишение на директния билирубин (вж. точки 4.2 и 4.8).

За разлика от хроничен хепатит С, при хроничен хепатит В обострянето на заболяването по време на лечение не е рядкост и се характеризира с преходно и потенциално значимо повишение на серумната ALT. При клинични изпитвания на Pegasys при пациенти с HBV подчертаното повишение на трансaminaзите е било придружено с леко изразени промени в другите показатели на чернодробната функция, без данни за чернодробна декомпенсация. При приблизително половината от случаите с рязко повишение, превишаващо 10 пъти горната граница на нормата, дозата на Pegasys е била намалена или лечението е било преустановено до нормализиране на трансaminaзите, докато другото лечение е продължило без промяна. Във всички случаи е препоръчано по-често мониториране на чернодробната функция.

Свърхчувствителност

По време на лечение с алфа интерферони рядко е наблюдавана тежка, остра реакция на свърхчувствителност (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия). Ако това се случи, лечението трябва да се спре и незабавно да се започне подходящо медикаментозно лечение. Преходните обриви не налагат прекъсване на терапията.

Автоимунно заболяване

Има съобщения за развитие на автоантитела и автоимунни заболявания по време на лечение с алфа интерферони. Пациентите, предразположени към развитие на автоимунни заболявания, може да са изложени на по-голям риск. Пациентите с признаци или симптоми, съвместими с автоимунни нарушения, трябва да се изследват внимателно и съотношението полза-риск на продължителното лечение с интерферон трябва да се преоцени (вж. също и *Ендокринна система* в точки 4.4 и 4.8).

Има съобщения за случаи на синдром на Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) при пациенти с хроничен хепатит С, лекувани с интерферон. Този синдром представлява грануломатозно възпалително нарушение, което засяга очите, слуховата система, менингите и кожата. При съмнение за синдром на VKH, антивирусното лечение трябва да бъде преустановено и да се помисли за кортикостероидна терапия (вж. точка 4.8).

Фебрилитет/инфекции

Въпреки че признаци на фебрилитет може да се свързват с грипopodobен синдром, който се съобщава често по време на лечение с интерферон, трябва да се изключат други причини за персистиращ фебрилитет, особено сериозни инфекции (бактериални, вирусни, микотични), по-специално при пациенти с неутропения. Съобщава се за сериозни инфекции (бактериални, вирусни, микотични) и сепсис по време на лечение с алфа интерферони, включително Pegasys. Трябва незабавно да се започне подходящо антиинфекциозно лечение и да се помисли за преустановяване на терапията.

Очни промени

В редки случаи при лечение с Pegasys се съобщава за ретинопатия, включително кръвоизливи в ретината, памукообразни дегенеративни петна, едем на папилата, невропатия на зрителния нерв и артериална или венозна оклузия на ретината, които може да доведат до загуба на зрението. Всички пациенти трябва да се подложат на основен офталмологичен преглед. Всеки пациент, който се оплаква от намаление или загуба на зрението, трябва да се подложи на незабавен и пълен офталмологичен преглед. При възрастни и педиатрични пациенти със съществуващи офталмологични нарушения (напр. диабетна или хипертонична ретинопатия) трябва да се провеждат периодични офталмологични прегледи по време на лечението с Pegasys. Лечението с Pegasys трябва да се преустанови при пациенти, при които се развият нови или се влошат наличните офталмологични заболявания.

Белодробни промени

По време на лечение с Pegasys се съобщава за белодробни симптоми, включващи диспнея, белодробни инфилтрати, пневмония и пневмонити. В случай на персистиращи или необясними белодробни инфилтрати или нарушена белодробна функция, лечението трябва да се преустанови.

Кожни нарушения

Приложението на алфа интерферони е било свързано с обостряне или поява на псориазис и саркоидоза. Pegasys трябва да се прилага внимателно при пациенти с псориазис и при случаи на поява или влошаване на псориазисни лезии трябва да се обмисли преустановяване на лечението.

Трансплантация

Безопасността и ефикасността на лечението с Pegasys и рибавирин не са установени при пациенти с трансплантация на черен дроб или други органи. Има съобщения за отхвърляне на чернодробната и бъбречната присадка след приложение на Pegasys, самостоятелно или в комбинация с рибавирин.

Коинфекция с HIV-HCV

Моля, направете справка със съответната кратка характеристика на продукта на антиретровирусните лекарствени продукти, които ще се приемат едновременно с лечението за HCV, относно проявите и лечението на токсичните явления, специфични за всеки продукт и възможността за припокриване с токсичността на Pegasys със или без рибавирин. При проучването NR15961, където пациентите са лекувани едновременно със ставудин и интерферон със или без рибавирин, честотата на панкреатит и/или лактацидоза е била 3% (12/398).

Пациенти, коинфектирани с HIV и получаващи високоактивна антиретровирусна терапия (ВААРТ), може да са подложени на повишен риск от развитие на лактацидоза. Поради това трябва да се внимава при добавяне на Pegasys и рибавирин към ВААРТ (вж. КХП на рибавирин).

Пациенти, коинфектирани с HCV/HIV с напреднал стадий на цироза, получаващи ВААРТ, може да са подложени също и на повишен риск от развитие на чернодробна декомпенсация и възможно смърт, ако се лекуват с рибавирин в комбинация с интерферони, включително Pegasys. Изходните показатели при коинфектирани циротични пациенти, които може да са свързани с чернодробна декомпенсация, включват: повишени стойности на серумния билирубин, понижени стойности на хемоглобина, повишена алкална фосфатаза или понижен брой на тромбоцити, както и лечение с диданозин (ddI).

Едновременната употреба на рибавирин и зидовудин не се препоръчва поради повишен риск от анемия (вж. точка 4.5).

По време на лечението, коинфектираните пациенти трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на чернодробна декомпенсация (включително асцит, енцефалопатия, кървене от разширени вени, увредена синтезна функция на черния дроб, напр. Child-Pugh скор 7 или повече). Child-Pugh скорът може да се повлияе от фактори, свързани с лечението (напр. индиректна хипербилирубинемия, намален албумин), а не непременно да се дължи на чернодробната декомпенсация. Лечението с Pegasys трябва да се преустанови незабавно при пациенти с чернодробна декомпенсация.

При пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, има ограничени данни относно ефикасността и безопасността при пациенти с брой на CD4 под 200 клетки/ μ l. Поради това се препоръчва внимание при лечението на пациенти с нисък брой на CD4.

Нарушения на зъбите и пародонта

Има съобщения за нарушения на зъбите и пародонта, които могат да доведат до загуба на зъбите, при пациенти, получаващи комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин. Освен това, сухотата на устата може да има увреждащ ефект върху зъбите и лигавицата на устата по време на продължително лечение с комбинацията от Pegasys и рибавирин. Пациентите трябва да мият зъбите си щателно два пъти дневно и да се подлагат на редовни стоматологични прегледи. При

някои пациенти може да се наблюдава също и повръщане. При възникване на такава реакция, тези пациенти трябва да бъдат съветвани след това устата да се изплакне добре.

Употреба на пегинтерферон като дългосрочна поддържаща монотерапия (неодобрена употреба)

При едно рандомизирано, контролирано изпитване в САЩ (HALT-C) при неповлияващи се пациенти с HCV с различна степен на фиброза, при които в продължение на 3,5 години е изследвано самостоятелно лечение с Pegasys 90 микрограма седмично, не е наблюдавано значимо намаление на скоростта на прогресия на фиброзата или свързаните клинични събития.

Помощно вещество

Pegasys съдържа бензилов алкохол. Не трябва да се прилага на недоносени бебета или новородени. Може да предизвика токсични реакции и анафилактични реакции при кърмачета и деца до 3-годишна възраст.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Приложението на 180 микрограма Pegasys веднъж седмично на здрави мъже в продължение на 4 седмици не е оказало ефект върху фармакокинетичните профили на мефенитоин, дапсон, дебризоквин и толбутамид, което показва, че Pegasys няма ефект върху метаболитната активност *in vivo* на изоензимите на цитохром P450 3A4, 2C9, 2C19 и 2D6.

При същото проучване е наблюдавано 25% повишение на AUC на теофилин (маркер на активността на цитохром P450 1A2), което показва, че Pegasys е инхибитор на активността на цитохром P450 1A2. При пациенти, приемащи теофилин едновременно с Pegasys, трябва да се проследяват серумните концентрации на теофилин и дозата му да се коригира съответно. Максимално взаимодействие между теофилин и Pegasys може да се очаква след повече от 4 седмици на лечение с Pegasys.

Пациенти, инфектирани само с HCV и пациенти, инфектирани само с HBV

При едно фармакокинетично проучване при 24 пациенти с HCV, получаващи едновременно поддържаща терапия с метадон (медиана на дозата 95 mg; граници 30 mg до 150 mg), лечението с Pegasys 180 микрограма s.c. веднъж седмично в продължение на 4 седмици е било свързано със средни нива на метадон, които са били с 10% до 15% по-високи от изходните. Клиничното значение на тези данни не е известно; въпреки това, пациентите трябва да бъдат мониторирани за признаци и симптоми на метадонова токсичност. Трябва да се има предвид рискът от удължаване на QT-интервала особено при пациенти, лекувани с високи дози метадон.

Поради инхибиторното действие върху инозинмонофосфат дехидрогеназата, рибавирин може да повлияе метаболизма на азатиоприн, което може да доведе до кумулиране на 6-метилтиоинозин монофосфат (6-MTHMP). Това е свързано с миелотоксичност при пациентите, лекувани с азатиоприн. Необходимо е да се избягва употребата на пегинтерферон алфа-2а и рибавирин едновременно с азатиоприн. В отделни случаи, когато ползата от едновременното приложение на рибавирин с азатиоприн оправдава потенциалния риск, се препоръчва внимателно наблюдение на хематологичните показатели по време на едновременна употреба с азатиоприн, за да се идентифицират признаците на миелотоксичност, като тогава лечението с тези лекарствени продукти трябва да се спре (вж. точка 4.4).

Резултатите от фармакокинетичната част на пилотните проучвания фаза III не показват фармакокинетично взаимодействие на ламивудин с Pegasys при пациенти с HBV или между Pegasys и рибавирин при пациенти с HCV.

Клинично изпитване, изследващо комбинацията на телбивудин 600 mg дневно с пегилиран интерферон алфа-2а, 180 микрограма, прилаган веднъж седмично подкожно за лечение на HBV, показва, че комбинацията е свързана с повишен риск от развитие на периферна

невропатия. Механизмът, по който възникват тези събития, не е известен; следователно, комбинираното лечение с телбивудин и други интерферони (пегилирани или стандартни) също може да доведе до по-висок риск. Освен това, ползата от комбинацията на телбивудин с интерферон алфа (пегилиран или стандартен) засега не е установена. Поради това комбинирането на Pegasys с телбивудин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Пациенти, коинфектирани с HIV-HCV

Не са наблюдавани видими данни за лекарствени взаимодействия при 47 пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, завършили 12-седмично фармакокинетично проучване с цел изследване на ефекта на рибавирин върху интрацелуларното фосфорилиране на някои нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ламивудин и зидовудин или ставудин). Поради голямата вариабилност обаче доверителните интервали са били доста големи. Плазмената експозиция на рибавирин изглежда не се повлиява при едновременното приложение на нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ).

Едновременното приложение на рибавирин и диданозин не се препоръчва. Експозицията на диданозин или неговия активен метаболит (дидеоксиаденозин 5'-трифосфат) се увеличава *in vitro*, когато диданозин се прилага едновременно с рибавирин. Има съобщения за фатална чернодробна недостатъчност, както и периферна невропатия, панкреатит и симптоматична хиперлактатемия/лактацидоза при приложение на рибавирин.

Съобщава се за екзацербация на анемия, дължаща се на рибавирин, когато зидовудин е част от схема на лечение на HIV, въпреки че точният механизъм все още не е изяснен. Едновременното прилагане на рибавирин и зидовудин не се препоръчва поради повишен риск от анемия (вж. точка 4.4). Ако това вече е факт, трябва да се обмисли замяна на зидовудин в комбинираната антиретровирусна терапия. Това е особено важно при пациенти с анамнеза за анемия, предизвикана от зидовудин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на пегинтерферон алфа-2а при бременни жени. Проучванията при животни с интерферон алфа-2а показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3) и потенциалният риск при хора не е известен. Pegasys трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза от лечението оправдава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали пегинтерферон алфа-2а/метаболитите се екскретират в кърмата. Поради възможността от нежелани лекарствени реакции при кърмачетата, кърменето трябва да се преустанови преди да се започне лечение.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на пегинтерферон алфа-2а върху фертилитета при жени. Наблюдавано е удължаване на менструалния цикъл с пегинтерферон алфа-2а при женски маймуни (вж. точка 5.3).

Приложение с рибавирин

Доказани са значителни тератогенни и/или ембриоцидни ефекти във всички животински видове, третирани с рибавирин. Лечението с рибавирин е противопоказано при бременни жени. Трябва да се внимава изключително много, за да се избегне бременност при пациентки жени или при партньорки на пациенти мъже, лекувани с Pegasys в комбинация с рибавирин. Пациентките жени с детороден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по

време на лечението и 4 месеца след приключването му. Пациентите мъже или техните партньорки трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 7 месеца след приключването му. Моля, направете справка с КХП на рибавирин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Pegasys повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които развият замаяване, объркване, сънливост или умора, трябва да бъдат предупредени да избягват шофирането или работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Хроничен хепатит С

Честотата и тежестта на най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции с Pegasys са подобни на тези, съобщени с интерферон алфа-2а (вж. Таблица 9). Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции с Pegasys 180 микрограма са предимно леко до умерено изразени по тежест и са овладявани без необходимост от промяна на дозата или преустановяване на лечението.

Хроничен хепатит В

При клинични изпитвания с 48 седмици на лечение и 24 седмици период на проследяване, профилът на безопасност на Pegasys при пациенти с хроничен хепатит В е бил подобен на този, наблюдаван при пациенти с хроничен хепатит С. С изключение на пирексията, честотата на повечето от съобщените нежелани реакции е била забележимо по-малка при пациенти с хроничен хепатит В, лекувани с монотерапия с Pegasys, в сравнение с пациентите с HCV, лекувани с монотерапия с Pegasys (вж. Таблица 9). Нежелани събития са получили 88% от пациентите, лекувани с Pegasys, в сравнение с 53% от пациентите, лекувани с ламивудин в сравнителната група, като 6% от пациентите, лекувани с Pegasys и 4% от лекуваните с ламивудин са получили сериозни нежелани събития по време на клиничните изпитвания. Нежеланите събития или лабораторните отклонения са довели до оттегляне от лечението с Pegasys на 5% от пациентите, докато под 1% от пациентите са отпаднали от лечението с ламивудин поради такива причини. Процентът на пациенти с цироза, които са отпаднали от лечението, е бил подобен на този от общата популация във всяка група на лечение.

Хроничен хепатит С при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение

Като цяло, профилът на безопасност на Pegasys в комбинация с рибавирин при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение, е подобен на този на нелекуваните дотогава пациенти. При едно клинично изпитване при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение с пегилиран интерферон алфа-2b/рибавирин, с експозиция на пациентите или на 48, или на 72 седмици на лечение, честотата на оттегляне от лечение с Pegasys и лечение с рибавирин поради нежелани събития или лабораторни отклонения е била съответно 6% и 7% в рамената, лекувани 48 седмици, и 12% и 13%, съответно, в рамената, лекувани 72 седмици. Подобни са били резултатите и при пациенти с цироза или преход към цироза, като честотата на оттегляне от лечението с Pegasys и лечението с рибавирин е била по-висока в рамената, лекувани 72 седмици (13% и 15%) в сравнение с рамената, лекувани 48 седмици (6% и 6%). Пациентите, които са се оттеглили от предшестващата терапия с пегилиран интерферон алфа-2b/рибавирин поради хематологични токсични ефекти, не са били включени в това проучване.

При друго клинично изпитване, неповлияващите се пациенти с напреднала фиброза или цироза (скор по Ishak от 3 до 6) и нисък изходен брой тромбоцити до 50 000/mm³ са били лекувани 48 седмици. Хематологичните лабораторни отклонения, наблюдавани през първите 20 седмици от

проучването, включват анемия (26% от пациентите са получили ниво на хемоглобина <10 g/dl), неутропения (30% са имали абсолютен брой неутрофили < 750/mm³) и тромбоцитопения (13% са имали брой на тромбоцитите < 50 000/ mm³) (вж. точка 4.4).

Хроничен хепатит С и коинфекция с HIV

При пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, профилът на клиничните нежелани реакции, съобщени за Pegasys, приложен самостоятелно или в комбинация с рибавирин, е бил подобен на този, наблюдаван при пациентите, инфектирани само с HCV. При $\geq 1\%$ до $\leq 2\%$ от пациентите с HIV-HCV, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин, се съобщават и други нежелани лекарствени реакции: хиперлактацидемия/лактацидоза, грип, пневмония, емоционална лабилност, апатия, шум в ушите, фаринголарингеална болка, хейлит, придобита липодистрофия и хроматурия. Лечението с Pegasys е било свързано с намаление на абсолютния брой на CD4+ клетки през първите 4 седмици без намаление на процента на CD4+ клетките. Намалението на броя на CD4+ клетките е било обратимо след намаление на дозата или преустановяване на терапията. Приложението на Pegasys не е имало забележимо отрицателно влияние върху контрола на HIV вирусемията по време на терапията или в периода на проследяване. Данните относно пациентите с коинфекция с брой на CD4+ клетките < 200/ μ l са ограничени.

Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 9 са обобщени нежеланите реакции, които се съобщават при монотерапия с Pegasys при пациенти с хроничен хепатит В или хроничен хепатит С и с Pegasys в комбинация с рибавирин при пациенти с хроничен хепатит С. Нежеланите реакции, съобщени при клинични изпитвания, са групирани според честотата, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до < 1/10), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до < 1/100), редки ($\geq 1/10\ 000$ до < 1/1\ 000), много редки (< 1/10\ 000). За спонтанни съобщения на нежелани реакции от постмаркетинговия опит, честотата не е известна (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 9: Нежелани реакции, съобщени при монотерапия с Pegasys при пациенти с HBV или HCV или в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV при клинични изпитвания и постмаркетингова употреба

| Система на организма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|---|-------------|---|---------------------------|----------------------------------|-------------|----------------------|
| Инфекции и инфестации | | Бронхит, инфекция на горните дихателни пътища, орална кандидоза, херпес симплекс, микотични, вирусни и бактериални инфекции | Пневмония, кожна инфекция | Ендокардит, отит на външното ухо | | Сепсис |
| Неоплазми - доброкачествени и злокачествени | | | Чернодробна неоплазма | | | |

| Система на организма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|--|---|---|----------------------------|---|---|---|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | Тромбоцитопения, анемия, лимфаденопатия | | Панцитопения | Апластична анемия | Чиста аплазия на червените кръвни клетки |
| Нарушения на имунната система | | | Саркоидоза, тиреоидит | Анафилаксия, системен лупус еритематодес, ревматоиден артрит | Идиопатична или тромботична тромбоцитопенична пурпура | Отхвърляне на чернодробна и бъбречна присадка. Болест на Vogt-Koyanagi-Harada |
| Нарушения на ендокринната система | | Хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм | Диабет | Диабетна кетоацидоза | | |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Анорексия | | Дехидратация | | | |
| Психични нарушения | Депресия*, тревожност, безсъние* | Агресия, промени в настроението, емоционални нарушения, нервност, понижено либидо | Суицидни идеи, халюцинации | Самоубийство, психотични нарушения | | Мания, биполярни разстройства, намерение за убийство |
| Нарушения на нервната система | Главоболие, замаяване*, нарушена концентрация | Синкоп, мигрена, влошаване на паметта, слабост, хипоестезия, хиперестезия, парестезия, тремор, нарушение на вкуса, кошмари, сънливост | Периферна невропатия | Кома, гърчове, лицева парализа | | Мозъчна исхемия |
| Нарушения на очите | | Замъглено зрение, болка в очите, възпаление на очите, ксерофталмия | Кървоизлив в ретината | Невропатия на зрителния нерв, оток на папилата, съдово нарушение на ретината, ретинопатия, язва на роговицата | Загуба на зрение, | Серьозно отлепване на ретината |
| Нарушения на ухото и лабиринта | | Вертиго, болка в ушите | Загуба на слуха | | | |

| Система на организма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|--|---------------------------------------|--|-----------------------------------|--|---|----------------------|
| Сърдечни нарушения | | Тахикардия, периферен оток, сърцебиене | | Миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия, стенокардия, аритмия, предсърдно мъждене, перикардит, надкамерна тахикардия | | |
| Съдови нарушения | | Зачервяване на кожата | Хипертония | Мозъчен кръвоизлив, васкулит | | Периферна исхемия |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Диспнея, кашлица | Диспнея при усилие, епистаксис, назофарингит, конгестия на синусите, назална конгестия, ринит, болки в гърлото | Хрипове | Интерстициален пневмонит, включително с летален изход, белодробен емболизъм | | |
| Стомашно-чревни нарушения | Диария*, гадене*, коремна болка* | Повръщане, диспепсия, дисфагия, разязвявания в устата, кървене от венците, глосит, стоматит, метеоризъм, сухота в устата | Кървене от стомашно-чревния тракт | Пептична язва, панкреатит | | Исхемичен колит |
| Хепатобилиарни нарушения | | | Чернодробна дисфункция | Чернодробна недостатъчност, холангит, мастна чернодробна дегенерация | | |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Алоpecia, дерматит, сърбеж, суха кожа | Псориазис, уртикария, екзема, обрив, засилено изпотяване, нарушение на кожата, реакция на фоточувствителност, нощно изпотяване | | | Синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, ангиоедем, еритема мултиформе | |

| Система на организма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|---|---|--|---------|---------------------------|-------------|----------------------|
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Миалгия, артралгия | Болка в гърба, артрит, мускулна слабост, костна болка, болка в шията, мускулно-скелетна болка, мускулни спазми | | Миозит | | Рабдомиолиза |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | | | Бъбречна недостатъчност | | |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | | Импотентност | | | | |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Пирексия, ригор*, болка*, астения, умора, реакция на мястото на инжектиране*, раздразнителност* | Болка в гърдите, грипоподобно заболяване, неразположение, летаргия, горещи вълни, жажда | | | | |
| Изследвания | | Понижение на теллото | | | | |
| Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции | | | | Предозиране на веществото | | |

*Тези нежелани реакции са били чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) при пациенти с хроничен хепатит В, лекувани с монотерапия с Pegasys

Описание на избрани нежелани реакции

Лабораторни стойности

Лечението с Pegasys е свързано с абнормни стойности на лабораторните показатели: повишение на ALT, повишение на билирубина, електролитни нарушения (хипокалиемия, хипокалциемия, хипофосфатемия), хипергликемия, хипогликемия и повишаване на нивата на триглицеридите (вж. точка 4.4). При до 2% от пациентите, лекувани с монотерапия с Pegasys и с комбинирана терапия с рибавирин, е наблюдавано повишение на нивата на ALT, което е довело до коригиране на дозата или преустановяване на лечението.

Лечението с Pegasys е свързано с понижаване на стойностите на хематологичните показатели (левкопения, неутропения, лимфопения, тромбоцитопения и хемоглобин), които обикновено се подобряват след коригиране на дозата и се връщат към нивата преди лечението от 4 до 8 седмици след преустановяване на терапията (вж. точки 4.2 и 4.4).

Умерена (АБН: $0,749-0,5 \times 10^9/l$) и тежка (АБН: $< 0,5 \times 10^9/l$) неутропения е наблюдавана съответно при 24% (216/887) и 5% (41/887) от пациентите, получавали Pegasys 180 микрограма и рибавирин 1000/1200 милиграма в продължение на 48 седмици.

Анти-интерферон антитела

1-5% от пациентите, лекувани с Pegasys, са развили неутрализиращи анти-интерферон антитела. Както при другите интерферони, по-висока честота на неутрализиращи антитела е наблюдавана при хроничен хепатит В. И при двете заболявания обаче това не е корелирало с липса на терапевтичен отговор.

Тиреоидна функция

Лечението с Pegasys е свързано с клинично значими промени в стойностите на лабораторните показатели на тиреоидната функция, които са наложили клинична намеса (вж. точка 4.4). Честотата (4,9%), наблюдавана при пациенти, получаващи Pegasys/рибавирин (NV15801), е подобна на тази, наблюдавана при другите интерферони.

Лабораторни стойности при пациенти, коинфектирани с HIV-HCV

Въпреки че признаци на хематологична токсичност от неутропения, тромбоцитопения и анемия са наблюдавани по-често при пациенти с HIV-HCV, при повечето от тях овладяването им е било възможно чрез промяна на дозата и приложение на растежни фактори, като нечесто се е налагало преждевременно преустановяване на лечението. Намаляване на АБН под 500 клетки/mm³ е наблюдавано съответно при 13% и 11% от пациентите, получавали монотерапия с Pegasys и комбинирано лечение. Намаление на тромбоцитите под 50 000/mm³ е наблюдавано съответно при 10% и 8% от пациентите, получавали монотерапия с Pegasys и комбинирано лечение. Анемия (хемоглобин < 10 g/dl) се съобщава съответно при 7% и 14% от пациентите, получавали монотерапия с Pegasys или комбинирано лечение.

Педиатрична популация

Хроничен хепатит С

При едно клинично изпитване при 114 педиатрични пациенти (на възраст от 5 до 17 години), лекувани с Pegasys самостоятелно или в комбинация с рибавирин (вж. точка 5.1), промяна на дозата е била необходима при приблизително една трета от пациентите, най-често поради неутропения и анемия. По принцип, профилът на безопасност, наблюдаван при педиатрични пациенти, е подобен на този при възрастни. При педиатричното проучване, най-често срещаните нежелани реакции при пациенти, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин в продължение на до 48 седмици, са грипоподобно заболяване (91%), главоболие (64%), стомашно-чревно нарушение (56%), и реакция на мястото на инжектиране (45%). Пълен списък на нежеланите реакции, съобщени при тази група на лечение (n=55) е даден в Таблица 10. Седем пациенти, получавали комбинирано лечение с Pegasys и рибавирин в продължение на 48 седмици, са прекъснали лечението поради причини, свързани с безопасността (депресия, отклонения при психиатрична експертиза, преходна слепота, ексудати в ретината, хипергликемия, захарен диабет тип 1 и анемия). Повечето от нежеланите реакции, съобщени в проучването, са леки или умерени по тежест. Тежки нежелани реакции са съобщени при 2-ма пациенти в групата на комбинирана терапия с Pegasys плюс рибавирин (хипергликемия и холецистектомия).

Таблица 10: Нежелани реакции, които са докладвани при педиатрични пациенти с HCV и с назначена терапия с Pegasys и рибавирин в проучване NV17424

| Органна система | Много чести | Чести |
|---|---|---|
| Инфекции и инфестации | | Инфекциозна мононуклеоза, стрептококов фарингит, грип, вирусен гастроентерит, кандидоза, гастроентерит, зъбен абсцес, хордеолум, инфекция на пикочните пътища, назофарингит |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | Анемия |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Намален апетит | Хипергликемия, захарен диабет тип 1 |
| Психични нарушения | Безсъние | Депресия, тревожност, халюцинации, абнормно поведение, агресия, гняв, разстройство с дефицит на вниманието/хиперактивност |
| Нарушения на нервната система | Главоболие | Замайване, нарушение на вниманието, мигрена |
| Нарушения на очите | | Преходна слепота, ексудати в ретината, зрителни нарушения, дразнене в очите, болки в очите, сърбеж в очите |
| Нарушения на ухото и лабиринта | | Болка в ухото |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | Диспнея, епистаксис |
| Стомашно-чревни нарушения | Стомашно-чревно нарушение | Болка в горната част на корема, стоматит, гадене, афтозен стоматит, нарушение на устата |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Обрив, сърбеж, алоpecia | Подуване на лицето, лекарствен обрив |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Мускулно-скелетна болка | Болка в гърба, болки в крайниците |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | Дизурия, инконтиненция, нарушение на пикочните пътища |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | | Вагинално течение |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Грипоподобно заболяване, реакция на мястото на инжектиране, раздразнителност, умора | Пирексия, хематом на мястото на приложение, болка |
| Изследвания | | Отклонения при психиатрична експертиза |
| Хирургически и медицински интервенции | | Екстракция на зъб, холецистектомия |
| Социални предпоставки | | Проблеми в обучението |

Наблюдавано е потискане на растежа при педиатрични пациенти (вж. точка 4.4). При педиатрични пациенти, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys плюс рибавирин е наблюдавано изоставане в теглото и ръста след 48 седмици на лечение, в сравнение с изходното ниво. Персентилите за тегло за възрастта и ръст за възрастта в сравнение с популацията, приета за норма, намаляват в хода на лечението. В края на 2 годишното проследяване след терапията, повечето от пациентите са се върнали към персентилите за тегло и ръст на изходната нормативна крива на растежа (средният персентил за тегло е 64% на изходно ниво и 60% на втората година след лечението; средният персентил за ръст е 54% на изходно ниво и 56% на втората година след лечението). В края на лечението, 43% от пациентите са имали намаление

на персентила за тегло от 15 или повече персентила, а 25% са имали намаление на персентила за ръст от 15 или повече персентила, в сравнение с нормативните криви на растежа. На втората година след лечението, 16% от пациентите остават с 15 или повече персентила под изходната крива на теглото, а 11% остават с 15 или повече персентила под изходната крива на ръста.

Лабораторни стойности

Намалението на хемоглобина, неутрофилите и тромбоцитите може да наложи намаление на дозата или трайно преустановяване на лечението (вж. Таблица 3 и Таблица 7). Повечето лабораторни отклонения, отбелязани по време на клиничното изпитване, са се върнали до изходните нива малко след преустановяване на лечението.

4.9 Предозиране

Има съобщения за предозиране, включващо 2 инжекции в последователни дни (вместо през една седмица), до ежедневно инжектиране в продължение на 1 седмица (т.е. 1260 микрограма седмично). При нито един от тези пациенти не са отбелязани необичайни, тежки или ограничаващи лечението събития. При клинични изпитвания са прилагани седмични дози до 540 и 630 микрограма съответно при пациенти с бъбречно-клетъчен карцином и хронична миелогенна левкемия. Доза-ограничаващите токсични реакции са били умора, повишени чернодробни ензими, неутропения и тромбоцитопения, които съответстват на лечението с интерферон.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, интерферони, АТС код: L03AB11

Механизъм на действие

Пегилираният интерферон алфа-2а (Pegasys) се образува при конюгирането на PEG реагент (бис-монометокси полиетилен гликол) с интерферон алфа-2а. Pegasys притежава антивирусна и антипролиферативна активност *in vitro*, която е характерна за интерферон алфа-2а.

Интерферон алфа-2а е конюгиран с бис-[монометокси полиетилен гликол] до заместване на един мол полимер/мол протеин. Средната молекулна маса е приблизително 60 000, от които протеиновата част представлява приблизително 20 000.

Фармакодинамични ефекти

След лечение с Pegasys 180 микрограма нивата на HCV РНК намаляват двуфазно при отговарящи пациенти с хепатит С. Първата фаза на намалението започва 24 до 36 часа след първата доза Pegasys и е последвана от втората фаза на намалението, която продължава през следващите 4 до 16 седмици при пациенти, които са достигнали траен вирусологичен отговор. Рибавирин не е показал значителен ефект върху началната вирусна кинетика през първите 4 до 6 седмици при пациенти, лекувани с комбинацията рибавирин и пегилиран интерферон алфа-2а или интерферон алфа.

Клинична ефикасност и безопасност

Хроничен хепатит В

При всички клинични изпитвания са набирани пациенти с хроничен хепатит В с активна вирусна репликация, измерена чрез HBV ДНК, повишени нива на ALT и резултати от чернодробна биопсия, отговарящи на хроничен хепатит. В проучване WV16240 са набирани

пациенти, положителни за HBeAg, а в проучване WV16241 – пациенти, отрицателни за HBeAg и положителни за анти-HBe. И в двете проучвания продължителността на лечението е 48 седмици, с 24-седмичен период на проследяване без лечение. При двете проучвания е сравнявано лечение с Pegasys плюс плацебо срещу Pegasys плюс ламивудин срещу монотерапия с ламивудин. В тези клинични изпитвания не са били включвани пациенти, инфектирани едновременно с HBV-HIV.

Степента на повлияване в края на периода на проследяване при двете проучвания е представена в Таблица 11. При проучване WV16240 първичните крайни точки за ефикасност са HBeAg сероконверсия и HBV ДНК под 10^5 копия/ml. При проучване WV16241 първичните крайни точки за ефикасност са нормализиране на ALT и HBV ДНК под 2×10^4 копия/ml. HBV ДНК е била измервана чрез COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR тест (граница на откриване 200 копия/ml).

Общо 283/1351 (21%) от пациентите са имали напреднала фиброза или цироза, 85/1351 (6%) са имали цироза. Не е открита разлика в степента на повлияване между тези пациенти и пациентите без напреднала фиброза или цироза.

Таблица 11: Серологичен, вирусологичен и биохимичен отговор при хроничен хепатит В

| Показател за отговор | HBeAg положителни Проучване WV16240 | | | HBeAg отрицателни/анти-HBe положителни Проучване WV16241 | | |
|----------------------|--|--|----------------------------------|--|--|----------------------------------|
| | Pegasys 180 µg и плацебо (N = 271) | Pegasys 180 µg и Ламивудин 100 mg (N = 271) | Ламивудин 100 mg (N = 272) | Pegasys 180 µg и плацебо (N = 177) | Pegasys 180 µg и Ламивудин 100 mg (N = 179) | Ламивудин 100 mg (N = 181) |
| HBeAg сероконверсия | 32% [#] | 27% | 19% | N/A | N/A | N/A |
| HBV ДНК отговор* | 32% [#] | 34% | 22% | 43% [#] | 44% | 29% |
| Нормализиране на ALT | 41% [#] | 39% | 28% | 59% [#] | 60% | 44% |
| HBsAg сероконверсия | 3% [#] | 3% | 0% | 3% | 2% | 0% |

* За HBeAg-положителни пациенти: HBV ДНК < 10^5 копия/ml

За HBeAg-отрицателни/анти-HBe-положителни пациенти: HBV ДНК < 2×10^4 копия/ml

[#] p-стойност (в сравнение с ламивудин) $\leq 0,01$ (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel)

Хистологичният отговор е подобен в трите групи на лечение във всяко проучване; при пациентите, които са показали траен вирусологичен отговор 24 седмици след края на лечението обаче, и вероятността за хистологично подобрение е била значително по-голяма.

Всички пациенти, завършили клиничните изпитвания фаза III, са отговаряли на критериите за включване в продължително последващо проучване (WV16866). При пациентите от проучване WV16240, получавали монотерапия с Pegasys и включени в продължителното последващо проучване, честотата на продължителна HBeAg сероконверсия 12 месеца след края на лечението е била 48% (73/153). При пациентите, получавали монотерапия с Pegasys в проучване WV16241, степента на отговор на HBV ДНК и нормализирането на ALT 12 месеца след края на лечението е била съответно 42% (41/97) и 59% (58/99).

Хроничен хепатит С

Предвидимост на отговора

Моля, направете справка с точка 4.2, в Таблица 2.

Доза-отговор при монотерапия

При директно сравняване с дозата от 90 микрограма, дозата от 180 микрограма е свързана с подобър траен вирусологичен отговор при пациентите с цироза, но при едно проучване при нециротични пациенти подобни резултати са били получени с дози от 135 микрограма и 180 микрограма.

Потвърдителни клинични изпитвания при нелекувани преди това възрастни пациенти

Във всички клинични изпитвания са набирани нелекувани с интерферон пациенти с хроничен хепатит С, потвърден от измерими нива на серумна HCV РНК, повишени нива на ALT (с изключение на проучване NR16071) и чернодробна биопсия, съответстваща на хроничен хепатит. В проучване NV15495 специално са набирани пациенти с хистологично доказана цироза (около 80%) или преход към цироза (около 20%). Само пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, са включвани в проучване NR15961 (вж. Таблица 20). Тези пациенти са имали стабилно HIV заболяване и средният брой на CD4 Т-клетки е бил около 500 клетки/ μ l.

За схемите на лечение, продължителността на терапията и изхода от проучването при пациенти с моноинфекция с HCV и пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, вижте съответно Таблицы 12, 13, 14 и Таблица 20. Вирусологичният отговор е определен като неоткриваеми нива на HCV РНК при измерване с COBAS AMPLICOR™ HCV тест, версия 2,0 (граница на откриване 100 копия/ml, еквивалентни на 50 IU/ml) и траен вирусологичен отговор, изразяващ се с една отрицателна проба приблизително 6 месеца след края на лечението.

Таблица 12: Вирусологичен отговор при пациенти с HCV

| | Монотерапия с Pegasys | | | | Комбинирана терапия с Pegasys | | |
|-----------------------------|---------------------------------------|--|-------------------------------|------------------------------------|---|---|--|
| | нециротични и циротични пациенти | | циротични пациенти | | нециротични и циротични пациенти | | |
| | Проучване NV15496 + NV15497 + NV15801 | | Проучване NV15495 | | Проучване NV15942 | Проучване NV15801 | |
| | Pegasys 180 μ g | Интерферон алфа-2а 6MIU/3MIU и 3 MIU | Pegasys 180 μ g | Интерферон алфа-2а 3 MIU | Pegasys 180 μ g и Рибавирин 1000/1200 mg (N = 436) 48 седмици | Pegasys 180 μ g и Рибавирин 1000/1200 mg (N = 453) 48 седмици | Интерферон алфа-2b 3 MIU и Рибавирин 1000/1200 mg (N = 444) 48 седмици |
| Отговор в края на лечението | 55-69% | 22%-28% | 44% | 14% | 68% | 69% | 52% |
| Общ траен отговор | 28-39% | 11%-19% | 30%* | 8%* | 63% | 54%** | 45%** |

* 95% CI за разликата: 11% до 33%

** 95% CI за разликата: 3% до 16%

p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,001

p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,003

Вирусологичните отговори на HCV моноинфектирани пациенти, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин, по отношение на генотипа и вирусното натоварване преди лечението и по отношение на генотипа, вирусното натоварване преди лечението и бързия вирусологичен отговор на 4-та седмица, са обобщени съответно в Таблица 13 и Таблица 14. Резултатите от проучване NV15942 дават основание да се препоръча схемата на лечение,

основана на генотипа, изходното вирусно натоварване и вирусологичния отговор на 4-та седмица (вж. Таблици 1, 13 и 14).

Разликата между схемите на лечение обикновено не се повлиява от наличие/липса на цироза; поради това препоръките за лечение при генотип 1, 2 или 3 не зависят от тази изходна характеристика.

Таблица 12: Траен вирусологичен отговор, основаващ се на генотипа и вирусното натоварване преди лечението, след комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти с HCV

| | Проучване NV15942 | | | | Проучване NV15801 | |
|----------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 24 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 24 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици | Интерферон алфа-2b/ 3 MIU и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици |
| Генотип 1 | 29% (29/101) | 42% (49/118)* 52% (37/71) | 41% (102/250)* 55% (33/60) | 52% (142/271)* 65% (55/85) | 45% (134/298) 53% (61/115) | 36% (103/285) 44% (41/94) |
| Ниско вирусно натоварване | 41% (21/51) | | | | | |
| Високо вирусно натоварване | 16% (8/50) | 26% (12/47) | 36% (69/190) | 47% (87/186) | 40% (73/182) | 33% (62/189) |
| Генотип 2/3 | 84% (81/96) 85% (29/34) | 81% (117/144) 83% (39/47) | 79% (78/99) 88% (29/33) | 80% (123/153) 77% (37/48) | 71% (100/140) 76% (28/37) | 61% (88/145) 65% (34/52) |
| Ниско вирусно натоварване | | | | | | |
| Високо вирусно натоварване | 84% (52/62) | 80% (78/97) | 74% (49/66) | 82% (86/105) | 70% (72/103) | 58% (54/93) |
| Генотип 4 | (0/5) | (8/12) | (5/8) | (9/11) | (10/13) | (5/11) |

Ниско вирусно натоварване = $\leq 800\,000$ IU/ml; Високо вирусно натоварване = $> 800\,000$ IU/ml

* Pegasys 180 µg и рибавирин 1000/1200 mg, 48 седмици срещу Pegasys 180 µg и рибавирин 800 mg, 48 седмици: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 1,52 (1,07 до 2,17) р-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,020

* Pegasys 180 µg и рибавирин 1000/1200 mg, 48 седмици срещу Pegasys 180 µg и рибавирин 1000/1200 mg, 24 седмици: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 2,12 (1,30 до 3,46) р-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,002.

Възможността за намаление на продължителността на лечението на 24 седмици при пациенти с генотип 1 и 4 е изследвана на базата на траен бърз вирусологичен отговор, наблюдаван при пациенти с бърз вирусологичен отговор на 4-та седмица при проучвания NV15942 и ML17131 (вж. Таблица 14).

Таблица 14: Траен вирусологичен отговор, основаващ се на бързия вирусологичен отговор на 4-та седмица при генотип 1 и 4 след комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти с HCV

| | Проучване NV15942 | | Проучване ML17131 |
|----------------------------|---|---|---|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 24 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 24 седмици |
| Генотип 1 БВО | 90% (28/31) | 92% (47/51) | 77% (59/77) |
| Ниско вирусно натоварване | 93% (25/27) | 96% (26/27) | 80% (52/65) |
| Високо вирусно натоварване | 75% (3/4) | 88% (21/24) | 58% (7/12) |
| Генотип 1 не-БВО | 24% (21/87) | 43% (95/220) | - |
| Ниско вирусно натоварване | 27% (12/44) | 50% (31/62) | - |
| Високо вирусно натоварване | 21% (9/43) | 41% (64/158) | - |
| Генотип 4 БВО | (5/6) | (5/5) | 92% (22/24) |
| Генотип 4 не-БВО | (3/6) | (4/6) | - |

Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml; Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml

БВО = бърз вирусологичен отговор (HCV РНК не се открива) на 4-та седмица и HCV РНК не се открива на 24-та седмица

Макар и ограничени, данните показват, че намаляване на лечението на 24 седмици би могло да се свърже с повишен риск от рецидив (вж. Таблица 15).

Таблица 15: Рецидив на вирусологичен отговор в края на лечението при популация с бърз вирусологичен отговор

| | Проучване NV15942 | | Проучване NV15801 |
|----------------------------|---|---|---|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 24 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици |
| Генотип 1 БВО | 6,7% (2/30) | 4,3% (2/47) | 0% (0/24) |
| Ниско вирусно натоварване | 3,8% (1/26) | 0% (0/25) | 0% (0/17) |
| Високо вирусно натоварване | 25% (1/4) | 9,1% (2/22) | 0% (0/7) |
| Генотип 4 БВО | (0/5) | (0/5) | 0% (0/4) |

Възможността за намаляване на продължителността на лечение до 16 седмици при пациенти с генотип 2 или 3 е изпитвана въз основа на траен вирусологичен отговор, наблюдаван при пациенти с бърз вирусологичен отговор на седмица 4 в проучване NV17317 (вж. Таблица 16).

В проучване NV17317 при пациенти, инфектирани с вирусен генотип 2 или 3, всички пациенти са получавали Pegasys 180 µg s.c. веднъж седмично и рибавирин в доза 800 mg и са рандомизирани за лечение 16 или 24 седмици. Лечението с обща продължителност 16 седмици е довело до по-нисък траен вирусологичен отговор (65 %) в сравнение с лечението от 24 седмици (76%) (p < 0,0001).

Трайният вирусен отговор, постигнат с 16 седмици на лечение и с 24 седмици на лечение, е изследван и чрез ретроспективен анализ на подгрупа пациенти, които са били HCV РНК отрицателни на седмица 4 и са имали НВН на изходно ниво (вж. Таблица 16).

Таблица 16: Траен вирусологичен отговор - общ и основаващ се на бърз вирусологичен отговор на 4-та седмица за генотип 2 или 3 след комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти с HCV

| Проучване NV17317 | | | | |
|----------------------------|--|--|--------------------------------|------------|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 16 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 24 седмици | Разлика в лечението [95%CI] | р-стойност |
| Генотип 2 или 3 | 65% (443/679) | 76% (478/630) | -10,6% [-15,5%; -0,06%] | P < 0,0001 |
| Генотип 2 или 3 БВО | 82% (378/461) | 90% (370/410) | -8,2% [-12,8% ; -3,7%] | P = 0,0006 |
| Ниско вирусно натоварване | 89% | 94% | -5,4% [-12% ; 0,9%] | P = 0,11 |
| Високо вирусно натоварване | 78% (147/166) | 88% (141/150) | -9,7% [-15,9% ; -3,6%] | P = 0,002 |
| | (231/295) | (229/260) | | |

Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml; Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml
БВО = бърз вирусологичен отговор (неизмерима HCV РНК) на седмица 4.

Засега не е ясно дали по-висока доза рибавирин (напр., 1000/1200 mg на ден въз основа на телесното тегло) води до по-висока честота на ТВО отколкото 800 mg на ден, когато лечението се скъси до 16 седмици.

Данните показват, че намаляването на лечението на 16 седмици е свързано с по-висок риск от рецидив (вж. Таблица 17).

Таблица 17: Рецидив на вирусологичния отговор след края на лечението при пациенти с генотип 2 или 3 с бърз вирусологичен отговор

| Проучване NV17317 | | | | |
|----------------------------|--|--|--------------------------------|------------|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 16 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 24 седмици | Разлика в лечението [95%CI] | р-стойност |
| Генотип 2 или 3 БВО | 15% (67/439) | 6% (23/386) | 9,3% [5,2% ; 13,6%] | P < 0,0001 |
| Ниско вирусно натоварване | 6% (10/155) | 1% (2/141) | 5% [0,6% ; 10,3%] | P = 0,04 |
| Високо вирусно натоварване | 20% (57/284) | 9% (21/245) | 11,5% [5,6% ; 17,4%] | P = 0,0002 |

Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml; Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml
БВО = бърз вирусологичен отговор (неизмерима HCV РНК) на седмица 4.

По-добрата ефикасност на Pegasys в сравнение с интерферон алфа-2а е доказана също и по отношение на хистологичния отговор, включително при пациенти с цироза и/или пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV.

Хроничен хепатит С при възрастни, при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение

При проучване MV17150 пациентите, които не са се повлияли от предшестващо лечение с пегилиран интерферон алфа-2b плюс рибавирин, са били рандомизирани за четири различни видове лечение:

- Pegasys 360 µg/седмично за 12 седмици, последвано от 180 µg/седмично за още 60 седмици
- Pegasys 360 µg/седмично за 12 седмици, последвано от 180 µg/седмично за още 36 седмици
- Pegasys 180 µg/седмично за 72 седмици
- Pegasys 180 µg/седмично за 48 седмици

Всички пациенти са получавали рибавирин (1000 или 1200 mg/на ден) в комбинация с Pegasys. Всички рамена, които са били лекувани, са оставени за проследяване 24 седмици без лечение.

Множественият регресионен анализ и сборен анализ на групите, оценяващи влиянието на продължителността на лечението и употребата на въвеждаща доза, категорично идентифицират продължителността на лечение от 72 седмици като основна причина за достигане на траен вирусологичен отговор. В Таблица 18 са показани разликите в трайния вирусологичен отговор (ТВО), основаващи се на продължителността на лечението, демографските данни и най-добрият получен отговор от предходни лечения.

Таблица 18: Вирусологичен отговор (ВО) на седмица 12 и траен вирусологичен отговор (ТВО) при пациенти с вирусологичен отговор на седмица 12 след лечение с комбинирана терапия Pegasys и рибавирин при пациенти, които не са се повлияли от пегинтерферон алфа-2b плюс рибавирин

| Проучване MV17150 | | | |
|--|--|---|--|
| | Pegasys 360/180 или 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 72 или 48 седмици (N = 942) Пациенти с ВО на седмица 12^a (N = 876) | Pegasys 360/180 или 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 72 седмици (N = 473) ТВО при пациенти с ВО на седмица 12^b (N = 100) | Pegasys 360/180 или 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици (N = 469) ТВО при пациенти с ВО на седмица 12^b (N = 57) |
| Общо | | | |
| Ниско вирусно натоварване | 18% (157/876) | 57% (57/100) | 35% (20/57) |
| Високо вирусно натоварване | 35% (56/159) | 63% (22/35) | 38% (8/21) |
| | 14% (97/686) | 54% (34/63) | 32% (11/34) |
| Генотип 1/4 | | | |
| Ниско вирусно натоварване | 17% (140/846) | 55% (52/94) | 35% (16/46) |
| Високо вирусно натоварване | 35% (54/154) | 63% (22/35) | 37% (7/19) |
| | 13% (84/663) | 52% (30/58) | 35% (9/26) |
| Генотип 2/3 | | | |
| Ниско вирусно натоварване | 58% (15/26) | (4/5) | (3/10) |
| Високо вирусно натоварване | (2/5) | — | (1/2) |
| | (11/19) | (3/4) | (1/7) |
| Стадий на цирроза | | | |
| Цирроза | 8% (19/239) | (6/13) | (3/6) |
| Без цирроза | 22% (137/633) | 59% (51/87) | 34% (17/50) |
| Най-добър отговор по време на предходно лечение | | | |
| ≥2log ₁₀ понижение в HCV РНК | 28% (34/121) | 68% (15/22) | (6/12) |
| <2log ₁₀ понижение в HCV РНК | 12% (39/323) | 64% (16/25) | (5/14) |
| Липсва най-добър предходен отговор | 19% (84/432) | 49% (26/53) | 29% (9/31) |

Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml, Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml.

^a При пациенти, при който е постигнато потискане на вируса (неизмерима HCV РНК, <50 IU/ml) на седмица 12, се счита, че има вирусологичен отговор на седмица 12. Пациенти, при които липсват HCV РНК резултати на седмица 12, са изключени от анализа.

^b Пациенти, при които е постигнато потискане на вируса на седмица 12, но при които липсват HCV РНК резултати в края на проследяването, се считат за неповлияли се.

В проучването HALT-C пациентите с хроничен хепатит С и напреднала фиброза или цироза, които не са се повлияли от предшестваща монотерапия с интерферон алфа или пегилиран интерферон алфа или с комбинирана терапия с рибавирин, са били лекувани с Pegasys 180 µg седмично и рибавирин 1000/1200 mg дневно. Пациентите, които са достигнали неизмерими нива на HCV РНК след 20 седмици на лечение, са останали на комбинирана терапия с Pegasys плюс рибавирин общо 48 седмици и след това са проследявани за 24 седмици след края на лечението. Вероятността от траен вирусологичен отговор варира в зависимост от предходната терапевтична схема; вижте Таблица 19.

Таблица 19: Траен вирусологичен отговор в HALT-C според предходната терапевтична схема при неповлиялата се популация

| Предходно лечение | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици |
|-------------------------------------|---|
| Интерферон | 27% (70/255) |
| Пегилиран интерферон | 34% (13/38) |
| Интерферон плюс рибавирин | 13% (90/692) |
| Пегилиран интерферон плюс рибавирин | 11% (7/61) |

Пациенти, коинфектирани с HIV-HCV

Вирусологичните отговори на пациентите, получавали монотерапия с Pegasys и комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин, по отношение на генотипа и вирусното натоварване преди лечението при пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, са обобщени в Таблица 20 по-долу.

Таблица 20: Траен вирусологичен отговор, основаващ се на генотипа и вирусното натоварване преди лечението, след комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти, коинфектирани с HIV-HCV

| Проучване NR15961 | | | |
|----------------------------|--|---|--|
| | Интерферон алфа-2а 3 MIU и Рибавирин 800 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Плацебо 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 48 седмици |
| Всички пациенти | 12% (33/285)* | 20% (58/286)* | 40% (116/289)* |
| Генотип 1 | 7% (12/171) | 14% (24/175) | 29% (51/176) |
| Ниско вирусно натоварване | 19% (8/42) | 38% (17/45) | 61% (28/46) |
| Високо вирусно натоварване | 3% (4/129) | 5% (7/130) | 18% (23/130) |
| Генотип 2/3 | 20% (18/89) | 36% (32/90) | 62% (59/95) |
| Ниско вирусно натоварване | 27% (8/30) | 38% (9/24) | 61% (17/28) |
| Високо вирусно натоварване | 17% (10/59) | 35% (23/66) | 63% (42/67) |

Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml; Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml

* Pegasys 180 µg и рибавирин 800 mg срещу Интерферон алфа-2а 3 MIU и рибавирин 800 mg: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 5,40 (3,42 до 8,54); p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0001

* Pegasys 180 µg и рибавирин 800 mg срещу Pegasys 180 µg: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 2,89 (1,93 до 4,32); p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0001

* Интерферон алфа-2а 3 MIU и рибавирин 800 mg срещу Pegasys 180 µg: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 0,53 (0,33 до 0,85); p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0084

При едно последващо проучване (NV18209) при пациенти, коинфектирани с HCV генотип 1 и HIV, е сравнявано лечение с Pegasys 180 µg седмично с рибавирин 800 mg или 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg) дневно в продължение на 48 седмици. От изпитването не са направени изводи за ефикасността. Профилите на безопасност в двете групи рибавирин

съответстват на известния профил на безопасност на комбинираното лечение с Pegasys плюс рибавирин и не са показателни за някакви разлики, с изключение на леко увеличение на случаите с анемия в групата с високата доза рибавирин.

HCV пациенти с нормална ALT

При проучване NR16071 пациенти с HCV и нормални стойности на ALT са били рандомизирани за лечение с Pegasys 180 микрограма седмично и рибавирин 800 милиграма дневно в продължение на 24 или 48 седмици, последвано от 24-седмичен период на проследяване без лечение или 72 седмици без лечение. Броят на пациентите с траен вирусологичен отговор, съобщени от рамената в това проучване, е бил подобен на броя на пациентите в съответните рамена от проучване NV15942.

Педиатрична популация

При спонсорираното от изследователя проучване CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study (Международно изпитване на хроничен хепатит С при деца) 65 деца и юноши (6-18-годишна възраст) с хронична HCV инфекция са лекувани с Pegasys 100 µg/m² s.c. веднъж седмично и рибавирин 15 mg/kg дневно в продължение на 24 седмици (при генотип 2 и 3) или за 48 седмици (при всички други генотипове). Предварителните и ограничени данни за безопасност не показват видими отклонения от известния профил на безопасност на комбинацията при възрастни с хронична HCV инфекция, но не се съобщава за възможното повлияване на растежа, което е важно. Резултатите от ефикасността са подобни на съобщените при възрастните.

При проучването NV17424 (PEDS-C), нелекувани преди това педиатрични пациенти на възраст от 5 до 17 години (55% < 12-годишна възраст) с компенсирани хроничен хепатит С и откриваема HCV РНК, са лекувани с Pegasys 180 µg x BSA/1,73 m² веднъж седмично, със или без рибавирин 15 mg/kg/ден в продължение на 48 седмици. Всички пациенти са проследявани в продължение на 24 седмици след лечението. Общо 55 пациенти са получили първоначално комбинирано лечение с Pegasys плюс рибавирин, от които 51% са жени, 82% са от бялата раса, а 82% са инфектирани с HCV генотип 1. Резултатите за ефикасност за тези пациенти са обобщени в Таблица 21.

Таблица 21: Траен вирусологичен отговор при проучването NV17424

| | Pegasys 180 µg x BSA/1,73 m² + рибавирин 15 mg/kg (N=55)* |
|--------------------------------|---|
| Всички HCV генотипове** | 29 (53%) |
| HCV генотип 1 | 21/45 (47%) |
| HCV генотип 2 и 3 | 8/10 (80%) |

*Резултатите показват неизмерима HCV РНК, определена с помощта на AMPLICOR HCV тест v2 като HCV РНК под 50 IU/ml след 24 седмици на лечение.

**Заплануваната продължителност на лечение е 48 седмици, независимо от генотипа

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Серумни концентрации на пегинтерферон алфа-2а се откриват при здрави лица 3 до 6 часа след еднократно подкожно инжектиране на 180 микрограма Pegasys. До 24 часа се достига около 80% от максималната серумна концентрация. Абсорбцията на Pegasys е продължителна, като максимални серумни концентрации се достигат 72 до 96 часа след приложението. Абсолютната бионаличност на Pegasys е 84 % и е подобна на тази, наблюдавана при интерферон алфа-2а.

Разпределение

Пегинтерферон алфа-2а се намира предимно в кръвния ток и екстрацелуларната течност, както се вижда от обема на разпределение в стационарно състояние (V_d) от 6 до 14 литра след интравенозно приложение при хора. Балансът на масата, тъканното разпределение и автордиоимунографичните изследвания на цялото тяло при плъхове показват, че освен високата концентрация в кръвта, пегинтерферон алфа-2а се разпределя в черния дроб, бъбреците и костния мозък.

Биотрансформация

Метаболизмът на Pegasys не е напълно изяснен; проучвания при плъхове обаче показват, че бъбреците са главният орган за екскреция на белязания материал.

Елиминиране

Системният клирънс на пегинтерферон алфа-2а при хора е около 100 пъти по-нисък от този на ендогенния интерферон алфа-2а. След интравенозно приложение, терминалният полуживот на пегинтерферон алфа-2а при здрави лица е около 60 до 80 часа в сравнение с 3 до 4 часа на стандартния интерферон. Терминалният полуживот след подкожно приложение при пациенти е по-продължителен, със средна стойност от 160 часа (84 до 353 часа). Терминалният полуживот може да отразява не само елиминационната фаза на съединението, но и удължената абсорбция на Pegasys.

Линейност/нелинейност

При прилагане веднъж седмично се наблюдава пропорционално на дозата увеличение на експозицията на Pegasys при здрави лица и при пациенти с хроничен хепатит В или С.

При пациенти с хроничен хепатит В или С, серумните концентрации на пегинтерферон алфа-2а след прилагане веднъж седмично в продължение на 6 до 8 седмици се увеличават 2 до 3 пъти в сравнение със стойностите след еднократно приложение. След 8 седмици на приложение веднъж седмично не се открива по-нататъшно увеличение. Съотношението максимални : минимални стойности след лечение в продължение на 48 седмици е около 1,5 до 2. Серумните концентрации на пегинтерферон алфа-2а се поддържат в продължение на една цяла седмица (168 часа).

Пациенти с бъбречно увреждане

Бъбречното увреждане е свързано с леко намаление на CL/F и удължен полуживот. При пациенти ($n = 3$) с CL_{crea} между 20-40 ml/мин средният CL/F е намален с 25% в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти в терминален стадий на бъбречно заболяване, подложени на хемодиализа, клирънсът намалява с 25% до 45%, а дози от 135 микрограма водят до подобна експозиция като дози от 180 микрограма при пациенти с нормална бъбречна функция (вж. точка 4.2).

Когато Pegasys ще се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

Пол

Фармакокинетиката на Pegasys след еднократно подкожно инжектиране на здрави мъже и жени е сравнима.

Педиатрична популация

При популационно фармакокинетично проучване (NR16141), 14 деца на възраст от 2 до 8 години с хроничен хепатит С (СНС) са получавали монотерапия с Pegasys в доза от: 180 μg x BSA на детето/1,73 m^2 . Фармакокинетичният модел, разработен от това проучване показва линейна зависимост на привидния клирънс на лекарството от BSA за проучваните възрастови граници. По този начин, колкото е по-малка BSA на детето, толкова е по-нисък клирънсът на лекарството и е по-висока съответната експозиция. Средната експозиция (AUC) по време на дозовия интервал е предвидено да бъде с 25% до 70% по-висока от тази, наблюдавана при възрастни, получаващи фиксирана доза от 180 μg .

Старческа възраст

При хора над 62 години след еднократно подкожно инжектиране на 180 микрограма Pegasys е наблюдавана забавена, но налична абсорбция на Pegasys в сравнение с млади здрави индивиди (t_{max} 115 часа срещу 82 часа съответно при лица над 62 години в сравнение с по-млади). AUC е малко по-висока (1663 срещу 1295 ng.h/ml), но максималните концентрации (9,1 срещу 10,3 ng/ml) са подобни при лицата над 62-годишна възраст. Въз основа на лекарствената експозиция, фармакодинамичния отговор и поносимостта, не е необходима по-ниска доза Pegasys при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на Pegasys е подобна при здрави лица и при пациенти с хепатит В или С. Наблюдавани са сравними експозиции и фармакокинетични профили при пациенти с цироза (Child-Pugh степен А) и при нециротични пациенти.

Място на приложение

Подкожното приложение на Pegasys трябва да се ограничи до инжектиране в корема и бедрото, тъй като степента на абсорбция, основаваща се на AUC, е около 20% до 30% по-висока след инжектиране в корема и бедрото. Експозицията на Pegasys е намалена при проучвания след приложение на Pegasys в ръката в сравнение с приложение в корема и бедрото.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните проучвания за токсичност, провеждани с Pegasys, са ограничени поради видовата специфичност на интерфероните. Проучвания за остра и хронична токсичност са провеждани при маймуни *cynomolgus* и находките, наблюдавани при животните, третирани с пегинтерферон, са били подобни по естество на тези, предизвикани от интерферон алфа-2а.

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност с Pegasys. Както при другите алфа интерферони е наблюдавано удължаване на менструалния цикъл след приложението на пегинтерферон алфа-2а на женски маймуни. Третирането на резус маймуни с интерферон алфа-2а е довело до статистически значимо повишение на абортите. Въпреки че не са наблюдавани тератогенни ефекти в потомството, родено на термин, не може да се изключат нежелани ефекти при хора.

Pegasys плюс рибавирин

Когато се е използвала в комбинация с рибавирин, Pegasys не е предизвикал при маймуни ефекти, които преди това не са били наблюдавани с всяко от активните вещества поотделно. Основната промяна, свързана с лечението, е била обратима лека до умерена анемия, тежестта на която е била по-голяма от предизвиканата от всяко от активните вещества поотделно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Полисорбат 80
Бензилов алкохол
Натриев ацетат
Оцетна киселина
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (силиконизирано стъкло тип I) с ограничител на буталото и капачка на върха (бутилова гума, ламинирана от страната на продукта с флуор-съдържаща смола) с игла. Спринцовката е обозначена с деления, съответстващи на дози от 90 mcg, 65 mcg, 45 mcg, 30 mcg, 20 mcg и 10 mcg. Налични са опаковки от 1 предварително напълнена спринцовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Инжекционният разтвор е само за еднократна употреба. Преди приложение той трябва да се огледа визуално за наличие на частици и промяна на цвета.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
ShirePark
WelwynGarden City
AL7 1TW
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/221/017

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 юни 2002 г.
Дата на последно подновяване: 20 юни 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pegasys 135 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка спринцовка с 0,5 ml разтвор съдържа 135 микрограма пегинтерферон алфа-2а*. Микрограмите показват количеството на частта на интерферон алфа-2а в пегинтерферон алфа-2а без да се има предвид пегилирането.

*Активното вещество, пегинтерферон алфа-2а, е ковалентен конюгат на протеина интерферон алфа-2а, получен по рекомбинантна ДНК технология в *Escherichia coli* с бис-[монометоксиполиетилен гликол].

Активността на този лекарствен продукт не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група. За повече информация вижте точка 5.1. За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

Помощно вещество с известно действие: бензилов алкохол (10 mg/1 ml)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Разтворът е прозрачен и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хроничен хепатит В

Pegasys е показан за лечение на хепатит В „е” антиген (HBeAg)-положителен или HBeAg-отрицателен хроничен хепатит В (СНВ) при възрастни пациенти с компенсирано чернодробно заболяване и данни за вирусна репликация, повишени стойности на ALT и хистологично доказано чернодробно възпаление и/или фиброза (вж. точки 4.4 и 5.1).

Хроничен хепатит С

Възрастни пациенти

Pegasys е показан за лечение на хроничен хепатит С (СНС) при възрастни пациенти, които са позитивни за хепатит С вирусна рибонуклеинова киселина (HCV-РНК) в серума. Това включва пациенти с компенсирана цироза и/или едновременна инфекция с клинично стабилен HIV (вж. точка 4.4).

Оптималният начин за приложение на Pegasys при пациенти с хроничен хепатит С е в комбинация с рибавирин. Комбинацията от Pegasys и рибавирин е показана при нелекувани преди това пациенти и при възрастни пациенти, които не са се повлияли от предишно лечение с интерферон алфа (пегилиран или непегилиран), приложен самостоятелно или в комбинирана терапия с рибавирин.

Монотерапията е показана предимно в случай на непоносимост или противопоказание за рибавирин.

Педиатрични пациенти на възраст 5 години и по-големи:

Pegasys в комбинация с рибавирин е показан за лечение на хроничен хепатит С при нелекувани преди това деца и юноши на възраст 5 години и по-големи, които са положителни за HCV-РНК в серума.

При вземането на решение за започване на лечение в детска възраст, е важно да се има предвид потискането на растежа, предизвикано от комбинираната терапия. Обратимостта на потискането на растежа не е сигурна. Решението за започване на лечение следва да се преценява за всеки отделен случай (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне само от лекар с опит в лечението на пациенти с хепатит В или С.

Когато Pegasys трябва да се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

Дозировка

Хроничен хепатит В – възрастни пациенти

Препоръчителната доза и продължителност на приложение на Pegasys и при HBeAg-положителен, и при HBeAg-отрицателен хроничен хепатит В е 180 микрограма веднъж седмично в продължение на 48 седмици чрез подкожно приложение в корема или бедрото.

Хроничен хепатит С – нелекувани преди това възрастни пациенти

Препоръчителната доза на Pegasys е 180 микрограма веднъж седмично чрез подкожно приложение в корема или бедрото, приложен като комбинация с рибавирин перорално или като монотерапия.

Дозата на рибавирин, която трябва да се използва в комбинация с Pegasys, е дадена в Таблица 1. Дозата на рибавирин трябва да се прилага с храна.

Продължителност на лечението

Продължителността на комбинираното лечение на хроничен хепатит С с рибавирин зависи от генотипа на вируса. Терапията на пациентите, инфектирани с HCV с генотип 1, които имат измерима HCV РНК на 4-та седмица, независимо от вирусното натоварване преди лечението, трябва да продължава 48 седмици.

Лечение с продължителност 24 седмици може да се обмисли при пациенти, инфектирани с

- генотип 1 с ниско вирусно натоварване (ВВН) ($\leq 800\,000$ IU/ml) в началото или
- генотип 4,

които станат HCV РНК отрицателни на 4-та седмица и останат HCV РНК отрицателни на 24-та седмица. Общата продължителност на лечение от 24 седмици обаче може да бъде свързана с по-висок риск от рецидив в сравнение с продължителност на лечението от 48 седмици (вж. точка 5.1). При вземане на решение относно продължителността на лечението при тези пациенти трябва да се има предвид поносимостта към комбинирана терапия и допълнителни прогностични фактори, като степен на фиброза. При пациенти с генотип 1 и високо вирусно натоварване (ВВН) в началото ($> 800\,000$ IU/ml), които станат HCV РНК отрицателни на 4-та седмица и останат HCV РНК отрицателни на 24-та седмица, трябва още по-внимателно да се обмисли намаляване на продължителността на лечението, тъй като ограничените налични

данни показват, че това може да има значително отрицателно влияние върху трайния вирусологичен отговор.

Пациенти, инфектирани с HCV генотип 2 или 3, които имат измерими нива на HCV РНК на 4-та седмица, трябва да получат 24-седмична терапия, независимо от вирусното натоварване преди лечението. Може да се обмисли лечение с продължителност само 16 седмици при отделни пациенти, инфектирани с генотип 2 или 3 с НВН ($\leq 800\,000$ IU/ml) на изходно ниво, които са станали HCV отрицателни до седмица 4 от лечението и остават HCV отрицателни до седмица 16. Лечение с обща продължителност 16 седмици може да бъде свързано с по-малък шанс за повлияване и е свързано с по-висок риск от рецидив в сравнение с лечение с продължителност 24 седмици (вж. точка 5.1). Когато се обмисля отклонение от стандартната 24-седмична продължителност на лечение при тези пациенти, трябва да се има предвид поносимостта към комбинираната терапия и наличието на допълнителни клинични или прогностични фактори, като степента на фиброза. Намалването на продължителността на лечение при пациенти, инфектирани с генотип 2 или 3 с ВВН ($> 800\,000$ IU/ml) на изходно ниво, които са станали HCV отрицателни към седмица 4, трябва да става с по-голямо внимание, тъй като това може да окаже значително отрицателно влияние върху трайния вирусологичен отговор (вж. Таблица 1).

Наличните данни относно пациенти, инфектирани с генотип 5 или 6, са ограничени; поради това се препоръчва комбинирана терапия с рибавирин 1 000/1 200 mg в продължение на 48 седмици.

Таблица 1: Препоръки за дозиране при комбинирана терапия на пациенти с HCV

| Генотип | Доза на Pegasys | Доза на рибавирин | Продължителност |
|-----------------------------|-----------------|--|--|
| Генотип 1 НВН с БВО* | 180 микрограма | <75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 24 седмици или 48 седмици |
| Генотип 1 ВВН с БВО* | 180 микрограма | <75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 48 седмици |
| Генотип 4 с БВО* | 180 микрограма | <75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 24 седмици или 48 седмици |
| Генотип 1 или 4 без БВО* | 180 микрограма | <75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 48 седмици |
| Генотип 2 или 3 без БВО** | 180 микрограма | 800 mg | 24 седмици |
| Генотип 2 или 3 НВН с БВО** | 180 микрограма | 800 mg ^(a) | 16 седмици ^(a) или 24 седмици |
| Генотип 2 или 3 ВВН с БВО** | 180 микрограма | 800 mg | 24 седмици |

*БВО = бърз вирусологичен отговор (HCV РНК не се открива) на 4-та седмица и HCV РНК не се открива на 24-та седмица;

**БВО = бърз вирусологичен отговор (HCV РНК отрицателни) към седмица 4-та
НВН = $< 800\,000$ IU/ml; ВВН = $> 800\,000$ IU/ml

^(a)Засега не е ясно дали по-висока доза рибавирин (напр. 1 000/1 200 mg на ден въз основа на телесното тегло) води до по-висока честота на ТВО отколкото 800 mg на ден, когато лечението се скъси до 16 седмици.

Не е известен крайният клиничен ефект от скъсяване на първоначалното лечение на 16 седмици вместо 24 седмици, като се има предвид необходимостта от повторно лечение на пациентите без повлияване и с рецидив.

Препоръчителната продължителност на монотерапията с Pegasys е 48 седмици.

Хроничен хепатит С – лекувани възрастни пациенти

Препоръчителната доза Pegasys в комбинация с рибавирин е 180 μ g веднъж седмично чрез подкожно приложение. При пациенти <75 kg и ≥ 75 kg трябва да се прилагат съответно 1000 mg дневно и 1200 mg дневно рибавирин независимо от генотипа.

Пациенти, при които вирусът може да се открие на седмица 12, трябва да прекратят терапията. Препоръчителната обща продължителност на лечението е 48 седмици. Ако при пациенти, инфектирани с вирусния генотип 1, които не са се повлияли от предишна терапия с пегинтерферон и рибавирин, се предвижда лечение, препоръчителната обща продължителност на лечението е 72 седмици (вж. точка 5.1).

Коинфектирани с HIV-HCV възрастни пациенти

Препоръчителната доза на Pegasys, самостоятелно или в комбинация с рибавирин, е 180 микрограма веднъж седмично подкожно в продължение на 48 седмици. При пациенти < 75 kg и ≥ 75 kg, инфектирани с HCV генотип 1, трябва да се прилагат съответно 1000 mg дневно и 1200 mg дневно рибавирин. Пациенти, инфектирани с други генотипове на вируса на HCV, различни от генотип 1, трябва да получават 800 mg дневно рибавирин. Продължителност на лечението под 48 седмици не е достатъчно проучена.

Предвидимост на отговора и липса на отговор - нелекувани преди това пациенти

Доказано е, че ранният вирусологичен отговор към седмица 12, определен като намаление на вирусното натоварване с 2 log или неоткриваеми нива на HCV РНК, имат прогностична стойност за траен вирусологичен отговор (вж. Таблици 2 и 12).

Таблица 2: Прогностична стойност на вирусологичния отговор на седмица 12 при препоръчителната схема на прилагане при комбинирана терапия с Pegasys

| Генотип | Отрицателна | | | Положителна | | |
|----------------------|---------------------------|---------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------------|
| | Без отговор на седмица 12 | Без траен вирусологичен отговор | Прогностична стойност | Отговор на седмица 12 | Траен вирусологичен отговор | Прогностична стойност |
| Генотип 1 (N=569) | 102 | 97 | 95 % (97/102) | 467 | 271 | 58 % (271/467) |
| Генотип 2 и 3 (N=96) | 3 | 3 | 100 % (3/3) | 93 | 81 | 87 % (81/93) |

Отрицателната прогностична стойност при траен вирусологичен отговор при пациенти, лекувани с Pegasys като монотерапия, е 98%.

Подобна отрицателна прогностична стойност е наблюдавана при пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, лекувани с Pegasys като монотерапия или в комбинация с рибавирин (100% (130/130) или 98% (83/85) съответно). Положителни прогностични стойности от 45% (50/110) и 70% (59/84) са наблюдавани при пациенти, получаващи комбинирана терапия, коинфектирани с HIV-HCV, с вируси с генотип 1 и генотип 2/3.

Предвидимост на отговора и липса на отговор - лекувани пациенти

Доказано е, че при неповлияли се пациенти, лекувани повторно в продължение на 48 или 72 седмици, потискането на вируса на седмица 12 (неизмерима HCV РНК, определена като <50 IU/ml) е показателно за траен вирусологичен отговор. Вероятността да не се достигне траен вирусологичен отговор при 48 или 72 седмици на лечение, ако не е постигнато потискане на вируса на седмица 12, е съответно 96% (363 от 380) и 96% (324 от 339). Вероятността да се достигне траен вирусологичен отговор при 48 или 72 седмици на лечение, ако се постигне потискане на вируса на седмица 12, е съответно 35% (20 от 57) и 57% (57 от 100).

Коригиране на дозата поради нежелани реакции при възрастни пациенти

Общи положения

Ако е необходимо коригиране на дозата поради умерени до тежки нежелани лекарствени реакции (клинични и/или лабораторни находки), начално намаление на дозата до 135 микрограма обикновено е достатъчно при възрастни пациенти. В някои случаи е необходимо намаление на дозата до 90 микрограма или 45 микрограма. След отзвучаване на нежеланата лекарствена реакция може да се обмисли увеличаване до или към първоначалната доза (вж. точки 4.4 и 4.8).

Хематологични (вж. също Таблица 3)

При възрастни се препоръчва намаляване на дозата при брой на неутрофилите $< 750/\text{mm}^3$. При пациенти с абсолютен брой неутрофили (АБН) $< 500/\text{mm}^3$ лечението трябва да се преустанови, докато стойностите на АБН достигнат до $> 1000/\text{mm}^3$. Лечението трябва да се поднови с доза първоначално от 90 микрограма Pegasys и броят на неутрофилите да се проследява. Ръководство за намаляване на дозата въз основа на нивата на АБН при педиатрични пациенти е дадено в Таблица 7.

Препоръчва се намаляване на дозата до 90 микрограма, ако броят на тромбоцитите е $< 50\,000/\text{mm}^3$. Препоръчва се преустановяване на лечението, когато броят на тромбоцитите падне до ниво $< 25\,000/\text{mm}^3$.

Следните специфични препоръки се отнасят за лечение на анемия, която се е появила по време на лечението при възрастни: рибавирин трябва да се намали до 600 милиграма дневно (200 милиграма сутрин и 400 милиграма вечер) в един от следните случаи: (1) ако пациент без значително сърдечносъдово заболяване получи понижение на хемоглобина до $< 10\text{ g/dl}$ и $\geq 8,5\text{ g/dl}$ или (2) ако пациент със стабилно сърдечносъдово заболяване получи понижение на хемоглобина с $\geq 2\text{ g/dl}$ по време на някоя от четирите седмици на лечение. Не се препоръчва връщане към първоначалната дозировка. Лечението с рибавирин трябва да се преустанови в един от следните случаи: (1) ако пациент без значително сърдечносъдово заболяване получи потвърдено понижение на хемоглобина до $< 8,5\text{ g/dl}$; (2) ако пациент със стабилно сърдечносъдово заболяване поддържа стойности на хемоглобина $< 12\text{ g/dl}$ въпреки 4 седмици на лечение с намалена доза. При отзвучаване на отклонението приложението на 600 милиграма дневно рибавирин може да се възстанови, а след това да се увеличи до 800 милиграма дневно по усмотрение на лекуващия лекар. Връщане към първоначалната дозировка не се препоръчва.

Таблица 3: Коригиране на дозата при нежелани лекарствени реакции (за повече указания вж. също и горния текст)

| | Намаление на рибавирин до 600 mg | Спиране на рибавирин | Намаление на Pegasys до 135/90/45 микрограма | Спиране на Pegasys | Спиране на комбинацията |
|---|---|--|--|---------------------|-------------------------|
| Абсолютен брой неутрофили | | | $< 750/\text{mm}^3$ | $< 500/\text{mm}^3$ | |
| Брой тромбоцити | | | $< 50\,000/\text{mm}^3$ $> 25\,000/\text{mm}^3$ | | $< 25\,000/\text{mm}^3$ |
| Хемоглобин – при липса на сърдечно заболяване | $< 10\text{ g/dl}$ и $\geq 8,5\text{ g/dl}$ | $< 8,5\text{ g/dl}$ | | | |
| Хемоглобин – при стабилно сърдечно заболяване | намаляване с $\geq 2\text{ g/dl}$ по време на някоя от 4-те седмици | $< 12\text{ g/dl}$ въпреки намалената доза през 4-те седмици | | | |

В случай на непоносимост към рибавирин, трябва да се продължи с монотерапия с Pegasys.

Чернодробна функция

Колесанията в отклоненията на функционалните чернодробни проби са чести при пациенти с хроничен хепатит С. Наблюдавано е повишение на ALT над изходните нива (ИН) при пациенти, лекувани с Pegasys, включително при пациенти с вирусологичен отговор. При клинични изпитвания при възрастни пациенти с хроничен хепатит С са наблюдавани изолирани случаи на повишение на ALT (≥ 10 x ULN или ≥ 2 x ИН при пациенти с ИН на ALT ≥ 10 x ULN) при 8 от 451 пациенти, лекувани с комбинирана терапия, което е отзвучало без коригиране на дозата. При прогресивно и персистиращо повишение на ALT дозата трябва да се намали първоначално до 135 микрограма. Ако нивата на ALT продължават да се повишават, независимо от намалението на дозата, или се съпътстват от повишение на билирубина или данни за чернодробна декомпенсация, лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4). Ръководство за намаляване на дозата въз основа на нивата на ALT при педиатрични пациенти е дадено в Таблица 7.

При пациенти с хроничен хепатит В, преходни резки повишения на нивата на ALT, понякога превишаващи 10 пъти горната граница на нормата, не са рядкост и може да отразяват имунния клирънс. Обикновено лечението не трябва да започва, ако стойностите на ALT са 10 пъти над горната граница на нормата. Трябва да се обмисли продължаване на лечението с по-често мониториране на чернодробната функция по време на рязкото повишение на нивата на ALT. Ако дозата на Pegasys се намали или лечението се преустанови, терапията може да се поднови след отзвучаване на повишението (вж. точка 4.4).

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на препоръчителната дозировка от 180 микрограма веднъж седмично, когато се започва лечение с Pegasys при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване трябва да се прилага начална доза от 135 микрограма (вж. точка 5.2). Независимо от началната доза или степента на бъбречното увреждане, пациентите трябва да се проследяват, като дозата на Pegasys се намали съответно при поява на нежелани лекарствени реакции в хода на лечението.

Чернодробно увреждане

Доказано е, че при пациенти с компенсирана цироза (напр. Child-Pugh A) приложението на Pegasys е ефективно и безопасно. Pegasys не е изследван при пациенти с декомпенсирана цироза (напр. Child-Pugh B или C или кървящи варици на хранопровода) (вж. точка 4.3).

Класификацията Child-Pugh разделя пациентите на групи А, В и С или “лека”, “умерена” и “тежка”, съответстващи на скор 5-6, 7-9 и 10-15, съответно.

Модифицирана оценка

| Оценка | Степен на отклонение | Скор |
|--------------------------------|----------------------|------|
| Енцефалопатия | няма | 1 |
| | степен 1-2 | 2 |
| | степен 3-4* | 3 |
| Асцит | липсва | 1 |
| | лек | 2 |
| | умерен | 3 |
| S-билирубин (mg/dl) | <2 | 1 |
| | 2,0-3 | 2 |
| | >3 | 3 |
| SI единица = $\mu\text{mol/l}$ | <34 | 1 |
| | 34-51 | 2 |
| | >51 | 3 |
| S-албумин (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 |

*Степенуване по Trey, Burns и Saunders (1966)

Педиатрична популация

Pegasys е противопоказан при новородени и малки деца до 3 години поради наличието на помощното вещество бензилов алкохол (вж. точки 4.3 и 4.4).

При деца и юноши на възраст от 5 до 17 години с хроничен хепатит С и телесна повърхност (BSA) по-голяма от $0,7 \text{ m}^2$, препоръчителните дози на Pegasys и рибавирин са представени в Таблица 4 и Таблица 5. При педиатрични пациенти се препоръчва употребата на Pegasys предварително напълнени спринцовки. Pegasys предварително напълнени писалки не позволяват подходящо адаптиране на дозата при тези пациенти. Пациентите, които започват лечение преди навършване на 18 години, трябва да поддържат педиатричните дози до завършване на терапията.

Pegasys не трябва да се използва при деца с телесна повърхност (BSA) по-малка от $0,71$, тъй като липсват данни за тази субпопулация.

BSA се изчислява по формулата на Mosteller:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\left(\frac{\text{Height (cm)} \times \text{Weight (kg)}}{3600}\right)}$$

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението с Pegasys в комбинация с рибавирин при педиатрични пациенти с хроничен хепатит С се определя от вирусния генотип. Пациенти, които са инфектирани с вирусен генотип 2 или 3, трябва да получават лечение за 24 седмици, докато пациенти, инфектирани с някой от другите генотипове, трябва да получават лечение за 48 седмици.

Пациенти, които все още имат откриваеми нива на HCV-РНК въпреки първоначалното лечение от 24 седмици, трябва да прекъснат лечението, тъй като е малко вероятно да се постигне траен вирусологичен отговор при продължаване на терапията.

Таблица 4: Препоръки за дозиране на Pegasys при педиатрични пациенти на възраст от 5 до 17 години

| Граница на телесна повърхност (BSA) (m ²) | Седмична доза (µg) |
|---|--------------------|
| 0,71-0,74 | 45 |
| 0,75-1,08 | 65 |
| 1,09-1,51 | 135 |
| >1,51 | 180 |

При деца и юноши на възраст от 5 до 17 години с хроничен хепатит С, препоръчителната доза на рибавирин се основава на телесното тегло, с прицелна доза от 15 mg/kg/ден, разделена на две дневни дози. За деца и юноши с тегло 23 kg или повече, схема на прилагане с използване на рибавирин таблетки от 200 mg е дадена в Таблица 5. Пациентите и грижешите се за тях не трябва да се опитват да чупят таблетките от 200 mg.

Таблица 5: Препоръки за дозиране на рибавирин при педиатрични пациенти на възраст от 5 до 17 години

| Телесно тегло kg (lbs) | Дневна доза на рибавирин (Прибл. 15 mg/kg/ден) | Брой таблетки рибавирин |
|------------------------|--|--|
| 23 – 33 (51-73) | 400 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 1 x 200 mg таблетки следобед |
| 34 – 46 (75-101) | 600 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 2 x 200 mg таблетки следобед |
| 47 – 59 (103-131) | 800 mg/ден | 2 x 200 mg таблетки сутрин 2 x 200 mg таблетки следобед |
| 60 – 74 (132-163) | 1000 mg/ден | 2 x 200 mg таблетки сутрин 3 x 200 mg таблетки следобед |
| ≥75 (>165) | 1200 mg/ден | 3 x 200 mg таблетки сутрин 3 x 200 mg таблетки следобед |

Коригиране на дозата поради нежелани реакции при педиатрични пациенти

При педиатрични пациенти, въз основа на токсичността (вж. Таблица 6), може да се направят до три нива на промяна на дозата, преди да се обмисли прекъсване или преустановяване на лечението.

Таблица 6: Препоръчителна промяна на дозата на Pegasys при педиатрични пациенти

| Начална доза (µg) | Намаляване с 1 ниво (µg) | Намаляване с 2 нива (µg) | Намаляване с 3 нива (µg) |
|-------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 65 | 45 | 30 | 20 |
| 90 | 65 | 45 | 20 |
| 135 | 90 | 65 | 30 |
| 180 | 135 | 90 | 45 |

Ако се появи токсичност, която може да бъде свързана с приложението на Pegasys и/или рибавирин, дозата на единия или двата лекарствени продукта може да се намали. Освен това, рибавирин или комбинираната терапия Pegasys плюс рибавирин може да се преустанови. Важно е да се отбележи, че рибавирин не трябва никога да се прилага като монотерапия. Специфични за педиатричната популация препоръки за промени на дозата поради токсичност, за която е известно, че има връзка с приложението на Pegasys, са представени в Таблица 7. Освен ако не е отбелязано друго, при лечението на всички други видове токсичност трябва да се следват препоръките за възрастни.

Таблица 7: Препоръки за промяна на дозата поради токсичност при педиатрични пациенти

| Токсичност | Промяна на дозата на Pegasys |
|------------------------------------|---|
| Неутропения | <p>750-999 клетки/mm³: Седмица 1-2 - незабавно коригиране с 1 ниво; Седмица 3-48: без изменение.</p> <p>500-749 клетки/mm³: Седмица 1-2 - прекъсване на приема до >750 клетки/mm³, след това приемът се подновява с 1 ниво на коригиране, изследва се всяка седмица през следващите 3 седмици, за да се потвърди, че белите кръвни клетки (ANC) са >750 клетки/mm³; Седмица 3-48 - незабавно коригиране с 1 ниво.</p> <p>250-499 клетки/mm³: Седмица 1-2 - прекъсване на приема до >750 клетки/mm³, след това приемът се подновява, като дозата се коригира с 2 нива; Седмица 3-48 - прекъсване на приема до >750 клетки/mm³, след това приемът се подновява, като дозата се коригира с 1 ниво.</p> <p>< 250 клетки/mm³ (или фебрилна неутропения) лечението се преустановява.</p> |
| Повишена аланин трансaminaза (ALT) | <p>При персистиращи или нарастващи повишения ≥ 5, но < 10 x ГГН, дозата се намалява с 1 ниво на коригиране и се следи седмично нивото на ALT, за да е сигурно, че то е стабилно или намалява</p> <p>При персистиращи стойности на ALT ≥ 10 x ГГН лечението се преустановява.</p> |

При педиатрични пациенти токсичността, свързана с лечението с рибавирин, като напр. анемия, появила се по време на лечението, ще се лекува с намаляване на пълната доза. Нивата на намаляване на дозата са дадени в Таблица 8.

Таблица 8: Препоръки за намаляване на дозата на рибавирин при педиатрични пациенти

| Пълна доза (Прибл. 15 mg/kg/ден) | Изменение на дозата в една стъпка (Прибл. 7,5 mg/kg/ден) | Брой таблетки рибавирин |
|--|---|--|
| 400 mg/ден | 200 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин |
| 600 mg/ден | 400 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 1 x 200 mg таблетки следобед |
| 800 mg/ден | 400 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 1 x 200 mg таблетки следобед |
| 1000 mg/ден | 600 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 2 x 200 mg таблетки следобед |
| 1200 mg/ден | 600 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 2 x 200 mg таблетки следобед |

Няма достатъчно опит с Pegasys при лечение на педиатрични пациенти с HCV на възраст между 3 и 5 години или такива, които не са лекувани адекватно преди това. Няма данни при педиатрични пациенти, които да са с коинфекция с HCV/HIV или имат бъбречно увреждане.

Начин на приложение

Pegasys се прилага подкожно в корема или бедрото. Експозицията на Pegasys е била намалена при проучвания след приложение на Pegasys в рамото (вж. точка 5.2).

Pegasys е предназначен за прилагане от пациента или грижещия се за него. Всеки флакон трябва да се използва само от един човек и е за еднократна употреба.

Препоръчва се подходящо обучение за немедицински специалисти, които ще прилагат този лекарствен продукт. „Инструкциите за потребителя”, приложени в картонената опаковка, трябва да се спазват внимателно от пациента.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към алфа интерферони, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Автоимунен хепатит
- Тежко нарушение на чернодробната функция или декомпенсирала цироза на черния дроб
- Анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, включително нестабилно или неконтролирано сърдечно заболяване в предшестващите шест месеца (вж. точка 4.4)
- Пациенти, инфектирани с HIV-HCV, с цироза и със скор по Child-Pugh ≥ 6 , освен ако не се дължи на индиректна хипербилирубинемия, предизвикана от лекарствени продукти като атазанавир и индинавир.
- Комбинация с телбивудин (вж. точка 4.5).
- Новородени и малки деца до 3-годишна възраст поради съдържанието на бензилов алкохол като помощно вещество (вж. точка 4.4 за бензилов алкохол)
- При педиатрични пациенти, наличие или анамнеза за тежко психично заболяване, особено тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство.

За противопоказания към рибавирин, когато Pegasys ще се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка също и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Психични нарушения и нарушения от страна на централната нервна система (ЦНС): При някои пациенти са наблюдавани тежки ефекти от страна на ЦНС, особено депресия, суицидни идеи и опити за самоубийство по време на лечение с Pegasys и дори след преустановяването на терапията, предимно в 6-месечния период на проследяване. Други ефекти от страна на ЦНС, включително агресивно поведение (понякога насочено срещу други хора, напр. намерение за убийство), биполарни разстройства, мания, объркване и промяна на психичното състояние, са наблюдавани при приложение на алфа-интерферони. Всички пациенти трябва да се наблюдават внимателно за признаци или симптоми на психични разстройства. При поява на симптоми на психични разстройства, лекуващият лекар трябва да има предвид потенциалната сериозност на тези нежелани реакции, като трябва да се обмисли необходимостта от подходящо лечение. Ако психичните симптоми персистират или се влошат, или се установят суицидни идеи, препоръчва се преустановяване на лечението с Pegasys и проследяване на пациента с намеса на психиатър, при необходимост.

Пациенти с анамнеза за или наличие на тежки психични състояния: Ако се прецени, че е необходимо лечение с Pegasys при пациенти с анамнеза за или наличие на тежки психични състояния, то трябва да се започне само след осигуряване на подходяща индивидуална диагностика и лечение на психичното състояние.

Употребата на Pegasys при деца и юноши с наличие или анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3).

Растеж и развитие (деца и юноши): По време на лечебния курс с продължителност 48 седмици при пациенти на възраст от 5 до 17 години, загубата на тегло и потискането на растежа са чести (вж. точки 4.8 и 5.1).

На 2-рата година след лечение с Pegasys, 16% от педиатричните пациенти остават 15 персентила или повече под изходната си крива на теглото, а 11% остават 15 персентила или повече под изходната си крива на ръста.

Оценка на съотношението полза/риск при деца за всеки отделен случай

Очакваната полза от лечението трябва да се оценява внимателно на фона на данните за безопасност, които се наблюдават при деца и юноши при клиничните изпитвания (вж. точки 4.8 и 5.1).

- Важно е да се има предвид, че комбинираната терапия предизвиква потискане на растежа, обратимостта на което не е сигурно.
- Този риск трябва да се съпостави с основните характеристики на заболяването на детето, като например данни за прогресията на заболяването (главно фиброза), съпътстващи заболявания, които могат да окажат негативно влияние на прогресията на заболяването (като едновременно инфектиране с HIV), както и прогностичните фактори за отговор (генотип на HCV и вирусно натоварване).

Когато е възможно, детето трябва да се лекува след пубертетния пик на растежа, за да се намали риска от потискане на растежа. Няма данни за дългосрочните ефекти върху половото съзряване.

Когато Pegasys ще се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка също и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

Чернодробна хистология преди лечението

На всички пациенти в проучванията с хроничен хепатит С е направена чернодробна биопсия преди включването, но в дадени случаи (т.е., при пациенти с генотип 2 или 3), е възможно лечение без хистологично потвърждение. Трябва да се направи справка със съвременните указания за лечение по отношение на необходимостта от чернодробна биопсия преди започването на терапията.

При пациенти с нормална ALT, фиброзата прогресира средно по-бавно отколкото при пациенти с повишена ALT. Това трябва да се има предвид във връзка с други фактори, като генотип на HCV, възраст, екстрахепатални прояви, риск от предаване и др., които повлияват решението дали заболяването да се лекува или не.

Лабораторни изследвания преди и по време на лечението

Препоръчва се преди началото на лечението с Pegasys на всички пациенти да се направят рутинните хематологични и биохимични лабораторни изследвания.

Следните стойности могат да се приемат като изходни при започване на лечението:

- брой на тромбоцитите $\geq 90\,000/\text{mm}^3$
- абсолютен брой на неутрофилите $\geq 1500/\text{mm}^3$
- адекватно контролирана тироидна функция (TSH и T4).

Хематологичните изследвания трябва да се повторят след 2 и 4 седмици, а биохимични изследвания – на четвъртата седмица. Периодично по време на лечението трябва да се провеждат допълнителни изследвания.

При клинични изпитвания лечението с Pegasys е свързано с намаление на общия брой бели кръвни клетки (БКК) и на абсолютния брой на неутрофилите (АБН), обикновено започващо през първите 2 седмици на лечението (вж. точка 4.8). Прогресивно намаление след 8 седмици на лечение не е било наблюдавано често. Намалението на АБН е било обратимо след намаляване на дозата или след преустановяване на лечението (вж. точка 4.2), като при повечето

пациенти са достигнати нормални стойности не по-късно от 8 седмици, а изходните нива са достигнати при всички пациенти след около 16 седмици.

Лечението с Pegasys е свързано с намаляване на броя на тромбоцитите, които се връща към изходните си нива преди лечението в рамките на периода на наблюдение след терапията (вж. точка 4.8). В някои случаи може да има нужда от промяна на дозата (вж. точка 4.2).

При клиничните изпитвания е наблюдавано развитие на анемия (хемоглобин < 10 g/dl) при до 15% от пациентите с хроничен хепатит С, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин. Честотата зависи от продължителността на лечение и дозата на рибавирин (вж. точка 4.8). Рискът от развитие на анемия е по-голям при жените.

Необходимо е повишено внимание, когато Pegasys се прилага в комбинация с други потенциални миелосупресори.

В литературата се съобщава за панцитопения и подтискане на костния мозък, възникващи 3 до 7 седмици след приложение на пегинтерферон и рибавирин едновременно с азатиоприн. Тази миелотоксичност е обратима 4 до 6 седмици след преустановяване на HCV антивирусната терапия и едновременното приложение на азатиоприн и не рецидивира при подновяване на самостоятелното лечение с всяко от лекарствата (вж. точка 4.5).

Употребата на комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти с хроничен хепатит С, които не са се повлияли от предшестващо лечение, не е достатъчно проучена при пациенти, които са прекъснали предишното лечение поради хематологични нежелани реакции. Лекарите, които обмислят лечение при такива пациенти, трябва внимателно да преценят рисковете в сравнение с ползата от повторно лечение.

Ендокринна система

Има съобщения за отклонения в тироидната функция или влошаване на предшестващо тироидно заболяване при употреба на алфа интерферони, включително Pegasys. Преди започване на терапия с Pegasys трябва да се изследват нивата на TSH и T₄. Лечението с Pegasys може да започне или да продължи, ако нивата на TSH могат да се поддържат в нормални граници посредством медикаментозна терапия. В хода на лечението трябва да се определят нивата на TSH, ако пациентът развие клинични симптоми, отговарящи на евентуално нарушение на тироидната функция (вж. точка 4.8). При лечение с Pegasys са били наблюдавани хипогликемия, хипергликемия и захарен диабет (вж. точка 4.8). Пациенти с тези състояния, които не могат да се контролират ефективно с медикаментозно лечение, не трябва да започват монотерапия с Pegasys или комбинирана терапия с Pegasys/рибавирин. Пациенти, които развият тези състояния по време на лечение и не могат да се контролират с медикаментозно лечение, трябва да преустановят терапията с Pegasys или Pegasys/рибавирин.

Сърдечносъдова система

Лечението с алфа интерферони, включително Pegasys, е свързано с хипертония, надкамерни аритмии, застойна сърдечна недостатъчност, болка в гръдния кош и миокарден инфаркт. Препоръчва се на пациентите с предшестващи сърдечни заболявания да се прави електрокардиограма преди началото на лечението с Pegasys. Ако възникне влошаване на сърдечносъдовия статус, лечението трябва да се прекъсне временно или да се преустанови. При пациенти със сърдечносъдово заболяване, наличието на анемия може да наложи намаление на дозата или преустановяване на лечението с рибавирин (вж. точка 4.2).

Чернодробна функция

При пациенти, които развият признаци на чернодробна декомпенсация по време на лечението, приложението на Pegasys трябва да се преустанови. Наблюдавано е повишение на ALT над изходните нива при пациенти на лечение с Pegasys, включително при пациенти с вирусологичен отговор. Лечението трябва да се спре, когато повишението на нивата на ALT е прогресивно и клинически значимо, независимо от намаляването на дозата, или е съпроводено от повишение на директния билирубин (вж. точки 4.2 и 4.8).

За разлика от хроничен хепатит С, при хроничен хепатит В обострянето на заболяването по време на лечение не е рядкост и се характеризира с преходно и потенциално значимо повишение на серумната ALT. При клинични изпитвания на Pegasys при пациенти с HBV подчертаното повишение на трансaminaзите е било придружено с леко изразени промени в другите показатели на чернодробната функция, без данни за чернодробна декомпенсация. При приблизително половината от случаите с рязко повишение, превишаващо 10 пъти горната граница на нормата, дозата на Pegasys е била намалена или лечението е било преустановено до нормализиране на трансaminaзите, като другото лечение е продължило без промяна. Във всички случаи е препоръчано по-често мониториране на чернодробната функция.

Свърхчувствителност

По време на лечение с алфа интерферони рядко са наблюдавани тежки, остри реакции на свърхчувствителност (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия). Ако това се случи, лечението трябва да се спре и незабавно да се започне подходящо медикаментозно лечение. Преходните обриви не налагат прекъсване на терапията.

Автоимунно заболяване

Има съобщения за развитие на автоантитела и автоимунни заболявания по време на лечение с алфа интерферони. Пациентите, предразположени към развитие на автоимунни заболявания, може да са изложени на по-голям риск. Пациентите с признаци или симптоми, съвместими с автоимунни нарушения, трябва да се изследват внимателно и съотношението полза-риск на продължителното лечение с интерферон трябва да се преоцени (вж. също и *Ендокринна система* в точки 4.4 и 4.8).

Има съобщения за случаи на синдром на Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) при пациенти с хроничен хепатит С, лекувани с интерферон. Този синдром представлява грануломатозно възпалително нарушение, което засяга очите, слуховата система, менингите и кожата. При съмнение за синдром на VKH, антивирусното лечение трябва да бъде преустановено и да се помисли за кортикостероидна терапия (вж. точка 4.8).

Фебрилитет/инфекции

Въпреки че признаци на фебрилитет може да се свързват с грипopodobен синдром, който се съобщава често по време на лечение с интерферон, трябва да се изключат други причини за персистиращ фебрилитет, особено сериозни инфекции (бактериални, вирусни, микотични), по-специално при пациенти с неутропения. Съобщава се за сериозни инфекции (бактериални, вирусни, микотични) и сепсис по време на лечение с алфа интерферони, включително Pegasys. Трябва незабавно да се започне подходящо антиинфекциозно лечение и да се помисли за преустановяване на терапията.

Очни промени

В редки случаи при лечение с Pegasys се съобщава за ретинопатия, включително кръвоизливи в ретината, памукообразни дегенеративни петна, едем на папилата, невропатия на зрителния нерв и артериална или венозна оклузия на ретината, които може да доведат до загуба на зрението. Всички пациенти трябва да се подложат на основен офталмологичен преглед. Всеки пациент, който се оплаква от намаление или загуба на зрението, трябва да се подложи на незабавен и пълен офталмологичен преглед. При възрастни и педиатрични пациенти със съществуващи офталмологични нарушения (напр. диабетна или хипертонична ретинопатия) трябва да се провеждат периодични офталмологични прегледи по време на лечението с Pegasys. Лечението с Pegasys трябва да се преустанови при пациенти, при които се развият нови или се влошат наличните офталмологични заболявания.

Белодробни промени

По време на лечение с Pegasys се съобщава за белодробни симптоми, включващи диспнея, белодробни инфилтрати, пневмония и пневмонити. В случай на персистиращи или необясними белодробни инфилтрати или нарушена белодробна функция, лечението трябва да се преустанови.

Кожни нарушения

Приложението на алфа интерферони е било свързано с обостряне или поява на псориазис и саркоидоза. Pegasys трябва да се прилага внимателно при пациенти с псориазис и при случаи на поява или влошаване на псориазисни лезии трябва да се обмисли преустановяване на лечението.

Трансплантация

Безопасността и ефикасността на лечението с Pegasys и рибавирин не са установени при пациенти с трансплантация на черен дроб или други органи. Има съобщения за отхвърляне на чернодробната и бъбречната присадка след приложение на Pegasys, самостоятелно или в комбинация с рибавирин.

Коинфекция с HIV-HCV

Моля, направете справка със съответната кратка характеристика на продукта на антиретровирусните лекарствени продукти, които ще се приемат едновременно с лечението за HCV, относно проявите и лечението на токсичните явления, специфични за всеки продукт и възможността за припокриване с токсичността на Pegasys със или без рибавирин. При проучването NR15961, където пациентите са лекувани едновременно със ставудин и интерферон със или без рибавирин, честотата на панкреатит и/или лактацидоза е била 3% (12/398).

Пациенти, коинфектирани с HIV и получаващи високоактивна антиретровирусна терапия (ВААРТ), може да са подложени на повишен риск от развитие на лактацидоза. Поради това трябва да се внимава при добавяне на Pegasys и рибавирин към ВААРТ (вж. КХП на рибавирин).

Пациенти, коинфектирани с HCV/HIV с напреднал стадий на цироза, получаващи ВААРТ, може да са подложени също и на повишен риск от развитие на чернодробна декомпенсация и възможно смърт, ако се лекуват с рибавирин в комбинация с интерферони, включително Pegasys. Изходните показатели при коинфектирани циротични пациенти, които може да са свързани с чернодробна декомпенсация, включват: повишени стойности на серумния билирубин, понижени стойности на хемоглобина, повишена алкална фосфатаза или понижен брой на тромбоцити, както и лечение с диданозин (ddI).

Едновременната употреба на рибавирин и зидовудин не се препоръчва поради повишен риск от анемия (вж. точка 4.5).

По време на лечението, коинфектираните пациенти трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на чернодробна декомпенсация (включително асцит, енцефалопатия, кървене от разширени вени, увредена синтезна функция на черния дроб, напр. Child-Pugh скор 7 или повече). Child-Pugh скорът може да се повлияе от фактори, свързани с лечението (напр. индиректна хипербилирубинемия, намален албумин), а не непременно да се дължи на чернодробната декомпенсация. Лечението с Pegasys трябва да се преустанови незабавно при пациенти с чернодробна декомпенсация.

При пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, има ограничени данни относно ефикасността и безопасността при пациенти с брой на CD4 под 200 клетки/ μ l. Поради това се препоръчва внимание при лечението на пациенти с нисък брой на CD4.

Нарушения на зъбите и пародонта

Има съобщения за нарушения на зъбите и пародонта, които могат да доведат до загуба на зъбите, при пациенти, получаващи комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин. Освен това, сухотата на устата може да има увреждащ ефект върху зъбите и лигавицата на устата по време на продължително лечение с комбинацията от Pegasys и рибавирин. Пациентите трябва да мият зъбите си щателно два пъти дневно и да се подлагат на редовни стоматологични прегледи. При

някои пациенти може да се наблюдава също и повръщане. При възникване на такава реакция, тези пациенти трябва да бъдат съветвани след това устата да се изплакне добре.

Употреба на пегинтерферон като дългосрочна поддържаща монотерапия (неодобрена употреба)

При едно рандомизирано, контролирано изпитване в САЩ (HALT-C) при неповлияващи се пациенти с HCV с различна степен на фиброза, при които в продължение на 3,5 години е изследвано самостоятелно лечение с Pegasys 90 микрограма седмично, не е наблюдавано значимо намаление на скоростта на прогресия на фиброзата или свързаните клинични събития.

Помощно вещество

Pegasys съдържа бензилов алкохол. Не трябва да се прилага на недоносени бебета или новородени. Може да предизвика токсични реакции и анафилактикоидни реакции при кърмачета и деца до 3-годишна възраст.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Приложението на 180 микрограма Pegasys веднъж седмично на здрави мъже в продължение на 4 седмици не е оказало ефект върху фармакокинетичните профили на мефенитоин, дапсон, дебризоквин и толбутамид, което показва, че Pegasys няма ефект върху метаболитната активност *in vivo* на изоензимите на цитохром P450 3A4, 2C9, 2C19 и 2D6.

При същото проучване е наблюдавано 25% повишение на AUC на теофилина (маркер на активността на цитохром P450 1A2), което показва, че Pegasys е инхибитор на активността на цитохром P450 1A2. При пациенти, приемащи теофилин едновременно с Pegasys, трябва да се проследяват серумните концентрации на теофилин и дозата му да се коригира съответно. Максимално взаимодействие между теофилин и Pegasys може да се очаква след повече от 4 седмици на лечение с Pegasys.

Пациенти, инфектирани само с HCV и пациенти, инфектирани само с HBV

При едно фармакокинетично проучване при 24 пациенти с HCV, получаващи едновременно поддържаща терапия с метадон (медиана на дозата 95 mg; граници 30 mg до 150 mg), лечението с Pegasys 180 микрограма s.c. веднъж седмично в продължение на 4 седмици е било свързано със средни нива на метадон, които са били с 10% до 15% по-високи от изходните. Клиничното значение на тези данни не е известно; въпреки това, пациентите трябва да бъдат мониторираны за признаци и симптоми на метадонова токсичност. Трябва да се има предвид рискът от удължаване на QT-интервала особено при пациенти, лекувани с високи дози метадон.

Поради инхибиторното действие върху инозинмонофосфат дехидрогеназата, рибавирин може да повлияе метаболизма на азатиоприн, което може да доведе до кумулиране на 6-метилтиоинозин монофосфат (6-MTHMP). Това е свързано с миелотоксичност при пациентите, лекувани с азатиоприн. Необходимо е да се избягва употребата на пегинтерферон алфа-2а и рибавирин едновременно с азатиоприн. В отделни случаи, когато ползата от едновременното приложение на рибавирин с азатиоприн оправдава потенциалния риск, се препоръчва внимателно наблюдение на хематологичните показатели по време на едновременна употреба с азатиоприн, за да се идентифицират признаците на миелотоксичност, като тогава лечението с тези лекарствени продукти трябва да се спре (вж. точка 4.4).

Резултатите от фармакокинетичната част на пилотните проучвания фаза III не показват фармакокинетично взаимодействие на ламивудин с Pegasys при пациенти с HBV или между Pegasys и рибавирин при пациенти с HCV.

Клинично изпитване, изследващо комбинацията на телбивудин 600 mg дневно с пегилиран интерферон алфа-2а, 180 микрограма, прилаган веднъж седмично подкожно за лечение на HBV, показва, че комбинацията е свързана с повишен риск от развитие на периферна невропатия. Механизмът, по който възникват тези събития, не е известен; следователно,

комбинираното лечение с телбивудин и други интерферони (пегилирани или стандартни) също може да доведе до по-висок риск. Освен това, ползата от комбинацията на телбивудин с интерферон алфа (пегилиран или стандартен) засега не е установена. Поради това комбинирането на Pegasys с телбивудин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Пациенти, коинфектирани с HIV-HCV

Не са наблюдавани видими данни за лекарствени взаимодействия при 47 пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, завършили 12-седмично фармакокинетично проучване с цел изследване на ефекта на рибавирин върху интрацелуларното фосфорилиране на някои нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ламивудин и зидовудин или ставудин). Поради голямата вариабилност обаче доверителните интервали са били доста големи. Плазмената експозиция на рибавирин изглежда не се повлиява при едновременното приложение на нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ).

Едновременното приложение на рибавирин и диданозин не се препоръчва. Експозицията на диданозин или неговия активен метаболит (дидеоксиаденозин 5'-трифосфат) се увеличава *in vitro*, когато диданозин се прилага едновременно с рибавирин. Има съобщения за фатална чернодробна недостатъчност, както и периферна невропатия, панкреатит и симптоматична хиперлактатемия/лактацидоза при приложение на рибавирин.

Съобщава се за екзацербация на анемия, дължаща се на рибавирин, когато зидовудин е част от схема на лечение на HIV, въпреки че точният механизъм все още не е изяснен. Едновременното прилагане на рибавирин и зидовудин не се препоръчва поради повишен риск от анемия (вж. точка 4.4). Ако това вече е факт, трябва да се обмисли замяна на зидовудин в комбинираната антиретровирусна терапия. Това е особено важно при пациенти с анамнеза за анемия, предизвикана от зидовудин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на пегинтерферон алфа-2а при бременни жени. Проучванията при животни с интерферон алфа-2а показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3) и потенциалният риск при хора не е известен. Pegasys трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза от лечението оправдава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали пегинтерферон алфа-2а/метаболитите се екскретират в кърмата. Поради възможността от нежелани лекарствени реакции при кърмачетата, кърменето трябва да се преустанови преди да се започне лечение.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на пегинтерферон алфа-2а върху фертилитета при жени. Наблюдавано е удължаване на менструалния цикъл с пегинтерферон алфа-2а при женски маймуни (вж. точка 5.3).

Приложение с рибавирин

Доказани са значителни тератогенни и/или ембриоцидни ефекти във всички животински видове, третирани с рибавирин. Лечението с рибавирин е противопоказано при бременни жени. Трябва да се внимава изключително много, за да се избегне бременност при пациентки жени или при партньорки на пациенти мъже, лекувани с Pegasys в комбинация с рибавирин. Пациентките жени с детороден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 4 месеца след приключването му. Пациентите мъже или техните

партньорки трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 7 месеца след приключването му. Моля, направете справка с КХП на рибавирин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Pegasys повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които развият замаяване, объркване, сънливост или умора, трябва да бъдат предупредени да избягват шофирането или работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Хроничен хепатит С

Честотата и тежестта на най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции с Pegasys са подобни на тези, съобщени с интерферон алфа-2а (вж. Таблица 9). Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции с Pegasys 180 микрограма са предимно леко до умерено изразени по тежест и са овладявани без необходимост от промяна на дозата или преустановяване на лечението.

Хроничен хепатит В

При клинични изпитвания с 48 седмици на лечение и 24 седмици период на проследяване, профилът на безопасност на Pegasys при пациенти с хроничен хепатит В е бил подобен на този, наблюдаван при пациенти с хроничен хепатит С. С изключение на пирексията, честотата на повечето от съобщените нежелани реакции е била забележимо по-малка при пациенти с хроничен хепатит В, лекувани с монотерапия с Pegasys, в сравнение с пациентите с HCV, лекувани с монотерапия с Pegasys (вж. Таблица 9). Нежелани събития са получили 88% от пациентите, лекувани с Pegasys, в сравнение с 53% от пациентите, лекувани с ламивудин в сравнителната група, като 6% от пациентите, лекувани с Pegasys и 4% от лекуваните с ламивудин са получили сериозни нежелани събития по време на клиничните изпитвания. Нежеланите събития или лабораторните отклонения са довели до оттегляне от лечението с Pegasys на 5% от пациентите, докато под 1% от пациентите са отпаднали от лечението с ламивудин поради такива причини. Процентът на пациенти с цироза, които са отпаднали от лечението, е бил подобен на този от общата популация във всяка група на лечение.

Хроничен хепатит С при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение

Като цяло, профилът на безопасност на Pegasys в комбинация с рибавирин при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение, е подобен на този на нелекуваните дотогава пациенти. При едно клинично изпитване при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение с пегилиран интерферон алфа-2b/рибавирин, с експозиция на пациентите или на 48, или на 72 седмици на лечение, честотата на оттегляне от лечение с Pegasys и лечение с рибавирин поради нежелани събития или лабораторни отклонения е била съответно 6% и 7% в рамената, лекувани 48 седмици, и 12% и 13%, съответно, в рамената, лекувани 72 седмици. Подобни са били резултатите и при пациенти с цироза или преход към цироза, като честотата на оттегляне от лечението с Pegasys и лечението с рибавирин е била по-висока в рамената, лекувани 72 седмици (13% и 15%) в сравнение с рамената, лекувани 48 седмици (6% и 6%). Пациентите, които са се оттеглили от предшестващата терапия с пегилиран интерферон алфа-2b/рибавирин поради хематологични токсични ефекти, не са били включени в това проучване.

При друго клинично изпитване неповлияващите се пациенти с напреднала фиброза или цироза (скор по Ishak от 3 до 6) и нисък изходен брой тромбоцити до 50 000/mm³ са били лекувани 48 седмици. Хематологичните лабораторни отклонения, наблюдавани през първите 20 седмици от проучването, включват анемия (26% от пациентите са получили ниво на хемоглобина <10 g/dl),

неутропения (30% са имали абсолютен брой неутрофили $< 750/\text{mm}^3$) и тромбоцитопения (13% са имали брой на тромбоцитите $< 50\,000/\text{mm}^3$) (вж. точка 4.4).

Хроничен хепатит С и коинфекция с HIV

При пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, профилът на клиничните нежелани реакции, съобщени за Pegasys, приложен самостоятелно или в комбинация с рибавирин, е бил подобен на този, наблюдаван при пациентите, инфектирани само с HCV. При $\geq 1\%$ до $\leq 2\%$ от пациентите с HIV-HCV, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин, се съобщават и други нежелани лекарствени реакции: хиперлактацидемия/лактацидоза, грип, пневмония, емоционална лабилност, апатия, шум в ушите, фаринголарингеална болка, хейлит, придобита липодистрофия и хроматурия. Лечението с Pegasys е било свързано с намаление на абсолютния брой на CD4+ клетки през първите 4 седмици без намаление на процента на CD4+ клетките. Намалението на броя на CD4+ клетките е било обратимо след намаление на дозата или преустановяване на терапията. Приложението на Pegasys не е имало забележимо отрицателно влияние върху контрола на HIV вирусемията по време на терапията или в периода на проследяване. Данните относно пациентите с коинфекция с брой на CD4+ клетките $< 200/\mu\text{l}$ са ограничени.

Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 9 са обобщени нежеланите реакции, които се съобщават при монотерапия с Pegasys при пациенти с хроничен хепатит В или хроничен хепатит С и с Pegasys в комбинация с рибавирин при пациенти с хроничен хепатит С. Нежеланите реакции, съобщени при клинични изпитвания, са групирани според честотата, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$). За спонтанни съобщения на нежелани реакции от постмаркетинговия опит, честотата не е известна (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 9: Нежелани реакции, съобщени при монотерапия с Pegasys при пациенти с HBV или HCV или в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV при клинични изпитвания и постмаркетингова употреба

| Система на организма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|---|-------------|---|---------------------------|----------------------------------|-------------------|--|
| Инфекции и инфестации | | Бронхит, инфекция на горните дихателни пътища, орална кандидоза, херпес симплекс, микотични, вирусни и бактериални инфекции | Пневмония, кожна инфекция | Ендокардит, отит на външното ухо | | Сепсис |
| Неоплазми - доброкачествени и злокачествени | | | Чернодробна неоплазма | | | |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | Тромбоцитопения, анемия, лимфаденопатия | | Панцитопения | Апластична анемия | Чиста аплазия на червените кръвни клетки |

| Система на организма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|--------------------------------------|---|---|----------------------------|---|---|---|
| Нарушения на имунната система | | | Саркоидоза, тиреоидит | Анафилаксия, системен лупус еритематодес, ревматоиден артрит | Идиопатична или тромботична тромбоцитопенична пурпура | Отхвърляне на чернодробна и бъбречна присадка. Болест на Vogt-Koyanagi-Harada |
| Нарушения на ендокринната система | | Хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм | Диабет | Диабетна кетоацидоза | | |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Анорексия | | Дехидратация | | | |
| Психични нарушения | Депресия*, тревожност, безсъние* | Агресия, промени в настроението, емоционални нарушения, нервност, понижено либидо | Суицидни идеи, халюцинации | Самоубийство, психотични нарушения | | Мания, биполярни разстройства, намерение за убийство |
| Нарушения на нервната система | Главоболие, замаяване*, нарушена концентрация | Синкоп, мигрена, влошаване на паметта, слабост, хипоестезия, хиперестезия, парестезия, тремор, нарушение на вкуса, кошмари, сънливост | Периферна невропатия | Кома, гърчове, лицева парализа | | Мозъчна исхемия |
| Нарушения на очите | | Замъглено зрение, болка в очите, възпаление на очите, ксерофталмия | Кървоизлив в ретината | Невропатия на зрителния нерв, оток на папилата, съдово нарушение на ретината, ретинопатия, язва на роговицата | Загуба на зрение, | Серозно отлепване на ретината |
| Нарушения на ухото и лабиринта | | Вертиго, болка в ушите | Загуба на слуха | | | |

| Система на организма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|--|---------------------------------------|--|-----------------------------------|--|---|----------------------|
| Сърдечни нарушения | | Тахикардия, периферен оток, сърцебиене | | Миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия, стенокардия, аритмия, предсърдно мъждене, перикардит, надкамерна тахикардия | | |
| Съдови нарушения | | Зачервяване на кожата | Хипертония | Мозъчен кръвоизлив, васкулит | | Периферна исхемия |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Диспнея, кашлица | Диспнея при усилие, епистаксис, назофарингит, конгестия на синусите, назална конгестия, ринит, болки в гърлото | Хрипове | Интерстициален пневмонит, включително с летален изход, белодробен емболизъм | | |
| Стомашно-чревни нарушения | Диария*, гадене*, коремна болка* | Повръщане, диспепсия, дисфагия, разязвявания в устата, кървене от венците, глосит, стоматит, метеоризъм, сухота в устата | Кървене от стомашно-чревния тракт | Пептична язва, панкреатит | | Исхемичен колит |
| Хепатобилиарни нарушения | | | Чернодробна дисфункция | Чернодробна недостатъчност, холангит, мастна чернодробна дегенерация | | |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Алопеция, дерматит, сърбеж, суха кожа | Псориазис, уртикария, екзема, обрив, засилено изпотяване, нарушение на кожата, реакция на фоточувствителност, нощно изпотяване | | | Синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, ангиоедем, еритема мултиформе | |

| Система на организма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|---|---|--|---------|---------------------------|-------------|----------------------|
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Миалгия, артралгия | Болка в гърба, артрит, мускулна слабост, костна болка, болка в шията, мускулно-скелетна болка, мускулни спазми | | Миозит | | Рабдомиолиза |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | | | Бъбречна недостатъчност | | |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | | Импотентност | | | | |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Пирексия, ригор*, болка*, астения, умора, реакция на мястото на инжектиране*, раздразнителност* | Болка в гърдите, грипоподобно заболяване, неразположение, летаргия, горещи вълни, жажда | | | | |
| Изследвания | | Понижение на теллото | | | | |
| Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции | | | | Предозиране на веществото | | |

*Тези нежелани реакции са били чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) при пациенти с хроничен хепатит В, лекувани с монотерапия с Pegasys

Описание на избрани нежелани реакции

Лабораторни стойности

Лечението с Pegasys е свързано с абнормни стойности на лабораторните показатели: повишение на ALT, повишение на билирубина, електролитни нарушения (хипокалиемия, хипокалциемия, хипофосфатемия), хипергликемия, хипогликемия и повишаване на нивата на триглицеридите (вж. точка 4.4). При до 2% от пациентите, лекувани с монотерапия с Pegasys и с комбинирана терапия с рибавирин, е наблюдавано повишение на нивата на ALT, което е довело до коригиране на дозата или преустановяване на лечението.

Лечението с Pegasys е свързано с понижаване на стойностите на хематологичните показатели (левкопения, неутропения, лимфопения, тромбоцитопения и хемоглобин), които обикновено се подобряват след коригиране на дозата и се връщат към нивата преди лечението от 4 до 8 седмици след преустановяване на терапията (вж. точки 4.2 и 4.4).

Умерена (АБН: $0,749-0,5 \times 10^9/l$) и тежка (АБН: $< 0,5 \times 10^9/l$) неутропения е наблюдавана съответно при 24% (216/887) и 5% (41/887) от пациентите, получавали Pegasys 180 микрограма и рибавирин 1000/1200 милиграма в продължение на 48 седмици.

Анти-интерферон антитела

1-5% от пациентите, лекувани с Pegasys, са развили неутрализиращи анти-интерферон антитела. Както при другите интерферони, по-висока честота на неутрализиращи антитела е наблюдавана при хроничен хепатит В. И при двете заболявания обаче това не е корелирало с липса на терапевтичен отговор.

Тиреоидна функция

Лечението с Pegasys е свързано с клинично значими промени в стойностите на лабораторните показатели на тиреоидната функция, които са наложили клинична намеса (вж. точка 4.4). Честотата (4,9%), наблюдавана при пациенти, получаващи Pegasys/рибавирин (NV15801), е подобна на тази, наблюдавана при другите интерферони.

Лабораторни стойности при пациенти, коинфектирани с HIV-HCV

Въпреки че признаци на хематологична токсичност от неутропения, тромбоцитопения и анемия са наблюдавани по-често при пациенти с HIV-HCV, при повечето от тях овладяването им е било възможно чрез промяна на дозата и приложение на растежни фактори, като нечесто се е налагало преждевременно преустановяване на лечението. Намаляване на АБН под 500 клетки/mm³ е наблюдавано съответно при 13% и 11% от пациентите, получавали монотерапия с Pegasys и комбинирано лечение. Намаление на тромбоцитите под 50 000/mm³ е наблюдавано съответно при 10% и 8% от пациентите, получавали монотерапия с Pegasys и комбинирано лечение. Анемия (хемоглобин < 10 g/dl) се съобщава съответно при 7% и 14% от пациентите, получавали монотерапия с Pegasys или комбинирано лечение.

Педиатрична популация

Хроничен хепатит С

При едно клинично изпитване при 114 педиатрични пациенти (на възраст от 5 до 17 години), лекувани с Pegasys самостоятелно или в комбинация с рибавирин (вж. точка 5.1), промяна на дозата е била необходима при приблизително една трета от пациентите, най-често поради неутропения и анемия. По принцип, профилът на безопасност, наблюдаван при педиатрични пациенти, е подобен на този при възрастни. При педиатричното проучване, най-често срещаните нежелани реакции при пациенти, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин в продължение на до 48 седмици, са грипоподобно заболяване (91%), главоболие (64%), стомашно-чревно нарушение (56%) и реакция на мястото на инжектиране (45%). Пълен списък на нежеланите реакции, съобщени при тази група на лечение (n=55), е даден в Таблица 10. Седем пациенти, получавали комбинирано лечение с Pegasys и рибавирин в продължение на 48 седмици, са прекъснали лечението поради причини, свързани с безопасността (депресия, отклонения при психиатрична експертиза, преходна слепота, ексудати в ретината, хипергликемия, захарен диабет тип 1 и анемия). Повечето от нежеланите реакции, съобщени в проучването, са леки или умерени по тежест. Тежки нежелани реакции са съобщени при 2-ма пациенти в групата на комбинирана терапия с Pegasys плюс рибавирин (хипергликемия и холецистектомия).

Таблица 10: Нежелани реакции, които са докладвани при педиатрични пациенти с HCV и с назначена терапия с Pegasys и рибавирин в проучване NV17424

| Органна система | Много чести | Чести |
|---|---|---|
| Инфекции и инфестации | | Инфекциозна мононуклеоза, стрептококов фарингит, грип, вирусен гастроентерит, кандидоза, гастроентерит, зъбен абсцес, хордеолум, инфекция на пикочните пътища, назофарингит |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | Анемия |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Намален апетит | Хипергликемия, захарен диабет тип 1 |
| Психични нарушения | Безсъние | Депресия, тревожност, халюцинации, абнормно поведение, агресия, гняв, разстройство с дефицит на вниманието/хиперактивност |
| Нарушения на нервната система | Главоболие | Замайване, нарушение на вниманието, мигрена |
| Нарушения на очите | | Преходна слепота, ексудати в ретината, зрителни нарушения, дразнене в окото, болки в очите, сърбеж в окото |
| Нарушения на ухото и лабиринта | | Болка в ухото |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | Диспнея, епистаксис |
| Стомашно-чревни нарушения | Стомашно-чревно нарушение | Болка в горната част на корема, стоматит, гадене, афтозен стоматит, нарушение на устата |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Обрив, сърбеж, алоpecia | Подуване на лицето, лекарствен обрив |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Мускулно-скелетна болка | Болка в гърба, болки в крайниците |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | Дизурия, инконтиненция, нарушение на пикочните пътища |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | | Вагинално течение |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Грипоподобно заболяване, реакция на мястото на инжектиране, раздразнителност, умора | Пирексия, хематом на мястото на приложение, болка |
| Изследвания | | Отклонения при психиатрична експертиза |
| Хирургически и медицински интервенции | | Екстракция на зъб, холецистектомия |
| Социални предпоставки | | Проблеми в обучението |

Наблюдавано е потискане на растежа при педиатрични пациенти (вж. точка 4.4). При педиатрични пациенти, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys плюс рибавирин е наблюдавано изоставане в теглото и ръста след 48 седмици на лечение, в сравнение с изходното ниво. Персентилите за тегло за възрастта и ръст за възрастта в сравнение с популацията, приета за норма, намаляват в хода на лечението. В края на 2 годишното проследяване след терапията, повечето от пациентите са се върнали към персентилите за тегло и ръст на изходната нормативна крива на растежа (средният персентил за тегло е 64% на изходно ниво и 60% на втората година след лечението; средният персентил за ръст е 54% на изходно ниво и 56% на втората година след лечението). В края на лечението, 43% от пациентите са имали намаление

на персентила за тегло от 15 или повече персентила, а 25% са имали намаление на персентила за ръст от 15 или повече персентила, в сравнение с нормативните криви на растежа. На втората година след лечението, 16% от пациентите остават с 15 или повече персентила под изходната крива на теглото, а 11% остават с 15 или повече персентила под изходната крива на ръста.

Лабораторни стойности

Намалението на хемоглобина, неутрофилите и тромбоцитите може да наложи намаление на дозата или трайно преустановяване на лечението (вж. Таблица 3 и Таблица 7). Повечето лабораторни отклонения, отбелязани по време на клиничното изпитване, са се върнали до изходните нива малко след преустановяване на лечението.

4.9 Предозирание

Има съобщения за предозирание, включващо 2 инжекции в последователни дни (вместо през една седмица), до ежедневно инжектиране в продължение на 1 седмица (т.е. 1260 микрограма седмично). При нито един от тези пациенти не са отбелязани необичайни, тежки или ограничаващи лечението събития. При клинични изпитвания са прилагани седмични дози до 540 и 630 микрограма съответно при пациенти с бъбречно-клетъчен карцином и хронична миелогенна левкемия. Доза-ограничаващите токсични реакции са били умора, повишени чернодробни ензими, неутропения и тромбоцитопения, които съответстват на лечението с интерферон.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, интерферони, АТС код: L03AB11

Механизъм на действие

Пегилираният интерферон алфа-2а (Pegasys) се образува при конюгирането на PEG реагент (бис-монометокси полиетилен гликол) с интерферон алфа-2а. Pegasys притежава антивирусна и антипролиферативна активност *in vitro*, която е характерна за интерферон алфа-2а.

Интерферон алфа-2а е конюгиран с бис-[монометокси полиетилен гликол] до заместване на един мол полимер/мол протеин. Средната молекулна маса е приблизително 60 000, от които протеиновата част представлява приблизително 20 000.

Фармакодинамични ефекти

След лечение с Pegasys 180 микрограма нивата на HCV РНК намаляват двуфазно при отговарящи пациенти с хепатит С. Първата фаза на намалението започва 24 до 36 часа след първата доза Pegasys и е последвана от втората фаза на намалението, която продължава през следващите 4 до 16 седмици при пациенти, които са достигнали траен вирусологичен отговор. Рибавирин не е показал значителен ефект върху началната вирусна кинетика през първите 4 до 6 седмици при пациенти, лекувани с комбинацията рибавирин и пегилиран интерферон алфа-2а или интерферон алфа.

Клинична ефикасност и безопасност

Хроничен хепатит В

При всички клинични изпитвания са набирани пациенти с хроничен хепатит В с активна вирусна репликация, измерена чрез HBV ДНК, повишени нива на ALT и резултати от чернодробна биопсия, отговарящи на хроничен хепатит. В проучване WV16240 са набирани

пациенти, положителни за HBeAg, а в проучване WV16241 – пациенти, отрицателни за HBeAg и положителни за анти-HBe. И в двете проучвания продължителността на лечението е 48 седмици, с 24-седмичен период на проследяване без лечение. При двете проучвания е сравнявано лечение с Pegasys плюс плацебо срещу Pegasys плюс ламивудин срещу монотерапия с ламивудин. В тези клинични изпитвания не са били включвани пациенти, инфектирани едновременно с HBV-HIV.

Степента на повлияване в края на периода на проследяване при двете проучвания е представена в Таблица 11. При проучване WV16240 първичните крайни точки за ефикасност са HBeAg сероконверсия и HBV ДНК под 10^5 копия/ml. При проучване WV16241 първичните крайни точки за ефикасност са нормализиране на ALT и HBV ДНК под 2×10^4 копия/ml. HBV ДНК е била измервана чрез COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR тест (граница на откриване 200 копия/ml).

Общо 283/1351 (21%) от пациентите са имали напреднала фиброза или цироза, 85/1351 (6%) са имали цироза. Не е открита разлика в степента на повлияване между тези пациенти и пациентите без напреднала фиброза или цироза.

Таблица 11: Серологичен, вирусологичен и биохимичен отговор при хроничен хепатит В

| Показател за отговор | HBeAg положителни Проучване WV16240 | | | HBeAg отрицателни/анти-HBe положителни Проучване WV16241 | | |
|----------------------|--|--|----------------------------------|--|--|----------------------------------|
| | Pegasys 180 µg и плацебо (N = 271) | Pegasys 180 µg и Ламивудин 100 mg (N = 271) | Ламивудин 100 mg (N = 272) | Pegasys 180 µg и плацебо (N = 177) | Pegasys 180 µg и Ламивудин 100 mg (N = 179) | Ламивудин 100 mg (N = 181) |
| HBeAg сероконверсия | 32% [#] | 27% | 19% | N/A | N/A | N/A |
| HBV ДНК отговор* | 32% [#] | 34% | 22% | 43% [#] | 44% | 29% |
| Нормализиране на ALT | 41% [#] | 39% | 28% | 59% [#] | 60% | 44% |
| HBsAg сероконверсия | 3% [#] | 3% | 0% | 3% | 2% | 0% |

* За HBeAg-положителни пациенти: HBV ДНК < 10^5 копия/ml

За HBeAg-отрицателни/анти-HBe-положителни пациенти: HBV ДНК < 2×10^4 копия/ml

[#] p-стойност (в сравнение с ламивудин) $\leq 0,01$ (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel)

Хистологичният отговор е подобен в трите групи на лечение във всяко проучване; при пациентите, които са показали траен вирусологичен отговор 24 седмици след края на лечението обаче, и вероятността за хистологично подобрение е била значително по-голяма.

Всички пациенти, завършили клиничните изпитвания фаза III, са отговаряли на критериите за включване в продължително последващо проучване (WV16866). При пациентите от проучване WV16240, получавали монотерапия с Pegasys и включени в продължителното последващо проучване, честотата на продължителна HBeAg сероконверсия 12 месеца след края на лечението е била 48% (73/153). При пациентите, получавали монотерапия с Pegasys в проучване WV16241, степента на отговор на HBV ДНК и нормализирането на ALT 12 месеца след края на лечението е била съответно 42% (41/97) и 59% (58/99).

Хроничен хепатит С

Предвидимост на отговора

Моля, направете справка с точка 4.2, в Таблица 2.

Доза-отговор при монотерапия

При директно сравняване с дозата от 90 микрограма, дозата от 180 микрограма е свързана с подобър траен вирусологичен отговор при пациентите с цирроза, но при едно проучване при нециротични пациенти подобни резултати са били получени с дози от 135 микрограма и 180 микрограма.

Потвърдителни клинични изпитвания при нелекувани преди това възрастни пациенти

Във всички клинични изпитвания са набирани нелекувани с интерферон пациенти с хроничен хепатит С, потвърден от измерими нива на серумна HCV РНК, повишени нива на ALT (с изключение на проучване NR16071) и чернодробна биопсия, съответстваща на хроничен хепатит. В проучване NV15495 специално са набирани пациенти с хистологично доказана цирроза (около 80%) или преход към цирроза (около 20%). Само пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, са включвани в проучване NR15961 (вж. Таблица 20). Тези пациенти са имали стабилно HIV заболяване и средният брой на CD4 Т-клетки е бил около 500 клетки/ μ l.

За схемите на лечение, продължителността на терапията и изхода от проучването при пациенти с моноинфекция с HCV и пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, вижте съответно Таблицы 12, 13, 14 и Таблица 20. Вирусологичният отговор е определен като неоткриваеми нива на HCV РНК при измерване с COBAS AMPLICOR™ HCV тест, версия 2,0 (граница на откриване 100 копия/ml, еквивалентни на 50 IU/ml) и траен вирусологичен отговор, изразяващ се с една отрицателна проба приблизително 6 месеца след края на лечението.

Таблица 12: Вирусологичен отговор при пациенти с HCV

| | Монотерапия с Pegasys | | | | Комбинирана терапия с Pegasys | | |
|-----------------------------|--|---|---|--|---|---|---|
| | нециротични и циротични пациенти | | циротични пациенти | | нециротични и циротични пациенти | | |
| | Проучване NV15496 + NV15497 + NV15801 | | Проучване NV15495 | | Проучване NV15942 | Проучване NV15801 | |
| | Pegasys 180 μ g (N=701) 48 седмици | Интерферон алфа-2а 6MIU/3MIU и 3 MIU (N = 478) 48 седмици | Pegasys 180 μ g (N = 87) 48 седмици | Интерферон алфа-2а 3 MIU (N = 88) 48 седмици | Pegasys 180 μ g и Рибавирин 1000/1200 mg (N = 436) 48 седмици | Pegasys 180 μ g и Рибавирин 1000/1200 mg (N = 453) 48 седмици | Интерферон алфа-2b и Рибавирин 3 MIU и 1000/1200 mg (N = 444) 48 седмици |
| Отговор в края на лечението | 55-69% | 22%-28% | 44% | 14% | 68% | 69% | 52% |
| Общ траен отговор | 28-39% | 11%-19% | 30%* | 8%* | 63% | 54%** | 45%** |

* 95% CI за разликата: 11% до 33%

** 95% CI за разликата: 3% до 16%

p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,001

p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,003

Вирусологичните отговори на HCV моноинфектирани пациенти, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин, по отношение на генотипа и вирусното натоварване преди лечението и по отношение на генотипа, вирусното натоварване преди лечението и бързия вирусологичен отговор на 4-та седмица, са обобщени съответно в Таблица 13 и Таблица 14. Резултатите от проучване NV15942 дават основание да се препоръча схемата на лечение,

основана на генотипа, изходното вирусно натоварване и вирусологичния отговор на 4-та седмица (вж. Таблици 1, 13 и 14).

Разликата между схемите на лечение обикновено не се повлиява от наличие/липса на цироза; поради това препоръките за лечение при генотип 1, 2 или 3 не зависят от тази изходна характеристика.

Таблица 13: Траен вирусологичен отговор, основаващ се на генотипа и вирусното натоварване преди лечението, след комбинирана терапия с Pegasis и рибавирин при пациенти с HCV

| | Проучване NV15942 | | | | Проучване NV15801 | |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| | Pegasis 180 µg | Pegasis 180 µg | Pegasis 180 µg | Pegasis 180 µg | Pegasis 180 µg | Интерферон алфа-2b/ 3 MIU |
| | и Рибавирин 800 mg | и Рибавирин 1000/1200 mg | и Рибавирин 800 mg | и Рибавирин 1000/1200 mg | и Рибавирин 1000/1200 mg | и Рибавирин 1000/1200 mg |
| | 24 седмици | 24 седмици | 48 седмици | 48 седмици | 48 седмици | 48 седмици |
| Генотип 1 | 29% | 42% (49/118)* | 41% (102/250)* | 52% | 45% (134/298) | 36% (103/285) |
| Ниско вирусно натоварване | (29/101) 41% (21/51) | 52% (37/71) | 55% (33/60) | (142/271)* 65% (55/85) | 53% (61/115) | 44% (41/94) |
| Високо вирусно натоварване | 16% (8/50) | 26% (12/47) | 36% (69/190) | 47% (87/186) | 40% (73/182) | 33% (62/189) |
| Генотип 2/3 | 84% (81/96) | 81% (117/144) | 79% (78/99) | 80% (123/153) | 71% (100/140) | 61% (88/145) |
| Ниско вирусно натоварване | 85% (29/34) | 83% (39/47) | 88% (29/33) | 77% (37/48) | 76% (28/37) | 65% (34/52) |
| Високо вирусно натоварване | 84% (52/62) | 80% (78/97) | 74% (49/66) | 82% (86/105) | 70% (72/103) | 58% (54/93) |
| Генотип 4 | (0/5) | (8/12) | (5/8) | (9/11) | (10/13) | (5/11) |

Ниско вирусно натоварване = $\leq 800\,000$ IU/ml; Високо вирусно натоварване = $> 800\,000$ IU/ml

* Pegasis 180 µg и рибавирин 1000/1200 mg, 48 седмици срещу Pegasis 180 µg и рибавирин 800 mg, 48 седмици:
Odds ratio (95% доверителен интервал) = 1,52 (1,07 до 2,17) р-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,020

* Pegasis 180 µg и рибавирин 1000/1200 mg, 48 седмици срещу Pegasis 180 µg и рибавирин 1000/1200 mg, 24 седмици: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 2,12 (1,30 до 3,46) р-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,002.

Възможността за намаление на продължителността на лечението на 24 седмици при пациенти с генотип 1 и 4 е изследвана на базата на траен бърз вирусологичен отговор, наблюдаван при пациенти с бърз вирусологичен отговор на 4-та седмица при проучвания NV15942 и ML17131 (вж. Таблица 14).

Таблица 14: Траен вирусологичен отговор, основаващ се на бързия вирусологичен отговор на 4-та седмица при генотип 1 и 4 след комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти с HCV

| | Проучване NV15942 | | Проучване ML17131 |
|----------------------------|---|---|---|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 24 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 24 седмици |
| Генотип 1 БВО | 90% (28/31) | 92% (47/51) | 77% (59/77) |
| Ниско вирусно натоварване | 93% (25/27) | 96% (26/27) | 80% (52/65) |
| Високо вирусно натоварване | 75% (3/4) | 88% (21/24) | 58% (7/12) |
| Генотип 1 не-БВО | 24% (21/87) | 43% (95/220) | - |
| Ниско вирусно натоварване | 27% (12/44) | 50% (31/62) | - |
| Високо вирусно натоварване | 21% (9/43) | 41% (64/158) | - |
| Генотип 4 БВО | (5/6) | (5/5) | 92% (22/24) |
| Генотип 4 не-БВО | (3/6) | (4/6) | - |

Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml; Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml

БВО = бърз вирусологичен отговор (HCV РНК не се открива) на 4-та седмица и HCV РНК не се открива на 24-та седмица

Макар и ограничени, данните показват, че намаляване на лечението на 24 седмици би могло да се свърже с повишен риск от рецидив (вж. Таблица 15).

Таблица 15: Рецидив на вирусологичен отговор в края на лечението при популация с бърз вирусологичен отговор

| | Проучване NV15942 | | Проучване NV15801 |
|----------------------------|---|---|---|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 24 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици |
| Генотип 1 БВО | 6,7% (2/30) | 4,3% (2/47) | 0% (0/24) |
| Ниско вирусно натоварване | 3,8% (1/26) | 0% (0/25) | 0% (0/17) |
| Високо вирусно натоварване | 25% (1/4) | 9,1% (2/22) | 0% (0/7) |
| Генотип 4 БВО | (0/5) | (0/5) | 0% (0/4) |

Възможността за намаляване на продължителността на лечение до 16 седмици при пациенти с генотип 2 или 3 е изпитвана въз основа на траен вирусологичен отговор, наблюдаван при пациенти с бърз вирусологичен отговор на седмица 4 в проучване NV17317 (вж. Таблица 16).

В проучване NV17317 при пациенти, инфектирани с вирусен генотип 2 или 3, всички пациенти са получавали Pegasys 180 mcg s.c. веднъж седмично и рибавирин в доза 800 mg и са рандомизирани за лечение 16 или 24 седмици. Лечението с обща продължителност 16 седмици е довело до по-нисък траен вирусологичен отговор (65%) в сравнение с лечението от 24 седмици (76%) ($p < 0,0001$).

Трайният вирусен отговор, постигнат с 16 седмици на лечение и с 24 седмици на лечение, е изследван и чрез ретроспективен анализ на подгрупа пациенти, които са били HCV РНК отрицателни на седмица 4 и са имали НВН на изходно ниво (вж. Таблица 16).

Таблица 16: Траен вирусологичен отговор - общ и основаващ се на бърз вирусологичен отговор на 4-та седмица за генотип 2 или 3 след комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти с HCV

| Проучване NV17317 | | | | |
|----------------------------|--|--|--------------------------------|------------|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 16 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 24 седмици | Разлика в лечението [95%CI] | р-стойност |
| Генотип 2 или 3 | 65% (443/679) | 76% (478/630) | -10,6% [-15,5%; -0,06%] | P < 0,0001 |
| Генотип 2 или 3 БВО | 82% (378/461) | 90% (370/410) | -8,2% [-12,8% ; -3,7%] | P = 0,0006 |
| Ниско вирусно натоварване | 89% | 94% | -5,4% [-12% ; 0,9%] | P = 0,11 |
| Високо вирусно натоварване | 78% (147/166) | 88% (141/150) | -9,7% [-15,9% ; -3,6%] | P = 0,002 |
| | (231/295) | (229/260) | | |

Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml; Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml
БВО = бърз вирусологичен отговор (неизмерима HCV РНК) на седмица 4.

Засега не е ясно дали по-висока доза рибавирин (напр., 1000/1200 mg на ден въз основа на телесното тегло) води до по-висока честота на ТВО отколкото 800 mg на ден, когато лечението се скъси до 16 седмици.

Данните показват, че намаляването на лечението на 16 седмици е свързано с по-висок риск от рецидив (вж. Таблица 17).

Таблица 17: Рецидив на вирусологичния отговор след края на лечението при пациенти с генотип 2 или 3 с бърз вирусологичен отговор

| Проучване NV17317 | | | | |
|----------------------------|--|--|--------------------------------|------------|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 16 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 24 седмици | Разлика в лечението [95%CI] | р-стойност |
| Генотип 2 или 3 БВО | 15% (67/439) | 6% (23/386) | 9,3% [5,2% ; 13,6%] | P < 0,0001 |
| Ниско вирусно натоварване | 6% (10/155) | 1% (2/141) | 5% [0,6% ; 10,3%] | P = 0,04 |
| Високо вирусно натоварване | 20% (57/284) | 9% (21/245) | 11,5% [5,6% ; 17,4%] | P = 0,0002 |

Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml; Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml
БВО = бърз вирусологичен отговор (неизмерима HCV РНК) на седмица 4.

По-добрата ефикасност на Pegasys в сравнение с интерферон алфа-2а е доказана също и по отношение на хистологичния отговор, включително при пациенти с цироза и/или пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV.

Хроничен хепатит С при възрастни, при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение

При проучване MV17150 пациентите, които не са се повлияли от предшестващо лечение с пегилиран интерферон алфа-2b плюс рибавирин, са били рандомизирани за четири различни видове лечение:

- Pegasys 360 µg/седмично за 12 седмици, последвано от 180 µg/седмично за още 60 седмици
- Pegasys 360 µg/седмично за 12 седмици, последвано от 180 µg/седмично за още 36 седмици
- Pegasys 180 µg/седмично за 72 седмици
- Pegasys 180 µg/седмично за 48 седмици

Всички пациенти са получавали рибавирин (1000 или 1200 mg/на ден) в комбинация с Pegasys. Всички рамена, които са били лекувани, са оставени за проследяване 24 седмици без лечение.

Множественият регресионен анализ и сборен анализ на групите, оценяващи влиянието на продължителността на лечението и употребата на въвеждаща доза, категорично идентифицират продължителността на лечение от 72 седмици като основна причина за достигане на траен вирусологичен отговор. В Таблица 18 са показани разликите в трайния вирусологичен отговор (ТВО), основаващи се на продължителността на лечението, демографските данни и най-добрият получен отговор от предходни лечения.

Таблица 18: Вирусологичен отговор (ВО) на седмица 12 и траен вирусологичен отговор (ТВО) при пациенти с вирусологичен отговор на седмица 12 след лечение с комбинирана терапия Pegasys и рибавирин при пациенти, които не са се повлияли от пегинтерферон алфа-2b плюс рибавирин

| Проучване MV17150 | | | |
|--|--|---|--|
| | Pegasys 360/180 или 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 72 или 48 седмици (N = 942) Пациенти с ВО на седмица 12^a (N = 876) | Pegasys 360/180 или 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 72 седмици (N = 473) ТВО при пациенти с ВО на седмица 12^b (N = 100) | Pegasys 360/180 или 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици (N = 469) ТВО при пациенти с ВО на седмица 12^b (N = 57) |
| Общо | | | |
| Ниско вирусно натоварване | 18% (157/876) | 57% (57/100) | 35% (20/57) |
| Високо вирусно натоварване | 35% (56/159) | 63% (22/35) | 38% (8/21) |
| | 14% (97/686) | 54% (34/63) | 32% (11/34) |
| Генотип 1/4 | | | |
| Ниско вирусно натоварване | 17% (140/846) | 55% (52/94) | 35% (16/46) |
| Високо вирусно натоварване | 35% (54/154) | 63% (22/35) | 37% (7/19) |
| | 13% (84/663) | 52% (30/58) | 35% (9/26) |
| Генотип 2/3 | | | |
| Ниско вирусно натоварване | 58% (15/26) | (4/5) | (3/10) |
| Високо вирусно натоварване | (2/5) | — | (1/2) |
| | (11/19) | (3/4) | (1/7) |
| Стадий на цирроза | | | |
| Цирроза | 8% (19/239) | (6/13) | (3/6) |
| Без цирроза | 22% (137/633) | 59% (51/87) | 34% (17/50) |
| Най-добър отговор по време на предходно лечение | | | |
| ≥2log ₁₀ понижение в HCV РНК | 28% (34/121) | 68% (15/22) | (6/12) |
| <2log ₁₀ понижение в HCV РНК | 12% (39/323) | 64% (16/25) | (5/14) |
| Липсва най-добър предходен отговор | 19% (84/432) | 49% (26/53) | 29% (9/31) |

Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml, Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml.

^a При пациенти, при който е постигнато потискане на вируса (неизмерима HCV РНК, <50 IU/ml) на седмица 12, се счита, че има вирусологичен отговор на седмица 12. Пациенти, при които липсват HCV РНК резултати на седмица 12, са изключени от анализа.

^b Пациенти, при които е постигнато потискане на вируса на седмица 12, но при които липсват HCV РНК резултати в края на проследяването, се считат за неповлияли се.

В проучването HALT-C пациентите с хроничен хепатит С и напреднала фиброза или цироза, които не са се повлияли от предшестваща монотерапия с интерферон алфа или пегилиран интерферон алфа или с комбинирана терапия с рибавирин, са били лекувани с Pegasys 180 µg седмично и рибавирин 1000/1200 mg дневно. Пациентите, които са достигнали неизмерими нива на HCV РНК след 20 седмици на лечение, са останали на комбинирана терапия с Pegasys плюс рибавирин общо 48 седмици и след това са проследявани за 24 седмици след края на лечението. Вероятността от траен вирусологичен отговор варира в зависимост от предходната терапевтична схема; вижте Таблица 19.

Таблица 19: Траен вирусологичен отговор в HALT-C според предходната терапевтична схема при неповлиялата се популация

| Предходно лечение | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици |
|-------------------------------------|---|
| Интерферон | 27% (70/255) |
| Пегилиран интерферон | 34% (13/38) |
| Интерферон плюс рибавирин | 13% (90/692) |
| Пегилиран интерферон плюс рибавирин | 11% (7/61) |

Пациенти, коинфектирани с HIV-HCV

Вирусологичните отговори на пациентите, получавали монотерапия с Pegasys и комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин, по отношение на генотипа и вирусното натоварване преди лечението при пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, са обобщени в Таблица 20 по-долу.

Таблица 20: Траен вирусологичен отговор, основаващ се на генотипа и вирусното натоварване преди лечението, след комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти, коинфектирани с HIV-HCV

| Проучване NR15961 | | | |
|----------------------------|--|---|--|
| | Интерферон алфа-2a 3 MIU и Рибавирин 800 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Плацебо 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 48 седмици |
| Всички пациенти | 12% (33/285)* | 20% (58/286)* | 40% (116/289)* |
| Генотип 1 | 7% (12/171) | 14% (24/175) | 29% (51/176) |
| Ниско вирусно натоварване | 19% (8/42) | 38% (17/45) | 61% (28/46) |
| Високо вирусно натоварване | 3% (4/129) | 5% (7/130) | 18% (23/130) |
| Генотип 2/3 | 20% (18/89) | 36% (32/90) | 62% (59/95) |
| Ниско вирусно натоварване | 27% (8/30) | 38% (9/24) | 61% (17/28) |
| Високо вирусно натоварване | 17% (10/59) | 35% (23/66) | 63% (42/67) |

Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml; Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml

* Pegasys 180 µg и рибавирин 800 mg срещу Интерферон алфа-2a 3 MIU и рибавирин 800 mg: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 5,40 (3,42 до 8,54); p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0001

* Pegasys 180 µg и рибавирин 800 mg срещу Pegasys 180 µg: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 2,89 (1,93 до 4,32); p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0001

* Интерферон алфа-2a 3 MIU и рибавирин 800 mg срещу Pegasys 180 µg: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 0,53 (0,33 до 0,85); p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0084

При едно последващо проучване (NV18209) при пациенти, коинфектирани с HCV генотип 1 и HIV, е сравнявано лечение с Pegasys 180 µg седмично с рибавирин 800 mg или 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg) дневно в продължение на 48 седмици. От изпитването не са направени изводи за ефикасността. Профилите на безопасност в двете групи рибавирин

съответстват на известния профил на безопасност на комбинираното лечение с Pegasys плюс рибавирин и не са показателни за някакви разлики, с изключение на леко увеличение на случаите с анемия в групата с високата доза рибавирин.

HCV пациенти с нормална ALT

При проучване NR16071 пациенти с HCV и нормални стойности на ALT са били рандомизирани за лечение с Pegasys 180 микрограма седмично и рибавирин 800 милиграма дневно в продължение на 24 или 48 седмици, последвано от 24-седмичен период на проследяване без лечение или 72 седмици без лечение. Броят на пациентите с траен вирусологичен отговор, съобщени от рамената в това проучване, е бил подобен на броя на пациентите в съответните рамена от проучване NV15942.

Педиатрична популация

При спонсорираното от изследователя проучване CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study (Международно изпитване на хроничен хепатит С при деца) 65 деца и юноши (6-18-годишна възраст) с хронична HCV инфекция са лекувани с Pegasys 100 µg/m² s.c. веднъж седмично и рибавирин 15 mg/kg дневно в продължение на 24 седмици (при генотип 2 и 3) или за 48 седмици (при всички други генотипове). Предварителните и ограничени данни за безопасност не показват видими отклонения от известния профил на безопасност на комбинацията при възрастни с хронична HCV инфекция, но не се съобщава за възможното повлияване на растежа, което е важно. Резултатите от ефикасността са подобни на съобщените при възрастните.

При проучването NV17424 (PEDS-C), нелекувани преди това педиатрични пациенти на възраст от 5 до 17 години (55% < 12-годишна възраст) с компенсирани хроничен хепатит С и откриваема HCV РНК, са лекувани с Pegasys 180 µg x BSA/1,73 m² веднъж седмично, със или без рибавирин 15 mg/kg/ден в продължение на 48 седмици. Всички пациенти са проследявани в продължение на 24 седмици след лечението. Общо 55 пациенти са получили първоначално комбинирано лечение с Pegasys плюс рибавирин, от които 51% са жени, 82% са от бялата раса, а 82% са инфектирани с HCV генотип 1. Резултатите за ефикасност за тези пациенти са обобщени в Таблица 21.

Таблица 21: Траен вирусологичен отговор при проучването NV17424

| | Pegasys 180 µg x BSA/1,73 m² + Рибавирин 15 mg/kg (N=55)* |
|--------------------------------|---|
| Всички HCV генотипове** | 29 (53%) |
| HCV генотип 1 | 21/45 (47%) |
| HCV генотип 2 и 3 | 8/10 (80%) |

*Резултатите показват неизмерима HCV РНК, определена с помощта на AMPLICOR HCV тест v2 като HCV РНК под 50 IU/ml след 24 седмици на лечение.

**Заплануваната продължителност на лечение е 48 седмици, независимо от генотипа

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Серумни концентрации на пегинтерферон алфа-2а се откриват при здрави лица 3 до 6 часа след еднократно подкожно инжектиране на 180 микрограма Pegasys. До 24 часа се достига около 80% от максималната серумна концентрация. Абсорбцията на Pegasys е продължителна, като максимални серумни концентрации се достигат 72 до 96 часа след приложението. Абсолютната бионаличност на Pegasys е 84 % и е подобна на тази, наблюдавана при интерферон алфа-2а.

Разпределение

Пегинтерферон алфа-2а се намира предимно в кръвния ток и екстрацелуларната течност, както се вижда от обема на разпределение в стационарно състояние (V_d) от 6 до 14 литра след интравенозно приложение при хора. Балансът на масата, тъканното разпределение и автордиоимунографичните изследвания на цялото тяло при плъхове показват, че освен високата концентрация в кръвта, пегинтерферон алфа-2а се разпределя в черния дроб, бъбреците и костния мозък.

Биотрансформация

Метаболизмът на Pegasys не е напълно изяснен; проучвания при плъхове обаче показват, че бъбреците са главният орган за екскреция на белязания материал.

Елиминиране

Системният клирънс на пегинтерферон алфа-2а при хора е около 100 пъти по-нисък от този на ендогенния интерферон алфа-2а. След интравенозно приложение, терминалният полуживот на пегинтерферон алфа-2а при здрави лица е около 60 до 80 часа в сравнение с 3 до 4 часа на стандартния интерферон. Терминалният полуживот след подкожно приложение при пациенти е по-продължителен, със средна стойност от 160 часа (84 до 353 часа). Терминалният полуживот може да отразява не само елиминационната фаза на съединението, но и удължената абсорбция на Pegasys.

Линейност/нелинейност

При прилагане веднъж седмично се наблюдава пропорционално на дозата увеличение на експозицията на Pegasys при здрави лица и при пациенти с хроничен хепатит В или С.

При пациенти с хроничен хепатит В или С, серумните концентрации на пегинтерферон алфа-2а след прилагане веднъж седмично в продължение на 6 до 8 седмици се увеличават 2 до 3 пъти в сравнение със стойностите след еднократно приложение. След 8 седмици на приложение веднъж седмично не се открива по-нататъшно увеличение. Съотношението максимални : минимални стойности след лечение в продължение на 48 седмици е около 1,5 до 2. Серумните концентрации на пегинтерферон алфа-2а се поддържат в продължение на една цяла седмица (168 часа).

Пациенти с бъбречно увреждане

Бъбречното увреждане е свързано с леко намаление на CL/F и удължен полуживот. При пациенти ($n = 3$) с CL_{crea} между 20-40 ml/мин средният CL/F е намален с 25% в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти в терминален стадий на бъбречно заболяване, подложени на хемодиализа, клирънсът намалява с 25% до 45%, а дози от 135 микрограма водят до подобна експозиция като дози от 180 микрограма при пациенти с нормална бъбречна функция (вж. точка 4.2).

Когато Pegasys ще се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

Пол

Фармакокинетиката на Pegasys след еднократно подкожно инжектиране на здрави мъже и жени е сравнима.

Педиатрична популация

При популационно фармакокинетично проучване (NR16141), 14 деца на възраст от 2 до 8 години с хроничен хепатит С (СНС) са получавали монотерапия с Pegasys в доза от: 180 μg x BSA на детето/1,73 m^2 . Фармакокинетичният модел, разработен от това проучване показва линейна зависимост на привидния клирънс на лекарството от BSA за проучваните възрастови граници. По този начин, колкото е по-малка BSA на детето, толкова е по-нисък клирънсът на лекарството и е по-висока съответната експозиция. Средната експозиция (AUC) по време на дозовия интервал е предвидено да бъде с 25% до 70% по-висока от тази, наблюдавана при възрастни, получаващи фиксирана доза от 180 μg .

Старческа възраст

При хора над 62 години след еднократно подкожно инжектиране на 180 микрограма Pegasys е наблюдавана забавена, но налична абсорбция на Pegasys в сравнение с млади здрави индивиди (t_{max} 115 часа срещу 82 часа съответно при лица над 62 години в сравнение с по-млади). AUC е малко по-висока (1663 срещу 1295 ng.h/ml), но максималните концентрации (9,1 срещу 10,3 ng/ml) са подобни при лицата над 62-годишна възраст. Въз основа на лекарствената експозиция, фармакодинамичния отговор и поносимостта, не е необходима по-ниска доза Pegasys при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на Pegasys е подобна при здрави лица и при пациенти с хепатит В или С. Наблюдавани са сравними експозиции и фармакокинетични профили при пациенти с цироза (Child-Pugh степен А) и при нециротични пациенти.

Място на приложение

Подкожното приложение на Pegasys трябва да се ограничи до инжектиране в корема и бедрото, тъй като степента на абсорбция, основаваща се на AUC, е около 20% до 30% по-висока след инжектиране в корема и бедрото. Експозицията на Pegasys е намалена при проучвания след приложение на Pegasys в ръката в сравнение с приложение в корема и бедрото.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните проучвания за токсичност, провеждани с Pegasys, са ограничени поради видовата специфичност на интерфероните. Проучвания за остра и хронична токсичност са провеждани при маймуни *cynomolgus* и находките, наблюдавани при животните, третирани с пегинтерферон, са били подобни по естество на тези, предизвикани от интерферон алфа-2а.

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност с Pegasys. Както при другите алфа интерферони е наблюдавано удължаване на менструалния цикъл след приложението на пегинтерферон алфа-2а на женски маймуни. Третирането на резус маймуни с интерферон алфа-2а е довело до статистически значимо повишение на абортите. Въпреки че не са наблюдавани тератогенни ефекти в потомството, родено на термин, не може да се изключат нежелани ефекти при хора.

Pegasys плюс рибавирин

Когато се е използвала в комбинация с рибавирин, Pegasys не е предизвикал при маймуни ефекти, които преди това не са били наблюдавани с всяко от активните вещества поотделно. Основната промяна, свързана с лечението, е била обратима лека до умерена анемия, тежестта на която е била по-голяма от предизвиканата от всяко от активните вещества поотделно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Полисорбат 80
Бензилов алкохол
Натриев ацетат
Оцетна киселина
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (силиконизирано стъкло тип I) с ограничител на буталото и капачка на върха (бутилова гума, ламинирана от страната на продукта с флуор-съдържаща смола) и игла. Спринцовката е обозначена с деления, съответстващи на дози от 135 mcg, 90 mcg и 45 mcg. Налични са опаковки от 1, 4 или 12 предварително напълнени спринцовки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Инжекционният разтвор е предназначен само за еднократна употреба. Преди приложение, той трябва да се огледа визуално за наличие на частици и промяна на цвета.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/221/005
EU/1/02/221/006
EU/1/02/221/009

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 юни 2002 г.
Дата на последно подновяване: 20 юни 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pegasys 180 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка спринцовка с 0,5 ml разтвор съдържа 180 микрограма пегинтерферон алфа-2а*. Микрограмите показват количеството на частта на интерферон алфа-2а в пегинтерферон алфа-2а без да се има предвид пегилирането.

*Активното вещество, пегинтерферон алфа-2а, е ковалентен конюгат на протеина интерферон алфа-2а, получен по рекомбинантна ДНК технология в *Escherichia coli* с бис-[монометоксиполиетилен гликол].

Активността на този лекарствен продукт не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група. За повече информация вижте точка 5.1. За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

Помощно вещество с известно действие: бензилов алкохол (10 mg/1 ml)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Разтворът е прозрачен и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хроничен хепатит В

Pegasys е показан за лечение на хепатит В „е” антиген (HBeAg)-положителен или HBeAg-отрицателен хроничен хепатит В (СНВ) при възрастни пациенти с компенсирано чернодробно заболяване и данни за вирусна репликация, повишени стойности на ALT и хистологично доказано чернодробно възпаление и/или фиброза (вж. точки 4.4 и 5.1).

Хроничен хепатит С

Възрастни пациенти

Pegasys е показан за лечение на хроничен хепатит С (СНС) при възрастни пациенти, които са позитивни за хепатит С вирусна рибонуклеинова киселина (HCV-РНК) в серума. Това включва пациенти с компенсирана цироза и/или едновременна инфекция с клинично стабилен HIV (вж. точка 4.4).

Оптималният начин за приложение на Pegasys при пациенти с хроничен хепатит С е в комбинация с рибавирин. Комбинацията от Pegasys и рибавирин е показана при нелекувани преди това пациенти и при възрастни пациенти, които не са се повлияли от предишно лечение с интерферон алфа (пегилиран или непегилиран), приложен самостоятелно или в комбинирана терапия с рибавирин.

Монотерапията е показана предимно в случай на непоносимост или противопоказание за рибавирин.

Педиатрични пациенти на възраст 5 години и по-големи:

Pegasys в комбинация с рибавирин е показан за лечение на хроничен хепатит С при нелекувани преди това деца и юноши на възраст 5 години и по-големи, които са положителни за HCV-РНК в серума.

При вземането на решение за започване на лечение в детска възраст, е важно да се има предвид потискането на растежа, предизвикано от комбинираната терапия. Обратимостта на потискането на растежа не е сигурна. Решението за започване на лечение следва да се преценява за всеки отделен случай (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне само от лекар с опит в лечението на пациенти с хепатит В или С.

Когато Pegasys трябва да се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

Дозировка

Хроничен хепатит В – възрастни пациенти

Препоръчителната доза и продължителност на приложение на Pegasys и при HBeAg-положителен, и при HBeAg-отрицателен хроничен хепатит В е 180 микрограма веднъж седмично в продължение на 48 седмици чрез подкожно приложение в корема или бедрото.

Хроничен хепатит С – нелекувани преди това възрастни пациенти

Препоръчителната доза на Pegasys е 180 микрограма веднъж седмично чрез подкожно приложение в корема или бедрото, приложен като комбинация с рибавирин перорално или като монотерапия.

Дозата на рибавирин, която трябва да се използва в комбинация с Pegasys, е дадена в Таблица 1. Дозата на рибавирин трябва да се прилага с храна.

Продължителност на лечението

Продължителността на комбинираното лечение на хроничен хепатит С с рибавирин зависи от генотипа на вируса. Терапията на пациентите, инфектирани с HCV с генотип 1, които имат измерима HCV РНК на 4-та седмица, независимо от вирусното натоварване преди лечението, трябва да продължава 48 седмици.

Лечение с продължителност 24 седмици може да се обмисли при пациенти, инфектирани с

- генотип 1 с ниско вирусно натоварване (ВВН) ($\leq 800\,000$ IU/ml) в началото или
- генотип 4,

които станат HCV РНК отрицателни на 4-та седмица и останат HCV РНК отрицателни на 24-та седмица. Общата продължителност на лечение от 24 седмици обаче може да бъде свързана с по-висок риск от рецидив в сравнение с продължителност на лечението от 48 седмици (вж. точка 5.1). При вземане на решение относно продължителността на лечението при тези пациенти трябва да се има предвид поносимостта към комбинирана терапия и допълнителни прогностични фактори, като степен на фиброза. При пациенти с генотип 1 и високо вирусно натоварване (ВВН) в началото ($> 800\,000$ IU/ml), които станат HCV РНК отрицателни на 4-та седмица и останат HCV РНК отрицателни на 24-та седмица, трябва още по-внимателно да се обмисли намаляване на продължителността на лечението, тъй като ограничените налични

данни показват, че това може да има значително отрицателно влияние върху трайния вирусологичен отговор.

Пациенти, инфектирани с HCV генотип 2 или 3, които имат измерими нива на HCV РНК на 4-та седмица, трябва да получат 24-седмична терапия, независимо от вирусното натоварване преди лечението. Може да се обмисли лечение с продължителност само 16 седмици при отделни пациенти, инфектирани с генотип 2 или 3 с НВН ($\leq 800\,000$ IU/ml) на изходно ниво, които са станали HCV отрицателни до седмица 4 от лечението и остават HCV отрицателни до седмица 16. Лечение с обща продължителност 16 седмици може да бъде свързано с по-малък шанс за повлияване и е свързано с по-висок риск от рецидив в сравнение с лечение с продължителност 24 седмици (вж. точка 5.1). Когато се обмисля отклонение от стандартната 24-седмична продължителност на лечение при тези пациенти, трябва да се има предвид поносимостта към комбинираната терапия и наличието на допълнителни клинични или прогностични фактори, като степента на фиброза. Намалването на продължителността на лечение при пациенти, инфектирани с генотип 2 или 3 с ВВН ($> 800\,000$ IU/ml) на изходно ниво, които са станали HCV отрицателни към седмица 4, трябва да става с по-голямо внимание, тъй като това може да окаже значително отрицателно влияние върху трайния вирусологичен отговор (вж. Таблица 1).

Наличните данни относно пациенти, инфектирани с генотип 5 или 6, са ограничени; поради това се препоръчва комбинирана терапия с рибавирин 1 000/1 200 mg в продължение на 48 седмици.

Таблица 1: Препоръки за дозиране при комбинирана терапия на пациенти с HCV

| Генотип | Доза на Pegasys | Доза на рибавирин | Продължителност |
|-----------------------------|-----------------|--|--|
| Генотип 1 НВН с БВО* | 180 микрограма | <75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 24 седмици или 48 седмици |
| Генотип 1 ВВН с БВО* | 180 микрограма | <75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 48 седмици |
| Генотип 4 с БВО* | 180 микрограма | <75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 24 седмици или 48 седмици |
| Генотип 1 или 4 без БВО* | 180 микрограма | <75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 48 седмици |
| Генотип 2 или 3 без БВО** | 180 микрограма | 800 mg | 24 седмици |
| Генотип 2 или 3 НВН с БВО** | 180 микрограма | 800 mg ^(a) | 16 седмици ^(a) или 24 седмици |
| Генотип 2 или 3 ВВН с БВО** | 180 микрограма | 800 mg | 24 седмици |

*БВО = бърз вирусологичен отговор (HCV РНК не се открива) на 4-та седмица и HCV РНК не се открива на 24-та седмица;

**БВО = бърз вирусологичен отговор (HCV РНК отрицателни) към седмица 4-та
НВН = $< 800\,000$ IU/ml; ВВН = $> 800\,000$ IU/ml

^(a)Засега не е ясно дали по-висока доза рибавирин (напр. 1 000/1 200 mg на ден въз основа на телесното тегло) води до по-висока честота на ТВО отколкото 800 mg на ден, когато лечението се скъси до 16 седмици.

Не е известен крайният клиничен ефект от скъсяване на първоначалното лечение на 16 седмици вместо 24 седмици, като се има предвид необходимостта от повторно лечение на пациентите без повлияване и с рецидив.

Препоръчителната продължителност на монотерапията с Pegasys е 48 седмици.

Хроничен хепатит С – лекувани възрастни пациенти

Препоръчителната доза Pegasys в комбинация с рибавирин е 180 μ g веднъж седмично чрез подкожно приложение. При пациенти <75 kg и ≥ 75 kg трябва да се прилагат съответно 1000 mg дневно и 1200 mg дневно рибавирин независимо от генотипа.

Пациенти, при които вирусът може да се открие на седмица 12, трябва да прекратят терапията. Препоръчителната обща продължителност на лечението е 48 седмици. Ако при пациенти, инфектирани с вирусния генотип 1, които не са се повлияли от предишна терапия с пегинтерферон и рибавирин, се предвижда лечение, препоръчителната обща продължителност на лечението е 72 седмици (вж. точка 5.1).

Коинфектирани с HIV-HCV възрастни пациенти

Препоръчителната доза на Pegasys, самостоятелно или в комбинация с рибавирин, е 180 микрограма веднъж седмично подкожно в продължение на 48 седмици. При пациенти < 75 kg и ≥ 75 kg, инфектирани с HCV генотип 1, трябва да се прилагат съответно 1000 mg дневно и 1200 mg дневно рибавирин. Пациенти, инфектирани с други генотипове на вируса на HCV, различни от генотип 1, трябва да получават 800 mg дневно рибавирин. Продължителност на лечението под 48 седмици не е достатъчно проучена.

Предвидимост на отговора и липса на отговор - нелекувани преди това пациенти

Доказано е, че ранният вирусологичен отговор към седмица 12, определен като намаление на вирусното натоварване с 2 log или неоткриваеми нива на HCV РНК, имат прогностична стойност за траен вирусологичен отговор (вж. Таблици 2 и 12).

Таблица 2: Прогностична стойност на вирусологичния отговор на седмица 12 при препоръчителната схема на прилагане при комбинирана терапия с Pegasys

| Генотип | Отрицателна | | | Положителна | | |
|----------------------|---------------------------|---------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------------|
| | Без отговор на седмица 12 | Без траен вирусологичен отговор | Прогностична стойност | Отговор на седмица 12 | Траен вирусологичен отговор | Прогностична стойност |
| Генотип 1 (N=569) | 102 | 97 | 95 % (97/102) | 467 | 271 | 58 % (271/467) |
| Генотип 2 и 3 (N=96) | 3 | 3 | 100 % (3/3) | 93 | 81 | 87 % (81/93) |

Отрицателната прогностична стойност при траен вирусологичен отговор при пациенти, лекувани с Pegasys като монотерапия, е 98%.

Подобна отрицателна прогностична стойност е наблюдавана при пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, лекувани с Pegasys като монотерапия или в комбинация с рибавирин (100% (130/130) или 98% (83/85) съответно). Положителни прогностични стойности от 45% (50/110) и 70% (59/84) са наблюдавани при пациенти, получаващи комбинирана терапия, коинфектирани с HIV-HCV, с вируси с генотип 1 и генотип 2/3.

Предвидимост на отговора и липса на отговор - лекувани пациенти

Доказано е, че при неповлияли се пациенти, лекувани повторно в продължение на 48 или 72 седмици, потискането на вируса на седмица 12 (неизмерима HCV РНК, определена като <50 IU/ml) е показателно за траен вирусологичен отговор. Вероятността да не се достигне траен вирусологичен отговор при 48 или 72 седмици на лечение, ако не е постигнато потискане на вируса на седмица 12, е съответно 96% (363 от 380) и 96% (324 от 339). Вероятността да се достигне траен вирусологичен отговор при 48 или 72 седмици на лечение, ако се постигне потискане на вируса на седмица 12, е съответно 35% (20 от 57) и 57% (57 от 100).

Коригиране на дозата поради нежелани реакции при възрастни пациенти

Общи положения

Ако е необходимо коригиране на дозата поради умерени до тежки нежелани лекарствени реакции (клинични и/или лабораторни находки), начално намаление на дозата до 135 микрограма обикновено е достатъчно при възрастни пациенти. В някои случаи е необходимо намаление на дозата до 90 микрограма или 45 микрограма. След отзвучаване на нежеланата лекарствена реакция може да се обмисли увеличаване до или към първоначалната доза (вж. точки 4.4 и 4.8).

Хематологични (вж. също Таблица 3)

При възрастни се препоръчва намаляване на дозата при брой на неутрофилите $< 750/\text{mm}^3$. При пациенти с абсолютен брой неутрофили (АБН) $< 500/\text{mm}^3$ лечението трябва да се преустанови, докато стойностите на АБН достигнат до $> 1000/\text{mm}^3$. Лечението трябва да се поднови с доза първоначално от 90 микрограма Pegasys и броят на неутрофилите да се проследява. Ръководство за намаляване на дозата въз основа на нивата на АБН при педиатрични пациенти е дадено в Таблица 7.

Препоръчва се намаляване на дозата до 90 микрограма, ако броят на тромбоцитите е $< 50\,000/\text{mm}^3$. Препоръчва се преустановяване на лечението, когато броят на тромбоцитите падне до ниво $< 25\,000/\text{mm}^3$.

Следните специфични препоръки се отнасят за лечение на анемия, която се е появила по време на лечението при възрастни: рибавирин трябва да се намали до 600 милиграма дневно (200 милиграма сутрин и 400 милиграма вечер) в един от следните случаи: (1) ако пациент без значително сърдечносъдово заболяване получи понижение на хемоглобина до $< 10\text{ g/dl}$ и $\geq 8,5\text{ g/dl}$ или (2) ако пациент със стабилно сърдечносъдово заболяване получи понижение на хемоглобина с $\geq 2\text{ g/dl}$ по време на някоя от четирите седмици на лечение. Не се препоръчва връщане към първоначалната дозировка. Лечението с рибавирин трябва да се преустанови в един от следните случаи: (1) ако пациент без значително сърдечносъдово заболяване получи потвърдено понижение на хемоглобина до $< 8,5\text{ g/dl}$; (2) ако пациент със стабилно сърдечносъдово заболяване поддържа стойности на хемоглобина $< 12\text{ g/dl}$ въпреки 4 седмици на лечение с намалена доза. При отзвучаване на отклонението приложението на 600 милиграма дневно рибавирин може да се възстанови, а след това да се увеличи до 800 милиграма дневно по усмотрение на лекуващия лекар. Връщане към първоначалната дозировка не се препоръчва.

Таблица 3: Коригиране на дозата при нежелани лекарствени реакции (за повече указания вж. също и горния текст)

| | Намаление на рибавирин до 600 mg | Спиране на рибавирин | Намаление на Pegasys до 135/90/45 микрограма | Спиране на Pegasys | Спиране на комбинацията |
|---|---|--|--|---------------------|-------------------------|
| Абсолютен брой неутрофили | | | $< 750/\text{mm}^3$ | $< 500/\text{mm}^3$ | |
| Брой тромбоцити | | | $< 50\,000/\text{mm}^3$ $> 25\,000/\text{mm}^3$ | | $< 25\,000/\text{mm}^3$ |
| Хемоглобин – при липса на сърдечно заболяване | $< 10\text{ g/dl}$ и $\geq 8,5\text{ g/dl}$ | $< 8,5\text{ g/dl}$ | | | |
| Хемоглобин – при стабилно сърдечно заболяване | намаляване с $\geq 2\text{ g/dl}$ по време на някоя от 4-те седмици | $< 12\text{ g/dl}$ въпреки намалената доза през 4-те седмици | | | |

В случай на непоносимост към рибавирин, трябва да се продължи с монотерапия с Pegasys.

Чернодробна функция

Колесанията в отклоненията на функционалните чернодробни проби са чести при пациенти с хроничен хепатит С. Наблюдавано е повишение на ALT над изходните нива (ИН) при пациенти, лекувани с Pegasys, включително при пациенти с вирусологичен отговор. При клинични изпитвания при възрастни пациенти с хроничен хепатит С са наблюдавани изолирани случаи на повишение на ALT (≥ 10 x ULN или ≥ 2 x ИН при пациенти с ИН на ALT ≥ 10 x ULN) при 8 от 451 пациенти, лекувани с комбинирана терапия, което е отзвучало без коригиране на дозата. При прогресивно и персистиращо повишение на ALT дозата трябва да се намали първоначално до 135 микрограма. Ако нивата на ALT продължават да се повишават, независимо от намалението на дозата, или се съпътстват от повишение на билирубина или данни за чернодробна декомпенсация, лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4). Ръководство за намаляване на дозата въз основа на нивата на ALT при педиатрични пациенти е дадено в Таблица 7.

При пациенти с хроничен хепатит В, преходни резки повишения на нивата на ALT, понякога превишаващи 10 пъти горната граница на нормата, не са рядкост и може да отразяват имунния клирънс. Обикновено лечението не трябва да започва, ако стойностите на ALT са 10 пъти над горната граница на нормата. Трябва да се обмисли продължаване на лечението с по-често мониториране на чернодробната функция по време на рязкото повишение на нивата на ALT. Ако дозата на Pegasys се намали или лечението се преустанови, терапията може да се поднови след отзвучаване на повишението (вж. точка 4.4).

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на препоръчителната дозировка от 180 микрограма веднъж седмично, когато се започва лечение с Pegasys при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване трябва да се прилага начална доза от 135 микрограма (вж. точка 5.2). Независимо от началната доза или степента на бъбречното увреждане, пациентите трябва да се проследяват, като дозата на Pegasys се намали съответно при поява на нежелани лекарствени реакции в хода на лечението.

Чернодробно увреждане

Доказано е, че при пациенти с компенсирана цироза (напр. Child-Pugh A) приложението на Pegasys е ефективно и безопасно. Pegasys не е изследван при пациенти с декомпенсирана цироза (напр. Child-Pugh B или C или кървящи варици на хранопровода) (вж. точка 4.3).

Класификацията Child-Pugh разделя пациентите на групи A, B и C или “лека”, “умерена” и “тежка”, съответстващи на скор 5-6, 7-9 и 10-15, съответно.

Модифицирана оценка

| Оценка | Степен на отклонение | Скор |
|--------------------------------|----------------------|------|
| Енцефалопатия | няма | 1 |
| | степен 1-2 | 2 |
| | степен 3-4* | 3 |
| Асцит | липсва | 1 |
| | лек | 2 |
| | умерен | 3 |
| S-билирубин (mg/dl) | <2 | 1 |
| | 2,0-3 | 2 |
| | >3 | 3 |
| SI единица = $\mu\text{mol/l}$ | <34 | 1 |
| | 34-51 | 2 |
| | >51 | 3 |
| S-албумин (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 |

*Степенуване по Trey, Burns и Saunders (1966)

Педиатрична популация

Pegasys е противопоказан при новородени и малки деца до 3 години поради наличието на помощното вещество бензилов алкохол (вж. точки 4.3 и 4.4).

При деца и юноши на възраст от 5 до 17 години с хроничен хепатит С и телесна повърхност (BSA) по-голяма от $0,7 \text{ m}^2$, препоръчителните дози на Pegasys и рибавирин са представени в Таблица 4 и Таблица 5. При педиатрични пациенти се препоръчва употребата на Pegasys предварително напълнени спринцовки. Pegasys предварително напълнени писалки не позволяват подходящо адаптиране на дозата при тези пациенти. Пациентите, които започват лечение преди навършване на 18 години, трябва да поддържат педиатричните дози до завършване на терапията.

Pegasys не трябва да се използва при деца с телесна повърхност (BSA) по-малка от $0,71$, тъй като липсват данни за тази субпопулация.

BSA се изчислява по формулата на Mosteller:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\left(\frac{\text{Height (cm)} \times \text{Weight (kg)}}{3600}\right)}$$

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението с Pegasys в комбинация с рибавирин при педиатрични пациенти с хроничен хепатит С се определя от вирусния генотип. Пациенти, които са инфектирани с вирусен генотип 2 или 3, трябва да получават лечение за 24 седмици, докато пациенти, инфектирани с някой от другите генотипове, трябва да получават лечение за 48 седмици.

Пациенти, които все още имат откриваеми нива на HCV-РНК въпреки първоначалното лечение от 24 седмици, трябва да прекъснат лечението, тъй като е малко вероятно да се постигне траен вирусологичен отговор при продължаване на терапията.

Таблица 4: Препоръки за дозиране на Pegasys при педиатрични пациенти на възраст от 5 до 17 години

| Граница на телесна повърхност (BSA) (m ²) | Седмична доза (µg) |
|---|--------------------|
| 0,71-0,74 | 45 |
| 0,75-1,08 | 65 |
| 1,09-1,51 | 135 |
| >1,51 | 180 |

При деца и юноши на възраст от 5 до 17 години с хроничен хепатит С, препоръчителната доза на рибавирин се основава на телесното тегло, с прицелна доза от 15 mg/kg/ден, разделена на две дневни дози. За деца и юноши с тегло 23 kg или повече, схема на прилагане с използване на рибавирин таблетки от 200 mg е дадена в Таблица 5. Пациентите и грижешите се за тях не трябва да се опитват да чупят таблетките от 200 mg.

Таблица 5: Препоръки за дозиране на рибавирин при педиатрични пациенти на възраст от 5 до 17 години

| Телесно тегло kg (lbs) | Дневна доза на рибавирин (Прибл. 15 mg/kg/ден) | Брой таблетки рибавирин |
|------------------------|--|--|
| 23 – 33 (51-73) | 400 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 1 x 200 mg таблетки следобед |
| 34 – 46 (75-101) | 600 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 2 x 200 mg таблетки следобед |
| 47 – 59 (103-131) | 800 mg/ден | 2 x 200 mg таблетки сутрин 2 x 200 mg таблетки следобед |
| 60 – 74 (132-163) | 1000 mg/ден | 2 x 200 mg таблетки сутрин 3 x 200 mg таблетки следобед |
| ≥75 (>165) | 1200 mg/ден | 3 x 200 mg таблетки сутрин 3 x 200 mg таблетки следобед |

Коригиране на дозата поради нежелани реакции при педиатрични пациенти

При педиатрични пациенти, въз основа на токсичността (вж. Таблица 6), може да се направят до три нива на промяна на дозата, преди да се обмисли прекъсване или преустановяване на лечението.

Таблица 6: Препоръчителна промяна на дозата на Pegasys при педиатрични пациенти

| Начална доза (µg) | Намаляване с 1 ниво (µg) | Намаляване с 2 нива (µg) | Намаляване с 3 нива (µg) |
|-------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 65 | 45 | 30 | 20 |
| 90 | 65 | 45 | 20 |
| 135 | 90 | 65 | 30 |
| 180 | 135 | 90 | 45 |

Ако се появи токсичност, която може да бъде свързана с приложението на Pegasys и/или рибавирин, дозата на единия или двата лекарствени продукта може да се намали. Освен това, рибавирин или комбинираната терапия Pegasys плюс рибавирин може да се преустанови. Важно е да се отбележи, че рибавирин не трябва никога да се прилага като монотерапия. Специфични за педиатричната популация препоръки за промени на дозата поради токсичност, за която е известно, че има връзка с приложението на Pegasys, са представени в Таблица 7. Освен ако не е отбелязано друго, при лечението на всички други видове токсичност трябва да се следват препоръките за възрастни.

Таблица 7: Препоръки за промяна на дозата поради токсичност при педиатрични пациенти

| Токсичност | Промяна на дозата на Pegasys |
|------------------------------------|---|
| Неутропения | <p>750-999 клетки/mm³: Седмица 1-2 - незабавно коригиране с 1 ниво; Седмица 3-48: без изменение.</p> <p>500-749 клетки/mm³: Седмица 1-2 - прекъсване на приема до >750 клетки/mm³, след това приемът се подновява с 1 ниво на коригиране, изследва се всяка седмица през следващите 3 седмици, за да се потвърди, че белите кръвни клетки (ANC) са >750 клетки/mm³; Седмица 3-48 - незабавно коригиране с 1 ниво.</p> <p>250-499 клетки/mm³: Седмица 1-2 - прекъсване на приема до >750 клетки/mm³, след това приемът се подновява, като дозата се коригира с 2 нива; Седмица 3-48 - прекъсване на приема до >750 клетки/mm³, след това приемът се подновява, като дозата се коригира с 1 ниво.</p> <p>< 250 клетки/mm³ (или фебрилна неутропения) лечението се преустановява.</p> |
| Повишена аланин трансaminaза (ALT) | <p>При персистиращи или нарастващи повишения ≥ 5, но < 10 x ГГН, дозата се намалява с 1 ниво на коригиране и се следи седмично нивото на ALT, за да е сигурно, че то е стабилно или намалява</p> <p>При персистиращи стойности на ALT ≥ 10 x ГГН лечението се преустановява.</p> |

При педиатрични пациенти токсичността, свързана с лечението с рибавирин, като напр. анемия, появила се по време на лечението, ще се лекува с намаляване на пълната доза. Нивата на намаляване на дозата са дадени в Таблица 8.

Таблица 8: Препоръки за намаляване на дозата на рибавирин при педиатрични пациенти

| Пълна доза (Прибл. 15 mg/kg/ден) | Изменение на дозата в една стъпка (Прибл. 7,5 mg/kg/ден) | Брой таблетки рибавирин |
|--|---|--|
| 400 mg/ден | 200 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин |
| 600 mg/ден | 400 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 1 x 200 mg таблетки следобед |
| 800 mg/ден | 400 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 1 x 200 mg таблетки следобед |
| 1000 mg/ден | 600 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 2 x 200 mg таблетки следобед |
| 1200 mg/ден | 600 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 2 x 200 mg таблетки следобед |

Няма достатъчно опит с Pegasys при лечение на педиатрични пациенти с HCV на възраст между 3 и 5 години или такива, които не са лекувани адекватно преди това. Няма данни при педиатрични пациенти, които да са с коинфекция с HCV/HIV или имат бъбречно увреждане.

Начин на приложение

Pegasys се прилага подкожно в корема или бедрото. Експозицията на Pegasys е била намалена при проучвания след приложение на Pegasys в рамото (вж. точка 5.2).

Pegasys е предназначен за прилагане от пациента или грижещия се за него. Всеки флакон трябва да се използва само от един човек и е за еднократна употреба.

Препоръчва се подходящо обучение за немедицински специалисти, които ще прилагат този лекарствен продукт. „Инструкциите за потребителя”, приложени в картонената опаковка, трябва да се спазват внимателно от пациента.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към алфа интерферони, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Автоимунен хепатит
- Тежко нарушение на чернодробната функция или декомпенсирала цироза на черния дроб
- Анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, включително нестабилно или неконтролирано сърдечно заболяване в предшестващите шест месеца (вж. точка 4.4)
- Пациенти, инфектирани с HIV-HCV, с цироза и със скор по Child-Pugh ≥ 6 , освен ако не се дължи на индиректна хипербилирубинемия, предизвикана от лекарствени продукти като атазанавир и индинавир.
- Комбинация с телбивудин (вж. точка 4.5).
- Новородени и малки деца до 3-годишна възраст поради съдържанието на бензилов алкохол като помощно вещество (вж. точка 4.4 за бензилов алкохол)
- При педиатрични пациенти, наличие или анамнеза за тежко психично заболяване, особено тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство.

За противопоказания към рибавирин, когато Pegasys ще се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка също и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Психични нарушения и нарушения от страна на централната нервна система (ЦНС): При някои пациенти са наблюдавани тежки ефекти от страна на ЦНС, особено депресия, суицидни идеи и опити за самоубийство по време на лечение с Pegasys и дори след преустановяването на терапията, предимно в 6-месечния период на проследяване. Други ефекти от страна на ЦНС, включително агресивно поведение (понякога насочено срещу други хора, напр. намерение за убийство), биполарни разстройства, мания, объркване и промяна на психичното състояние, са наблюдавани при приложение на алфа-интерферони. Всички пациенти трябва да се наблюдават внимателно за признаци или симптоми на психични разстройства. При поява на симптоми на психични разстройства, лекуващият лекар трябва да има предвид потенциалната сериозност на тези нежелани реакции, като трябва да се обмисли необходимостта от подходящо лечение. Ако психичните симптоми персистерат или се влошат, или се установят суицидни идеи, препоръчва се преустановяване на лечението с Pegasys и проследяване на пациента с намеса на психиатър, при необходимост.

Пациенти с анамнеза за или наличие на тежки психични състояния: Ако се прецени, че е необходимо лечение с Pegasys при пациенти с анамнеза за или наличие на тежки психични състояния, то трябва да се започне само след осигуряване на подходяща индивидуална диагностика и лечение на психичното състояние.

Употребата на Pegasys при деца и юноши с наличие или анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3).

Растеж и развитие (деца и юноши): По време на лечебния курс с продължителност 48 седмици при пациенти на възраст от 5 до 17 години, загубата на тегло и потискането на растежа са чести (вж. точки 4.8 и 5.1).

На 2-рата година след лечение с Pegasys, 16% от педиатричните пациенти остават 15 персентила или повече под изходната си крива на теглото, а 11% остават 15 персентила или повече под изходната си крива на ръста.

Оценка на съотношението полза/риск при деца за всеки отделен случай

Очакваната полза от лечението трябва да се оценява внимателно на фона на данните за безопасност, които се наблюдават при деца и юноши при клиничните изпитвания (вж. точки 4.8 и 5.1).

- Важно е да се има предвид, че комбинираната терапия предизвиква потискане на растежа, обратимостта на което не е сигурно.
- Този риск трябва да се съпостави с основните характеристики на заболяването на детето, като например данни за прогресията на заболяването (главно фиброза), съпътстващи заболявания, които могат да окажат негативно влияние на прогресията на заболяването (като едновременно инфектиране с HIV), както и прогностичните фактори за отговор (генотип на HCV и вирусно натоварване).

Когато е възможно, детето трябва да се лекува след пубертетния пик на растежа, за да се намали риска от потискане на растежа. Няма данни за дългосрочните ефекти върху половото съзряване.

Когато Pegasys ще се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка също и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

Чернодробна хистология преди лечението

На всички пациенти в проучванията с хроничен хепатит С е направена чернодробна биопсия преди включването, но в дадени случаи (т.е., при пациенти с генотип 2 или 3), е възможно лечение без хистологично потвърждение. Трябва да се направи справка със съвременните указания за лечение по отношение на необходимостта от чернодробна биопсия преди започването на терапията.

При пациенти с нормална ALT, фиброзата прогресира средно по-бавно отколкото при пациенти с повишена ALT. Това трябва да се има предвид във връзка с други фактори, като генотип на HCV, възраст, екстрахепатални прояви, риск от предаване и др., които повлияват решението дали заболяването да се лекува или не.

Лабораторни изследвания преди и по време на лечението

Препоръчва се преди началото на лечението с Pegasys на всички пациенти да се направят рутинните хематологични и биохимични лабораторни изследвания.

Следните стойности могат да се приемат като изходни при започване на лечението:

- брой на тромбоцитите $\geq 90\,000/\text{mm}^3$
- абсолютен брой на неутрофилите $\geq 1500/\text{mm}^3$
- адекватно контролирана тироидна функция (TSH и T4).

Хематологичните изследвания трябва да се повторят след 2 и 4 седмици, а биохимични изследвания – на четвъртата седмица. Периодично по време на лечението трябва да се провеждат допълнителни изследвания.

При клинични изпитвания лечението с Pegasys е свързано с намаление на общия брой бели кръвни клетки (БКК) и на абсолютен брой на неутрофилите (АБН), обикновено започващо през първите 2 седмици на лечението (вж. точка 4.8). Прогресивно намаление след 8 седмици на лечение не е било наблюдавано често. Намалението на АБН е било обратимо след намаляване на дозата или след преустановяване на лечението (вж. точка 4.2), като при повечето

пациенти са достигнати нормални стойности не по-късно от 8 седмици, а изходните нива са достигнати при всички пациенти след около 16 седмици.

Лечението с Pegasys е свързано с намаляване на броя на тромбоцитите, които се връща към изходните си нива преди лечението в рамките на периода на наблюдение след терапията (вж. точка 4.8). В някои случаи може да има нужда от промяна на дозата (вж. точка 4.2).

При клиничните изпитвания е наблюдавано развитие на анемия (хемоглобин < 10 g/dl) при до 15% от пациентите с хроничен хепатит С, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин. Честотата зависи от продължителността на лечение и дозата на рибавирин (вж. точка 4.8). Рискът от развитие на анемия е по-голям при жените.

Необходимо е повишено внимание, когато Pegasys се прилага в комбинация с други потенциални миелосупресори.

В литературата се съобщава за панцитопения и подтискане на костния мозък, възникващи 3 до 7 седмици след приложение на пегинтерферон и рибавирин едновременно с азатиоприн. Тази миелотоксичност е обратима 4 до 6 седмици след преустановяване на HCV антивирусната терапия и едновременното приложение на азатиоприн и не рецидивира при подновяване на самостоятелното лечение с всяко от лекарствата (вж. точка 4.5).

Употребата на комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти с хроничен хепатит С, които не са се повлияли от предшестващо лечение, не е достатъчно проучена при пациенти, които са прекъснали предишното лечение поради хематологични нежелани реакции. Лекарите, които обмислят лечение при такива пациенти, трябва внимателно да преценят рисковете в сравнение с ползата от повторно лечение.

Ендокринна система

Има съобщения за отклонения в тироидната функция или влошаване на предшестващо тироидно заболяване при употреба на алфа интерферони, включително Pegasys. Преди започване на терапия с Pegasys трябва да се изследват нивата на TSH и T₄. Лечението с Pegasys може да започне или да продължи, ако нивата на TSH могат да се поддържат в нормални граници посредством медикаментозна терапия. В хода на лечението трябва да се определят нивата на TSH, ако пациентът развие клинични симптоми, отговарящи на евентуално нарушение на тироидната функция (вж. точка 4.8). При лечение с Pegasys са били наблюдавани хипогликемия, хипергликемия и захарен диабет (вж. точка 4.8). Пациенти с тези състояния, които не могат да се контролират ефективно с медикаментозно лечение, не трябва да започват монотерапия с Pegasys или комбинирана терапия с Pegasys/рибавирин. Пациенти, които развият тези състояния по време на лечение и не могат да се контролират с медикаментозно лечение, трябва да преустановят терапията с Pegasys или Pegasys/рибавирин.

Сърдечносъдова система

Лечението с алфа интерферони, включително Pegasys, е свързано с хипертония, надкамерни аритмии, застойна сърдечна недостатъчност, болка в гръдния кош и миокарден инфаркт. Препоръчва се на пациентите с предшестващи сърдечни заболявания да се прави електрокардиограма преди началото на лечението с Pegasys. Ако възникне влошаване на сърдечносъдовия статус, лечението трябва да се прекъсне временно или да се преустанови. При пациенти със сърдечносъдово заболяване, наличието на анемия може да наложи намаление на дозата или преустановяване на лечението с рибавирин (вж. точка 4.2).

Чернодробна функция

При пациенти, които развият признаци на чернодробна декомпенсация по време на лечението, приложението на Pegasys трябва да се преустанови. Наблюдавано е повишение на ALT над изходните нива при пациенти на лечение с Pegasys, включително при пациенти с вирусологичен отговор. Лечението трябва да се спре, когато повишението на нивата на ALT е прогресивно и клинически значимо, независимо от намаляването на дозата, или е съпроводено от повишение на директния билирубин (вж. точки 4.2 и 4.8).

За разлика от хроничен хепатит С, при хроничен хепатит В обострянето на заболяването по време на лечение не е рядкост и се характеризира с преходно и потенциално значимо повишение на серумната ALT. При клинични изпитвания на Pegasys при пациенти с HBV подчертаното повишение на трансaminaзите е било придружено с леко изразени промени в другите показатели на чернодробната функция, без данни за чернодробна декомпенсация. При приблизително половината от случаите с рязко повишение, превишаващо 10 пъти горната граница на нормата, дозата на Pegasys е била намалена или лечението е било преустановено до нормализиране на трансaminaзите, като другото лечение е продължило без промяна. Във всички случаи е препоръчано по-често мониториране на чернодробната функция.

Свърхчувствителност

По време на лечение с алфа интерферони рядко са наблюдавани тежки, остри реакции на свърхчувствителност (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия). Ако това се случи, лечението трябва да се спре и незабавно да се започне подходящо медикаментозно лечение. Преходните обриви не налагат прекъсване на терапията.

Автоимунно заболяване

Има съобщения за развитие на автоантитела и автоимунни заболявания по време на лечение с алфа интерферони. Пациентите, предразположени към развитие на автоимунни заболявания, може да са изложени на по-голям риск. Пациентите с признаци или симптоми, съвместими с автоимунни нарушения, трябва да се изследват внимателно и съотношението полза-риск на продължителното лечение с интерферон трябва да се преоцени (вж. също и *Ендокринна система* в точки 4.4 и 4.8).

Има съобщения за случаи на синдром на Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) при пациенти с хроничен хепатит С, лекувани с интерферон. Този синдром представлява грануломатозно възпалително нарушение, което засяга очите, слуховата система, менингите и кожата. При съмнение за синдром на VKH, антивирусното лечение трябва да бъде преустановено и да се помисли за кортикостероидна терапия (вж. точка 4.8).

Фебрилитет/инфекции

Въпреки че признаци на фебрилитет може да се свързват с грипopodobен синдром, който се съобщава често по време на лечение с интерферон, трябва да се изключат други причини за персистиращ фебрилитет, особено сериозни инфекции (бактериални, вирусни, микотични), по-специално при пациенти с неутропения. Съобщава се за сериозни инфекции (бактериални, вирусни, микотични) и сепсис по време на лечение с алфа интерферони, включително Pegasys. Трябва незабавно да се започне подходящо антиинфекциозно лечение и да се помисли за преустановяване на терапията.

Очни промени

В редки случаи при лечение с Pegasys се съобщава за ретинопатия, включително кръвоизливи в ретината, памукообразни дегенеративни петна, едем на папилата, невропатия на зрителния нерв и артериална или венозна оклузия на ретината, които може да доведат до загуба на зрението. Всички пациенти трябва да се подложат на основен офталмологичен преглед. Всеки пациент, който се оплаква от намаление или загуба на зрението, трябва да се подложи на незабавен и пълен офталмологичен преглед. При възрастни и педиатрични пациенти със съществуващи офталмологични нарушения (напр. диабетна или хипертонична ретинопатия) трябва да се провеждат периодични офталмологични прегледи по време на лечението с Pegasys. Лечението с Pegasys трябва да се преустанови при пациенти, при които се развият нови или се влошат наличните офталмологични заболявания.

Белодробни промени

По време на лечение с Pegasys се съобщава за белодробни симптоми, включващи диспнея, белодробни инфилтрати, пневмония и пневмонити. В случай на персистиращи или необясними белодробни инфилтрати или нарушена белодробна функция, лечението трябва да се преустанови.

Кожни нарушения

Приложението на алфа интерферони е било свързано с обостряне или поява на псориазис и саркоидоза. Pegasys трябва да се прилага внимателно при пациенти с псориазис и при случаи на поява или влошаване на псориаатични лезии трябва да се обмисли преустановяване на лечението.

Трансплантация

Безопасността и ефикасността на лечението с Pegasys и рибавирин не са установени при пациенти с трансплантация на черен дроб или други органи. Има съобщения за отхвърляне на чернодробната и бъбречната присадка след приложение на Pegasys, самостоятелно или в комбинация с рибавирин.

Коинфекция с HIV-HCV

Моля, направете справка със съответната кратка характеристика на продукта на антиретровирусните лекарствени продукти, които ще се приемат едновременно с лечението за HCV, относно проявите и лечението на токсичните явления, специфични за всеки продукт и възможността за припокриване с токсичността на Pegasys със или без рибавирин. При проучването NR15961, където пациентите са лекувани едновременно със ставудин и интерферон със или без рибавирин, честотата на панкреатит и/или лактацидоза е била 3% (12/398).

Пациенти, коинфектирани с HIV и получаващи високоактивна антиретровирусна терапия (ВААРТ), може да са подложени на повишен риск от развитие на лактацидоза. Поради това трябва да се внимава при добавяне на Pegasys и рибавирин към ВААРТ (вж. КХП на рибавирин).

Пациенти, коинфектирани с HCV/HIV с напреднал стадий на цироза, получаващи ВААРТ, може да са подложени също и на повишен риск от развитие на чернодробна декомпенсация и възможно смърт, ако се лекуват с рибавирин в комбинация с интерферони, включително Pegasys. Изходните показатели при коинфектирани циротични пациенти, които може да са свързани с чернодробна декомпенсация, включват: повишени стойности на серумния билирубин, понижени стойности на хемоглобина, повишена алкална фосфатаза или понижен брой на тромбоцити, както и лечение с диданозин (ddI).

Едновременната употреба на рибавирин и зидовудин не се препоръчва поради повишен риск от анемия (вж. точка 4.5).

По време на лечението, коинфектираните пациенти трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на чернодробна декомпенсация (включително асцит, енцефалопатия, кървене от разширени вени, увредена синтезна функция на черния дроб, напр. Child-Pugh скор 7 или повече). Child-Pugh скорът може да се повлияе от фактори, свързани с лечението (напр. индиректна хипербилирубинемия, намален албумин), а не непременно да се дължи на чернодробната декомпенсация. Лечението с Pegasys трябва да се преустанови незабавно при пациенти с чернодробна декомпенсация.

При пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, има ограничени данни относно ефикасността и безопасността при пациенти с брой на CD4 под 200 клетки/ μ l. Поради това се препоръчва внимание при лечението на пациенти с нисък брой на CD4.

Нарушения на зъбите и пародонта

Има съобщения за нарушения на зъбите и пародонта, които могат да доведат до загуба на зъбите, при пациенти, получаващи комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин. Освен това, сухотата на устата може да има увреждащ ефект върху зъбите и лигавицата на устата по време на продължително лечение с комбинацията от Pegasys и рибавирин. Пациентите трябва да мият зъбите си щателно два пъти дневно и да се подлагат на редовни стоматологични прегледи. При

някои пациенти може да се наблюдава също и повръщане. При възникване на такава реакция, тези пациенти трябва да бъдат съветвани след това устата да се изплакне добре.

Употреба на пегинтерферон като дългосрочна поддържаща монотерапия (неодобрена употреба)

При едно рандомизирано, контролирано изпитване в САЩ (HALT-C) при неповлияващи се пациенти с HCV с различна степен на фиброза, при които в продължение на 3,5 години е изследвано самостоятелно лечение с Pegasys 90 микрограма седмично, не е наблюдавано значимо намаление на скоростта на прогресия на фиброзата или свързаните клинични събития.

Помощно вещество

Pegasys съдържа бензилов алкохол. Не трябва да се прилага на недоносени бебета или новородени. Може да предизвика токсични реакции и анафилактикоидни реакции при кърмачета и деца до 3-годишна възраст.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Приложението на 180 микрограма Pegasys веднъж седмично на здрави мъже в продължение на 4 седмици не е оказало ефект върху фармакокинетичните профили на мефенитоин, дапсон, дебризоквин и толбутамид, което показва, че Pegasys няма ефект върху метаболитната активност *in vivo* на изоензимите на цитохром P450 3A4, 2C9, 2C19 и 2D6.

При същото проучване е наблюдавано 25% повишение на AUC на теофилин (маркер на активността на цитохром P450 1A2), което показва, че Pegasys е инхибитор на активността на цитохром P450 1A2. При пациенти, приемащи теофилин едновременно с Pegasys, трябва да се проследяват серумните концентрации на теофилин и дозата му да се коригира съответно. Максимално взаимодействие между теофилин и Pegasys може да се очаква след повече от 4 седмици на лечение с Pegasys.

Пациенти, инфектирани само с HCV и пациенти, инфектирани само с HBV

При едно фармакокинетично проучване при 24 пациенти с HCV, получаващи едновременно поддържаща терапия с метадон (медиана на дозата 95 mg; граници 30 mg до 150 mg), лечението с Pegasys 180 микрограма s.c. веднъж седмично в продължение на 4 седмици е било свързано със средни нива на метадон, които са били с 10% до 15% по-високи от изходните. Клиничното значение на тези данни не е известно; въпреки това, пациентите трябва да бъдат мониторирани за признаци и симптоми на метадонова токсичност. Трябва да се има предвид рискът от удължаване на QT-интервала особено при пациенти, лекувани с високи дози метадон.

Поради инхибиторното действие върху инозинмонофосфат дехидрогеназата, рибавирин може да повлияе метаболизма на азатиоприн, което може да доведе до кумулиране на 6-метилтиоинозин монофосфат (6-MTIMP). Това е свързано с миелотоксичност при пациентите, лекувани с азатиоприн. Необходимо е да се избягва употребата на пегинтерферон алфа-2а и рибавирин едновременно с азатиоприн. В отделни случаи, когато ползата от едновременното приложение на рибавирин с азатиоприн оправдава потенциалния риск, се препоръчва внимателно наблюдение на хематологичните показатели по време на едновременна употреба с азатиоприн, за да се идентифицират признаците на миелотоксичност, като тогава лечението с тези лекарствени продукти трябва да се спре (вж. точка 4.4).

Резултатите от фармакокинетичната част на пилотните проучвания фаза III не показват фармакокинетично взаимодействие на ламивудин с Pegasys при пациенти с HBV или между Pegasys и рибавирин при пациенти с HCV.

Клинично изпитване, изследващо комбинацията на телбивудин 600 mg дневно с пегилиран интерферон алфа-2а, 180 микрограма, прилаган веднъж седмично подкожно за лечение на HBV, показва, че комбинацията е свързана с повишен риск от развитие на периферна невропатия. Механизмът, по който възникват тези събития, не е известен; следователно,

комбинираното лечение с телбивудин и други интерферони (пегилирани или стандартни) също може да доведе до по-висок риск. Освен това, ползата от комбинацията на телбивудин с интерферон алфа (пегилиран или стандартен) засега не е установена. Поради това комбинирането на Pegasys с телбивудин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Пациенти, коинфектирани с HIV-HCV

Не са наблюдавани видими данни за лекарствени взаимодействия при 47 пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, завършили 12-седмично фармакокинетично проучване с цел изследване на ефекта на рибавирин върху интрацелуларното фосфорилиране на някои нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ламивудин и зидовудин или ставудин). Поради голямата вариабилност обаче доверителните интервали са били доста големи. Плазмената експозиция на рибавирин изглежда не се повлиява при едновременното приложение на нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ).

Едновременното приложение на рибавирин и диданозин не се препоръчва. Експозицията на диданозин или неговия активен метаболит (дидеоксиаденозин 5'-трифосфат) се увеличава *in vitro*, когато диданозин се прилага едновременно с рибавирин. Има съобщения за фатална чернодробна недостатъчност, както и периферна невропатия, панкреатит и симптоматична хиперлактатемия/лактацидоза при приложение на рибавирин.

Съобщава се за екзацербация на анемия, дължаща се на рибавирин, когато зидовудин е част от схема на лечение на HIV, въпреки че точният механизъм все още не е изяснен. Едновременното прилагане на рибавирин и зидовудин не се препоръчва поради повишен риск от анемия (вж. точка 4.4). Ако това вече е факт, трябва да се обмисли замяна на зидовудин в комбинираната антиретровирусна терапия. Това е особено важно при пациенти с анамнеза за анемия, предизвикана от зидовудин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на пегинтерферон алфа-2а при бременни жени. Проучванията при животни с интерферон алфа-2а показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3) и потенциалният риск при хора не е известен. Pegasys трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза от лечението оправдава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали пегинтерферон алфа-2а/метаболитите се екскретират в кърмата. Поради възможността от нежелани лекарствени реакции при кърмачетата, кърменето трябва да се преустанови преди да се започне лечение.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на пегинтерферон алфа-2а върху фертилитета при жени. Наблюдавано е удължаване на менструалния цикъл с пегинтерферон алфа-2а при женски маймуни (вж. точка 5.3).

Приложение с рибавирин

Доказани са значителни тератогенни и/или ембриоцидни ефекти във всички животински видове, третирани с рибавирин. Лечението с рибавирин е противопоказано при бременни жени. Трябва да се внимава изключително много, за да се избегне бременност при пациентки жени или при партньорки на пациенти мъже, лекувани с Pegasys в комбинация с рибавирин. Пациентките жени с детороден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 4 месеца след приключването му. Пациентите мъже или техните

партньорки трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 7 месеца след приключването му. Моля, направете справка с КХП на рибавирин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Pegasys повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които развият замаяване, объркване, сънливост или умора, трябва да бъдат предупредени да избягват шофирането или работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Хроничен хепатит С

Честотата и тежестта на най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции с Pegasys са подобни на тези, съобщени с интерферон алфа-2а (вж. Таблица 9). Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции с Pegasys 180 микрограма са предимно леко до умерено изразени по тежест и са овладявани без необходимост от промяна на дозата или преустановяване на лечението.

Хроничен хепатит В

При клинични изпитвания с 48 седмици на лечение и 24 седмици период на проследяване, профилът на безопасност на Pegasys при пациенти с хроничен хепатит В е бил подобен на този, наблюдаван при пациенти с хроничен хепатит С. С изключение на пирексията, честотата на повечето от съобщените нежелани реакции е била забележимо по-малка при пациенти с хроничен хепатит В, лекувани с монотерапия с Pegasys, в сравнение с пациентите с HCV, лекувани с монотерапия с Pegasys (вж. Таблица 9). Нежелани събития са получили 88% от пациентите, лекувани с Pegasys, в сравнение с 53% от пациентите, лекувани с ламивудин в сравнителната група, като 6% от пациентите, лекувани с Pegasys и 4% от лекуваните с ламивудин са получили сериозни нежелани събития по време на клиничните изпитвания. Нежеланите събития или лабораторните отклонения са довели до оттегляне от лечението с Pegasys на 5% от пациентите, докато под 1% от пациентите са отпаднали от лечението с ламивудин поради такива причини. Процентът на пациенти с цироза, които са отпаднали от лечението, е бил подобен на този от общата популация във всяка група на лечение.

Хроничен хепатит С при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение

Като цяло, профилът на безопасност на Pegasys в комбинация с рибавирин при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение, е подобен на този на нелекуваните дотогава пациенти. При едно клинично изпитване при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение с пегилиран интерферон алфа-2b/рибавирин, с експозиция на пациентите или на 48, или на 72 седмици на лечение, честотата на оттегляне от лечение с Pegasys и лечение с рибавирин поради нежелани събития или лабораторни отклонения е била съответно 6% и 7% в рамената, лекувани 48 седмици, и 12% и 13%, съответно, в рамената, лекувани 72 седмици. Подобни са били резултатите и при пациенти с цироза или преход към цироза, като честотата на оттегляне от лечението с Pegasys и лечението с рибавирин е била по-висока в рамената, лекувани 72 седмици (13% и 15%) в сравнение с рамената, лекувани 48 седмици (6% и 6%). Пациентите, които са се оттеглили от предшестващата терапия с пегилиран интерферон алфа-2b/рибавирин поради хематологични токсични ефекти, не са били включени в това проучване.

При друго клинично изпитване неповлияващите се пациенти с напреднала фиброза или цироза (скор по Ishak от 3 до 6) и нисък изходен брой тромбоцити до 50 000/mm³ са били лекувани 48 седмици. Хематологичните лабораторни отклонения, наблюдавани през първите 20 седмици от проучването, включват анемия (26% от пациентите са получили ниво на хемоглобина <10 g/dl),

неутропения (30% са имали абсолютен брой неутрофили $< 750/\text{mm}^3$) и тромбоцитопения (13% са имали брой на тромбоцитите $< 50\,000/\text{mm}^3$) (вж. точка 4.4).

Хроничен хепатит С и коинфекция с HIV

При пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, профилът на клиничните нежелани реакции, съобщени за Pegasys, приложен самостоятелно или в комбинация с рибавирин, е бил подобен на този, наблюдаван при пациентите, инфектирани само с HCV. При $\geq 1\%$ до $\leq 2\%$ от пациентите с HIV-HCV, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин, се съобщават и други нежелани лекарствени реакции: хиперлактацидемия/лактацидоза, грип, пневмония, емоционална лабилност, апатия, шум в ушите, фаринголарингеална болка, хейлит, придобита липодистрофия и хроматурия. Лечението с Pegasys е било свързано с намаление на абсолютния брой на CD4+ клетки през първите 4 седмици без намаление на процента на CD4+ клетките. Намалението на броя на CD4+ клетките е било обратимо след намаление на дозата или преустановяване на терапията. Приложението на Pegasys не е имало забележимо отрицателно влияние върху контрола на HIV вирусемията по време на терапията или в периода на проследяване. Данните относно пациентите с коинфекция с брой на CD4+ клетките $< 200/\mu\text{l}$ са ограничени.

Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 9 са обобщени нежеланите реакции, които се съобщават при монотерапия с Pegasys при пациенти с хроничен хепатит В или хроничен хепатит С и с Pegasys в комбинация с рибавирин при пациенти с хроничен хепатит С. Нежеланите реакции, съобщени при клинични изпитвания, са групирани според честотата, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$). За спонтанни съобщения на нежелани реакции от постмаркетинговия опит, честотата не е известна (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 9: Нежелани реакции, съобщени при монотерапия с Pegasys при пациенти с HBV или HCV или в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV при клинични изпитвания и постмаркетингова употреба

| Система на организма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|---|-------------|---|---------------------------|----------------------------------|-------------------|--|
| Инфекции и инфестации | | Бронхит, инфекция на горните дихателни пътища, орална кандидоза, херпес симплекс, микотични, вирусни и бактериални инфекции | Пневмония, кожна инфекция | Ендокардит, отит на външното ухо | | Сепсис |
| Неоплазми - доброкачествени и злокачествени | | | Чернодробна неоплазма | | | |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | Тромбоцитопения, анемия, лимфаденопатия | | Панцитопения | Апластична анемия | Чиста аплазия на червените кръвни клетки |

| Система на организма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|--------------------------------------|---|---|----------------------------|---|---|---|
| Нарушения на имунната система | | | Саркоидоза, тиреоидит | Анафилаксия, системен лупус еритематодес, ревматоиден артрит | Идиопатична или тромботична тромбоцитопенична пурпура | Отхвърляне на чернодробна и бъбречна присадка. Болест на Vogt-Koyanagi-Harada |
| Нарушения на ендокринната система | | Хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм | Диабет | Диабетна кетоацидоза | | |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Анорексия | | Дехидратация | | | |
| Психични нарушения | Депресия*, тревожност, безсъние* | Агресия, промени в настроението, емоционални нарушения, нервност, понижено либидо | Суицидни идеи, халюцинации | Самоубийство, психотични нарушения | | Мания, биполярни разстройства, намерение за убийство |
| Нарушения на нервната система | Главоболие, замаяване*, нарушена концентрация | Синкоп, мигрена, влошаване на паметта, слабост, хипоестезия, хиперестезия, парестезия, тремор, нарушение на вкуса, кошмари, сънливост | Периферна невропатия | Кома, гърчове, лицева парализа | | Мозъчна исхемия |
| Нарушения на очите | | Замъглено зрение, болка в очите, възпаление на очите, ксерофталмия | Кървоизлив в ретината | Невропатия на зрителния нерв, оток на папилата, съдово нарушение на ретината, ретинопатия, язва на роговицата | Загуба на зрение, | Серозно отлепване на ретината |
| Нарушения на ухото и лабиринта | | Вертиго, болка в ушите | Загуба на слуха | | | |

| Система на организма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|--|---------------------------------------|--|-----------------------------------|--|---|----------------------|
| Сърдечни нарушения | | Тахикардия, периферен оток, сърцебиене | | Миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия, стенокардия, аритмия, предсърдно мъждене, перикардит, надкамерна тахикардия | | |
| Съдови нарушения | | Зачервяване на кожата | Хипертония | Мозъчен кръвоизлив, васкулит | | Периферна исхемия |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Диспнея, кашлица | Диспнея при усилие, епистаксис, назофарингит, конгестия на синусите, назална конгестия, ринит, болки в гърлото | Хрипове | Интерстициален пневмонит, включително с летален изход, белодробен емболизъм | | |
| Стомашно-чревни нарушения | Диария*, гадене*, коремна болка* | Повръщане, диспепсия, дисфагия, разязвявания в устата, кървене от венците, глосит, стоматит, метеоризъм, сухота в устата | Кървене от стомашно-чревния тракт | Пептична язва, панкреатит | | Исхемичен колит |
| Хепатобилиарни нарушения | | | Чернодробна дисфункция | Чернодробна недостатъчност, холангит, мастна чернодробна дегенерация | | |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Алоpecia, дерматит, сърбеж, суха кожа | Псориазис, уртикария, екзема, обрив, засилено изпотяване, нарушение на кожата, реакция на фоточувствителност, нощно изпотяване | | | Синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, ангиоедем, еритема мултиформе | |

| Система на организма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|---|---|--|---------|---------------------------|-------------|----------------------|
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Миалгия, артралгия | Болка в гърба, артрит, мускулна слабост, костна болка, болка в шията, мускулно-скелетна болка, мускулни спазми | | Миозит | | Рабдомиолиза |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | | | Бъбречна недостатъчност | | |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | | Импотентност | | | | |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Пирексия, ригор*, болка*, астения, умора, реакция на мястото на инжектиране*, раздразнителност* | Болка в гърдите, грипоподобно заболяване, неразположение, летаргия, горещи вълни, жажда | | | | |
| Изследвания | | Понижение на теллото | | | | |
| Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции | | | | Предозиране на веществото | | |

*Тези нежелани реакции са били чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) при пациенти с хроничен хепатит В, лекувани с монотерапия с Pegasys

Описание на избрани нежелани реакции

Лабораторни стойности

Лечението с Pegasys е свързано с абнормни стойности на лабораторните показатели: повишение на ALT, повишение на билирубина, електролитни нарушения (хипокалиемия, хипокалциемия, хипофосфатемия), хипергликемия, хипогликемия и повишаване на нивата на триглицеридите (вж. точка 4.4). При до 2% от пациентите, лекувани с монотерапия с Pegasys и с комбинирана терапия с рибавирин, е наблюдавано повишение на нивата на ALT, което е довело до коригиране на дозата или преустановяване на лечението.

Лечението с Pegasys е свързано с понижаване на стойностите на хематологичните показатели (левкопения, неутропения, лимфопения, тромбоцитопения и хемоглобин), които обикновено се подобряват след коригиране на дозата и се връщат към нивата преди лечението от 4 до 8 седмици след преустановяване на терапията (вж. точки 4.2 и 4.4).

Умерена (АБН: $0,749-0,5 \times 10^9/l$) и тежка (АБН: $< 0,5 \times 10^9/l$) неутропения е наблюдавана съответно при 24% (216/887) и 5% (41/887) от пациентите, получавали Pegasys 180 микрограма и рибавирин 1000/1200 милиграма в продължение на 48 седмици.

Анти-интерферон антитела

1-5% от пациентите, лекувани с Pegasys, са развили неутрализиращи анти-интерферон антитела. Както при другите интерферони, по-висока честота на неутрализиращи антитела е наблюдавана при хроничен хепатит В. И при двете заболявания обаче това не е корелирало с липса на терапевтичен отговор.

Тиреоидна функция

Лечението с Pegasys е свързано с клинично значими промени в стойностите на лабораторните показатели на тиреоидната функция, които са наложили клинична намеса (вж. точка 4.4). Честотата (4,9%), наблюдавана при пациенти, получаващи Pegasys/рибавирин (NV15801), е подобна на тази, наблюдавана при другите интерферони.

Лабораторни стойности при пациенти, коинфектирани с HIV-HCV

Въпреки че признаци на хематологична токсичност от неутропения, тромбоцитопения и анемия са наблюдавани по-често при пациенти с HIV-HCV, при повечето от тях овладяването им е било възможно чрез промяна на дозата и приложение на растежни фактори, като нечесто се е налагало преждевременно преустановяване на лечението. Намаляване на АБН под 500 клетки/mm³ е наблюдавано съответно при 13% и 11% от пациентите, получавали монотерапия с Pegasys и комбинирано лечение. Намаление на тромбоцитите под 50 000/mm³ е наблюдавано съответно при 10% и 8% от пациентите, получавали монотерапия с Pegasys и комбинирано лечение. Анемия (хемоглобин < 10 g/dl) се съобщава съответно при 7% и 14% от пациентите, получавали монотерапия с Pegasys или комбинирано лечение.

Педиатрична популация

Хроничен хепатит С

При едно клинично изпитване при 114 педиатрични пациенти (на възраст от 5 до 17 години), лекувани с Pegasys самостоятелно или в комбинация с рибавирин (вж. точка 5.1), промяна на дозата е била необходима при приблизително една трета от пациентите, най-често поради неутропения и анемия. По принцип, профилът на безопасност, наблюдаван при педиатрични пациенти, е подобен на този при възрастни. При педиатричното проучване, най-често срещаните нежелани реакции при пациенти, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин в продължение на до 48 седмици, са грипоподобно заболяване (91%), главоболие (64%), стомашно-чревно нарушение (56%) и реакция на мястото на инжектиране (45%). Пълен списък на нежеланите реакции, съобщени при тази група на лечение (n=55), е даден в Таблица 10. Седем пациенти, получавали комбинирано лечение с Pegasys и рибавирин в продължение на 48 седмици, са прекъснали лечението поради причини, свързани с безопасността (депресия, отклонения при психиатрична експертиза, преходна слепота, ексудати в ретината, хипергликемия, захарен диабет тип 1 и анемия). Повечето от нежеланите реакции, съобщени в проучването, са леки или умерени по тежест. Тежки нежелани реакции са съобщени при 2-ма пациенти в групата на комбинирана терапия с Pegasys плюс рибавирин (хипергликемия и холецистектомия).

Таблица 10: Нежелани реакции, които са докладвани при педиатрични пациенти с HCV и с назначена терапия с Pegasys и рибавирин в проучване NV17424

| Органна система | Много чести | Чести |
|---|---|---|
| Инфекции и инфестации | | Инфекциозна мононуклеоза, стрептококов фарингит, грип, вирусен гастроентерит, кандидоза, гастроентерит, зъбен абсцес, хордеолум, инфекция на пикочните пътища, назофарингит |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | Анемия |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Намален апетит | Хипергликемия, захарен диабет тип 1 |
| Психични нарушения | Безсъние | Депресия, тревожност, халюцинации, абнормно поведение, агресия, гняв, разстройство с дефицит на вниманието/хиперактивност |
| Нарушения на нервната система | Главоболие | Замайване, нарушение на вниманието, мигрена |
| Нарушения на очите | | Преходна слепота, ексудати в ретината, зрителни нарушения, дразнене в очите, болки в очите, сърбеж в очите |
| Нарушения на ухото и лабиринта | | Болка в ухото |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | Диспнея, епистаксис |
| Стомашно-чревни нарушения | Стомашно-чревно нарушение | Болка в горната част на корема, стоматит, гадене, афтозен стоматит, нарушение на устата |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Обрив, сърбеж, алопеция | Подуване на лицето, лекарствен обрив |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Мускулно-скелетна болка | Болка в гърба, болки в крайниците |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | Дизурия, инконтиненция, нарушение на пикочните пътища |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | | Вагинално течение |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Грипоподобно заболяване, реакция на мястото на инжектиране, раздразнителност, умора | Пирексия, хематом на мястото на приложение, болка |
| Изследвания | | Отклонения при психиатрична експертиза |
| Хирургически и медицински интервенции | | Екстракция на зъб, холецистектомия |
| Социални предпоставки | | Проблеми в обучението |

Наблюдавано е потискане на растежа при педиатрични пациенти (вж. точка 4.4). При педиатрични пациенти, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys плюс рибавирин е наблюдавано изоставане в теглото и ръста след 48 седмици на лечение, в сравнение с изходното ниво. Персентилите за тегло за възрастта и ръст за възрастта в сравнение с популацията, приета за норма, намаляват в хода на лечението. В края на 2 годишното проследяване след терапията, повечето от пациентите са се върнали към персентилите за тегло и ръст на изходната нормативна крива на растежа (средният персентил за тегло е 64% на изходно ниво и 60% на втората година след лечението; средният персентил за ръст е 54% на изходно ниво и 56% на втората година след лечението). В края на лечението, 43% от пациентите са имали намаление

на персентила за тегло от 15 или повече персентила, а 25% са имали намаление на персентила за ръст от 15 или повече персентила, в сравнение с нормативните криви на растежа. На втората година след лечението, 16% от пациентите остават с 15 или повече персентила под изходната крива на теглото, а 11% остават с 15 или повече персентила под изходната крива на ръста.

Лабораторни стойности

Намалението на хемоглобина, неутрофилите и тромбоцитите може да наложи намаление на дозата или трайно преустановяване на лечението (вж. Таблица 3 и Таблица 7). Повечето лабораторни отклонения, отбелязани по време на клиничното изпитване, са се върнали до изходните нива малко след преустановяване на лечението.

4.9 Предозиране

Има съобщения за предозиране, включващо 2 инжекции в последователни дни (вместо през една седмица), до ежедневно инжектиране в продължение на 1 седмица (т.е. 1260 микрограма седмично). При нито един от тези пациенти не са отбелязани необичайни, тежки или ограничаващи лечението събития. При клинични изпитвания са прилагани седмични дози до 540 и 630 микрограма съответно при пациенти с бъбречно-клетъчен карцином и хронична миелогенна левкемия. Доза-ограничаващите токсични реакции са били умора, повишени чернодробни ензими, неутропения и тромбоцитопения, които съответстват на лечението с интерферон.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, интерферони, АТС код: L03AB11

Механизъм на действие

Пегилираният интерферон алфа-2а (Pegasys) се образува при конюгирането на PEG реагент (бис-монометокси полиетилен гликол) с интерферон алфа-2а. Pegasys притежава антивирусна и антипролиферативна активност *in vitro*, която е характерна за интерферон алфа-2а.

Интерферон алфа-2а е конюгиран с бис-[монометокси полиетилен гликол] до заместване на един мол полимер/мол протеин. Средната молекулна маса е приблизително 60 000, от които протеиновата част представлява приблизително 20 000.

Фармакодинамични ефекти

След лечение с Pegasys 180 микрограма нивата на HCV РНК намаляват двуфазно при отговарящи пациенти с хепатит С. Първата фаза на намалението започва 24 до 36 часа след първата доза Pegasys и е последвана от втората фаза на намалението, която продължава през следващите 4 до 16 седмици при пациенти, които са достигнали траен вирусологичен отговор. Рибавирин не е показал значителен ефект върху началната вирусна кинетика през първите 4 до 6 седмици при пациенти, лекувани с комбинацията рибавирин и пегилиран интерферон алфа-2а или интерферон алфа.

Клинична ефикасност и безопасност

Хроничен хепатит В

При всички клинични изпитвания са набирани пациенти с хроничен хепатит В с активна вирусна репликация, измерена чрез HBV ДНК, повишени нива на ALT и резултати от чернодробна биопсия, отговарящи на хроничен хепатит. В проучване WV16240 са набирани

пациенти, положителни за HBeAg, а в проучване WV16241 – пациенти, отрицателни за HBeAg и положителни за анти-HBe. И в двете проучвания продължителността на лечението е 48 седмици, с 24-седмичен период на проследяване без лечение. При двете проучвания е сравнявано лечение с Pegasys плюс плацебо срещу Pegasys плюс ламивудин срещу монотерапия с ламивудин. В тези клинични изпитвания не са били включвани пациенти, инфектирани едновременно с HBV-HIV.

Степента на повлияване в края на периода на проследяване при двете проучвания е представена в Таблица 11. При проучване WV16240 първичните крайни точки за ефикасност са HBeAg сероконверсия и HBV ДНК под 10^5 копия/ml. При проучване WV16241 първичните крайни точки за ефикасност са нормализиране на ALT и HBV ДНК под 2×10^4 копия/ml. HBV ДНК е била измервана чрез COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR тест (граница на откриване 200 копия/ml).

Общо 283/1351 (21%) от пациентите са имали напреднала фиброза или цироза, 85/1351 (6%) са имали цироза. Не е открита разлика в степента на повлияване между тези пациенти и пациентите без напреднала фиброза или цироза.

Таблица 11: Серологичен, вирусологичен и биохимичен отговор при хроничен хепатит В

| Показател за отговор | HBeAg положителни Проучване WV16240 | | | HBeAg отрицателни/анти-HBe положителни Проучване WV16241 | | |
|----------------------|--|--|----------------------------------|--|--|----------------------------------|
| | Pegasys 180 µg и плацебо (N = 271) | Pegasys 180 µg и Ламивудин 100 mg (N = 271) | Ламивудин 100 mg (N = 272) | Pegasys 180 µg и плацебо (N = 177) | Pegasys 180 µg и Ламивудин 100 mg (N = 179) | Ламивудин 100 mg (N = 181) |
| HBeAg сероконверсия | 32% [#] | 27% | 19% | N/A | N/A | N/A |
| HBV ДНК отговор* | 32% [#] | 34% | 22% | 43% [#] | 44% | 29% |
| Нормализиране на ALT | 41% [#] | 39% | 28% | 59% [#] | 60% | 44% |
| HBsAg сероконверсия | 3% [#] | 3% | 0% | 3% | 2% | 0% |

* За HBeAg-положителни пациенти: HBV ДНК < 10^5 копия/ml

За HBeAg-отрицателни/анти-HBe-положителни пациенти: HBV ДНК < 2×10^4 копия/ml

[#] p-стойност (в сравнение с ламивудин) $\leq 0,01$ (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel)

Хистологичният отговор е подобен в трите групи на лечение във всяко проучване; при пациентите, които са показали траен вирусологичен отговор 24 седмици след края на лечението обаче, и вероятността за хистологично подобрение е била значително по-голяма.

Всички пациенти, завършили клиничните изпитвания фаза III, са отговаряли на критериите за включване в продължително последващо проучване (WV16866). При пациентите от проучване WV16240, получавали монотерапия с Pegasys и включени в продължителното последващо проучване, честотата на продължителна HBeAg сероконверсия 12 месеца след края на лечението е била 48% (73/153). При пациентите, получавали монотерапия с Pegasys в проучване WV16241, степента на отговор на HBV ДНК и нормализирането на ALT 12 месеца след края на лечението е била съответно 42% (41/97) и 59% (58/99).

Хроничен хепатит С

Предвидимост на отговора

Моля, направете справка с точка 4.2, в Таблица 2.

Доза-отговор при монотерапия

При директно сравняване с дозата от 90 микрограма, дозата от 180 микрограма е свързана с подобър траен вирусологичен отговор при пациентите с цироза, но при едно проучване при нециротични пациенти подобни резултати са били получени с дози от 135 микрограма и 180 микрограма.

Потвърдителни клинични изпитвания при нелекувани преди това възрастни пациенти

Във всички клинични изпитвания са набирани нелекувани с интерферон пациенти с хроничен хепатит С, потвърден от измерими нива на серумна HCV РНК, повишени нива на ALT (с изключение на проучване NR16071) и чернодробна биопсия, съответстваща на хроничен хепатит. В проучване NV15495 специално са набирани пациенти с хистологично доказана цироза (около 80%) или преход към цироза (около 20%). Само пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, са включвани в проучване NR15961 (вж. Таблица 20). Тези пациенти са имали стабилно HIV заболяване и средният брой на CD4 Т-клетки е бил около 500 клетки/ μ l.

За схемите на лечение, продължителността на терапията и изхода от проучването при пациенти с моноинфекция с HCV и пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, вижте съответно Таблицы 12, 13, 14 и Таблица 20. Вирусологичният отговор е определен като неоткриваеми нива на HCV РНК при измерване с COBAS AMPLICOR™ HCV тест, версия 2,0 (граница на откриване 100 копия/ml, еквивалентни на 50 IU/ml) и траен вирусологичен отговор, изразяващ се с една отрицателна проба приблизително 6 месеца след края на лечението.

Таблица 12: Вирусологичен отговор при пациенти с HCV

| | Монотерапия с Pegasys | | | | Комбинирана терапия с Pegasys | | |
|-----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|--------------------------|---|---|--|
| | нециротични и циротични пациенти | | циротични пациенти | | нециротични и циротични пациенти | | |
| | Проучване NV15496 + NV15497 + NV15801 | | Проучване NV15495 | | Проучване NV15942 | Проучване NV15801 | |
| | Pegasys 180 μ g | Интерферон алфа-2а 6MIU/3MIU и 3 MIU | Pegasys 180 μ g | Интерферон алфа-2а 3 MIU | Pegasys 180 μ g и Рибавирин 1000/1200 mg (N = 436) 48 седмици | Pegasys 180 μ g и Рибавирин 1000/1200 mg (N = 453) 48 седмици | Интерферон алфа-2b 3 MIU и Рибавирин 1000/1200 mg (N = 444) 48 седмици |
| Отговор в края на лечението | 55-69% | 22%-28% | 44% | 14% | 68% | 69% | 52% |
| Общ траен отговор | 28-39% | 11%-19% | 30%* | 8%* | 63% | 54%** | 45%** |

* 95% CI за разликата: 11% до 33%

** 95% CI за разликата: 3% до 16%

p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,001

p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,003

Вирусологичните отговори на HCV моноинфектирани пациенти, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин, по отношение на генотипа и вирусното натоварване преди лечението и по отношение на генотипа, вирусното натоварване преди лечението и бързия вирусологичен отговор на 4-та седмица, са обобщени съответно в Таблица 13 и Таблица 14. Резултатите от проучване NV15942 дават основание да се препоръча схемата на лечение,

основана на генотипа, изходното вирусно натоварване и вирусологичния отговор на 4-та седмица (вж. Таблици 1, 13 и 14).

Разликата между схемите на лечение обикновено не се повлиява от наличие/липса на цироза; поради това препоръките за лечение при генотип 1, 2 или 3 не зависят от тази изходна характеристика.

Таблица 13: Траен вирусологичен отговор, основаващ се на генотипа и вирусното натоварване преди лечението, след комбинирана терапия с Pegasis и рибавирин при пациенти с HCV

| | Проучване NV15942 | | | | Проучване NV15801 | |
|----------------------------|---|---|---|---|---|--|
| | Pegasis 180 µg и Рибавирин 800 mg 24 седмици | Pegasis 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 24 седмици | Pegasis 180 µg и Рибавирин 800 mg 48 седмици | Pegasis 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици | Pegasis 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици | Интерферон алфа-2b/ 3 MIU и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици |
| Генотип 1 | 29% | 42% (49/118)* | 41% (102/250)* | 52% | 45% (134/298) | 36% (103/285) |
| Ниско вирусно натоварване | (29/101) | 52% (37/71) | 55% (33/60) | (142/271)* | 53% (61/115) | 44% (41/94) |
| Високо вирусно натоварване | 41% (21/51) | 26% (12/47) | 36% (69/190) | 65% (55/85) | 40% (73/182) | 33% (62/189) |
| Генотип 2/3 | 84% (81/96) | 81% (117/144) | 79% (78/99) | 80% (123/153) | 71% (100/140) | 61% (88/145) |
| Ниско вирусно натоварване | 85% (29/34) | 83% (39/47) | 88% (29/33) | 77% (37/48) | 76% (28/37) | 65% (34/52) |
| Високо вирусно натоварване | 84% (52/62) | 80% (78/97) | 74% (49/66) | 82% (86/105) | 70% (72/103) | 58% (54/93) |
| Генотип 4 | (0/5) | (8/12) | (5/8) | (9/11) | (10/13) | (5/11) |

Ниско вирусно натоварване = $\leq 800\,000$ IU/ml; Високо вирусно натоварване = $> 800\,000$ IU/ml

* Pegasis 180 µg и рибавирин 1000/1200 mg, 48 седмици срещу Pegasis 180 µg и рибавирин 800 mg, 48 седмици: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 1,52 (1,07 до 2,17) р-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,020

* Pegasis 180 µg и рибавирин 1000/1200 mg, 48 седмици срещу Pegasis 180 µg и рибавирин 1000/1200 mg, 24 седмици: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 2,12 (1,30 до 3,46) р-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,002.

Възможността за намаление на продължителността на лечението на 24 седмици при пациенти с генотип 1 и 4 е изследвана на базата на траен бърз вирусологичен отговор, наблюдаван при пациенти с бърз вирусологичен отговор на 4-та седмица при проучвания NV15942 и ML17131 (вж. Таблица 14).

Таблица 14: Траен вирусологичен отговор, основаващ се на бързия вирусологичен отговор на 4-та седмица при генотип 1 и 4 след комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти с HCV

| | Проучване NV15942 | | Проучване ML17131 |
|----------------------------|---|---|---|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 24 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 24 седмици |
| Генотип 1 БВО | 90% (28/31) | 92% (47/51) | 77% (59/77) |
| Ниско вирусно натоварване | 93% (25/27) | 96% (26/27) | 80% (52/65) |
| Високо вирусно натоварване | 75% (3/4) | 88% (21/24) | 58% (7/12) |
| Генотип 1 не-БВО | 24% (21/87) | 43% (95/220) | - |
| Ниско вирусно натоварване | 27% (12/44) | 50% (31/62) | - |
| Високо вирусно натоварване | 21% (9/43) | 41% (64/158) | - |
| Генотип 4 БВО | (5/6) | (5/5) | 92% (22/24) |
| Генотип 4 не-БВО | (3/6) | (4/6) | - |

Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml; Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml

БВО = бърз вирусологичен отговор (HCV РНК не се открива) на 4-та седмица и HCV РНК не се открива на 24-та седмица

Макар и ограничени, данните показват, че намаляване на лечението на 24 седмици би могло да се свърже с повишен риск от рецидив (вж. Таблица 15).

Таблица 15: Рецидив на вирусологичен отговор в края на лечението при популация с бърз вирусологичен отговор

| | Проучване NV15942 | | Проучване NV15801 |
|----------------------------|---|---|---|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 24 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици |
| Генотип 1 БВО | 6,7% (2/30) | 4,3% (2/47) | 0% (0/24) |
| Ниско вирусно натоварване | 3,8% (1/26) | 0% (0/25) | 0% (0/17) |
| Високо вирусно натоварване | 25% (1/4) | 9,1% (2/22) | 0% (0/7) |
| Генотип 4 БВО | (0/5) | (0/5) | 0% (0/4) |

Възможността за намаляване на продължителността на лечение до 16 седмици при пациенти с генотип 2 или 3 е изпитвана въз основа на траен вирусологичен отговор, наблюдаван при пациенти с бърз вирусологичен отговор на седмица 4 в проучване NV17317 (вж. Таблица 16).

В проучване NV17317 при пациенти, инфектирани с вирусен генотип 2 или 3, всички пациенти са получавали Pegasys 180 mcg s.c. веднъж седмично и рибавирин в доза 800 mg и са рандомизирани за лечение 16 или 24 седмици. Лечението с обща продължителност 16 седмици е довело до по-нисък траен вирусологичен отговор (65%) в сравнение с лечението от 24 седмици (76%) (p < 0,0001).

Трайният вирусен отговор, постигнат с 16 седмици на лечение и с 24 седмици на лечение, е изследван и чрез ретроспективен анализ на подгрупа пациенти, които са били HCV РНК отрицателни на седмица 4 и са имали НВН на изходно ниво (вж. Таблица 16).

Таблица 16: Траен вирусологичен отговор - общ и основаващ се на бърз вирусологичен отговор на 4-та седмица за генотип 2 или 3 след комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти с HCV

| Проучване NV17317 | | | | |
|----------------------------|--|--|--------------------------------|------------|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 16 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 24 седмици | Разлика в лечението [95%CI] | р-стойност |
| Генотип 2 или 3 | 65% (443/679) | 76% (478/630) | -10,6% [-15,5%; -0,06%] | P < 0,0001 |
| Генотип 2 или 3 БВО | 82% (378/461) | 90% (370/410) | -8,2% [-12,8% ; -3,7%] | P = 0,0006 |
| Ниско вирусно натоварване | 89% | 94% | -5,4% [-12% ; 0,9%] | P = 0,11 |
| Високо вирусно натоварване | 78% (231/295) | 88% (229/260) | -9,7% [-15,9% ; -3,6%] | P = 0,002 |

Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml; Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml
БВО = бърз вирусологичен отговор (неизмерима HCV РНК) на седмица 4.

Засега не е ясно дали по-висока доза рибавирин (напр., 1000/1200 mg на ден въз основа на телесното тегло) води до по-висока честота на ТВО отколкото 800 mg на ден, когато лечението се скъси до 16 седмици.

Данните показват, че намаляването на лечението на 16 седмици е свързано с по-висок риск от рецидив (вж. Таблица 17).

Таблица 17: Рецидив на вирусологичния отговор след края на лечението при пациенти с генотип 2 или 3 с бърз вирусологичен отговор

| Проучване NV17317 | | | | |
|----------------------------|--|--|--------------------------------|------------|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 16 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 24 седмици | Разлика в лечението [95%CI] | р-стойност |
| Генотип 2 или 3 БВО | 15% (67/439) | 6% (23/386) | 9,3% [5,2% ; 13,6%] | P < 0,0001 |
| Ниско вирусно натоварване | 6% (10/155) | 1% (2/141) | 5% [0,6% ; 10,3%] | P = 0,04 |
| Високо вирусно натоварване | 20% (57/284) | 9% (21/245) | 11,5% [5,6% ; 17,4%] | P = 0,0002 |

Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml; Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml
БВО = бърз вирусологичен отговор (неизмерима HCV РНК) на седмица 4.

По-добрата ефикасност на Pegasys в сравнение с интерферон алфа-2а е доказана също и по отношение на хистологичния отговор, включително при пациенти с цироза и/или пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV.

Хроничен хепатит С при възрастни, при пациенти, които не са се повлияли от предишестващо лечение

При проучване MV17150 пациентите, които не са се повлияли от предишестващо лечение с пегилиран интерферон алфа-2b плюс рибавирин, са били рандомизирани за четири различни видове лечение:

- Pegasys 360 µg/седмично за 12 седмици, последвано от 180 µg/седмично за още 60 седмици
- Pegasys 360 µg/седмично за 12 седмици, последвано от 180 µg/седмично за още 36 седмици
- Pegasys 180 µg/седмично за 72 седмици
- Pegasys 180 µg/седмично за 48 седмици

Всички пациенти са получавали рибавирин (1000 или 1200 mg/на ден) в комбинация с Pegasys. Всички рамена, които са били лекувани, са оставени за проследяване 24 седмици без лечение.

Множественият регресионен анализ и сборен анализ на групите, оценяващи влиянието на продължителността на лечението и употребата на въвеждаща доза, категорично идентифицират продължителността на лечение от 72 седмици като основна причина за достигане на траен вирусологичен отговор. В Таблица 18 са показани разликите в трайния вирусологичен отговор (ТВО), основаващи се на продължителността на лечението, демографските данни и най-добрият получен отговор от предходни лечения.

Таблица 18: Вирусологичен отговор (ВО) на седмица 12 и траен вирусологичен отговор (ТВО) при пациенти с вирусологичен отговор на седмица 12 след лечение с комбинирана терапия Pegasys и рибавирин при пациенти, които не са се повлияли от пегинтерферон алфа-2b плюс рибавирин

| Проучване MV17150 | | | |
|--|--|---|--|
| | Pegasys 360/180 или 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 72 или 48 седмици (N = 942) Пациенти с ВО на седмица 12^a (N = 876) | Pegasys 360/180 или 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 72 седмици (N = 473) ТВО при пациенти с ВО на седмица 12^b (N = 100) | Pegasys 360/180 или 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици (N = 469) ТВО при пациенти с ВО на седмица 12^b (N = 57) |
| Общо | | | |
| Ниско вирусно натоварване | 18% (157/876) | 57% (57/100) | 35% (20/57) |
| Високо вирусно натоварване | 35% (56/159) | 63% (22/35) | 38% (8/21) |
| | 14% (97/686) | 54% (34/63) | 32% (11/34) |
| Генотип 1/4 | | | |
| Ниско вирусно натоварване | 17% (140/846) | 55% (52/94) | 35% (16/46) |
| Високо вирусно натоварване | 35% (54/154) | 63% (22/35) | 37% (7/19) |
| | 13% (84/663) | 52% (30/58) | 35% (9/26) |
| Генотип 2/3 | | | |
| Ниско вирусно натоварване | 58% (15/26) | (4/5) | (3/10) |
| Високо вирусно натоварване | (2/5) | — | (1/2) |
| | (11/19) | (3/4) | (1/7) |
| Стадий на цирроза | | | |
| Цирроза | 8% (19/239) | (6/13) | (3/6) |
| Без цирроза | 22% (137/633) | 59% (51/87) | 34% (17/50) |
| Най-добър отговор по време на предходно лечение | | | |
| ≥2log ₁₀ понижение в HCV РНК | 28% (34/121) | 68% (15/22) | (6/12) |
| <2log ₁₀ понижение в HCV РНК | 12% (39/323) | 64% (16/25) | (5/14) |
| Липсва най-добър предходен отговор | 19% (84/432) | 49% (26/53) | 29% (9/31) |

Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml, Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml.

^a При пациенти, при който е постигнато потискане на вируса (неизмерима HCV РНК, <50 IU/ml) на седмица 12, се счита, че има вирусологичен отговор на седмица 12. Пациенти, при които липсват HCV РНК резултати на седмица 12, са изключени от анализа.

^b Пациенти, при които е постигнато потискане на вируса на седмица 12, но при които липсват HCV РНК резултати в края на проследяването, се считат за неповлияли се.

В проучването HALT-C пациентите с хроничен хепатит С и напреднала фиброза или цироза, които не са се повлияли от предшестваща монотерапия с интерферон алфа или пегилиран интерферон алфа или с комбинирана терапия с рибавирин, са били лекувани с Pegasys 180 µg седмично и рибавирин 1000/1200 mg дневно. Пациентите, които са достигнали неизмерими нива на HCV РНК след 20 седмици на лечение, са останали на комбинирана терапия с Pegasys плюс рибавирин общо 48 седмици и след това са проследявани за 24 седмици след края на лечението. Вероятността от траен вирусологичен отговор варира в зависимост от предходната терапевтична схема; вижте Таблица 19.

Таблица 19: Траен вирусологичен отговор в HALT-C според предходната терапевтична схема при неповлиялата се популация

| Предходно лечение | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици |
|-------------------------------------|---|
| Интерферон | 27% (70/255) |
| Пегилиран интерферон | 34% (13/38) |
| Интерферон плюс рибавирин | 13% (90/692) |
| Пегилиран интерферон плюс рибавирин | 11% (7/61) |

Пациенти, коинфектирани с HIV-HCV

Вирусологичните отговори на пациентите, получавали монотерапия с Pegasys и комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин, по отношение на генотипа и вирусното натоварване преди лечението при пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, са обобщени в Таблица 20 по-долу.

Таблица 20: Траен вирусологичен отговор, основаващ се на генотипа и вирусното натоварване преди лечението, след комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти, коинфектирани с HIV-HCV

| Проучване NR15961 | | | |
|----------------------------|--|---|--|
| | Интерферон алфа-2a 3 MIU и Рибавирин 800 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Плацебо 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 48 седмици |
| Всички пациенти | 12% (33/285)* | 20% (58/286)* | 40% (116/289)* |
| Генотип 1 | 7% (12/171) | 14% (24/175) | 29% (51/176) |
| Ниско вирусно натоварване | 19% (8/42) | 38% (17/45) | 61% (28/46) |
| Високо вирусно натоварване | 3% (4/129) | 5% (7/130) | 18% (23/130) |
| Генотип 2/3 | 20% (18/89) | 36% (32/90) | 62% (59/95) |
| Ниско вирусно натоварване | 27% (8/30) | 38% (9/24) | 61% (17/28) |
| Високо вирусно натоварване | 17% (10/59) | 35% (23/66) | 63% (42/67) |

Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml; Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml

* Pegasys 180 µg и рибавирин 800 mg срещу Интерферон алфа-2a 3 MIU и рибавирин 800 mg: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 5,40 (3,42 до 8,54); p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0001

* Pegasys 180 µg и рибавирин 800 mg срещу Pegasys 180 µg: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 2,89 (1,93 до 4,32); p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0001

* Интерферон алфа-2a 3 MIU и рибавирин 800 mg срещу Pegasys 180 µg: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 0,53 (0,33 до 0,85); p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0084

При едно последващо проучване (NV18209) при пациенти, коинфектирани с HCV генотип 1 и HIV, е сравнявано лечение с Pegasys 180 µg седмично с рибавирин 800 mg или 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg) дневно в продължение на 48 седмици. От изпитването не са направени изводи за ефикасността. Профилите на безопасност в двете групи рибавирин

съответстват на известния профил на безопасност на комбинираното лечение с Pegasys плюс рибавирин и не са показателни за никакви разлики, с изключение на леко увеличение на случаите с анемия в групата с високата доза рибавирин.

HCV пациенти с нормална ALT

При проучване NR16071 пациенти с HCV и нормални стойности на ALT са били рандомизирани за лечение с Pegasys 180 микрограма седмично и рибавирин 800 милиграма дневно в продължение на 24 или 48 седмици, последвано от 24-седмичен период на проследяване без лечение или 72 седмици без лечение. Броят на пациентите с траен вирусологичен отговор, съобщени от рамената в това проучване, е бил подобен на броя на пациентите в съответните рамена от проучване NV15942.

Педиатрична популация

При спонсорираното от изследователя проучване CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study (Международно изпитване на хроничен хепатит С при деца) 65 деца и юноши (6-18-годишна възраст) с хронична HCV инфекция са лекувани с Pegasys 100 µg/m² s.c. веднъж седмично и рибавирин 15 mg/kg дневно в продължение на 24 седмици (при генотип 2 и 3) или за 48 седмици (при всички други генотипове). Предварителните и ограничени данни за безопасност не показват видими отклонения от известния профил на безопасност на комбинацията при възрастни с хронична HCV инфекция, но не се съобщава за възможното повлияване на растежа, което е важно. Резултатите от ефикасността са подобни на съобщените при възрастните.

При проучването NV17424 (PEDS-C), нелекувани преди това педиатрични пациенти на възраст от 5 до 17 години (55% < 12-годишна възраст) с компенсирани хроничен хепатит С и откриваема HCV РНК, са лекувани с Pegasys 180 µg x BSA/1,73 m² веднъж седмично, със или без рибавирин 15 mg/kg/ден в продължение на 48 седмици. Всички пациенти са проследявани в продължение на 24 седмици след лечението. Общо 55 пациенти са получили първоначално комбинирано лечение с Pegasys плюс рибавирин, от които 51% са жени, 82% са от бялата раса, а 82% са инфектирани с HCV генотип 1. Резултатите за ефикасност за тези пациенти са обобщени в Таблица 21.

Таблица 21: Траен вирусологичен отговор при проучването NV17424

| | Pegasys 180 µg x BSA/1,73 m² + Рибавирин 15 mg/kg (N=55)* |
|--------------------------------|---|
| Всички HCV генотипове** | 29 (53%) |
| HCV генотип 1 | 21/45 (47%) |
| HCV генотип 2 и 3 | 8/10 (80%) |

*Резултатите показват неизмерима HCV РНК, определена с помощта на AMPLICOR HCV тест v2 като HCV РНК под 50 IU/ml след 24 седмици на лечение.

**Заплануваната продължителност на лечение е 48 седмици, независимо от генотипа

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Серумни концентрации на пегинтерферон алфа-2а се откриват при здрави лица 3 до 6 часа след еднократно подкожно инжектиране на 180 микрограма Pegasys. До 24 часа се достига около 80% от максималната серумна концентрация. Абсорбцията на Pegasys е продължителна, като максимални серумни концентрации се достигат 72 до 96 часа след приложението. Абсолютната бионаличност на Pegasys е 84 % и е подобна на тази, наблюдавана при интерферон алфа-2а.

Разпределение

Пегинтерферон алфа-2а се намира предимно в кръвния ток и екстрацелуларната течност, както се вижда от обема на разпределение в стационарно състояние (V_d) от 6 до 14 литра след интравенозно приложение при хора. Балансът на масата, тъканното разпределение и автордиоимунографичните изследвания на цялото тяло при плъхове показват, че освен високата концентрация в кръвта, пегинтерферон алфа-2а се разпределя в черния дроб, бъбреците и костния мозък.

Биотрансформация

Метаболизмът на Pegasys не е напълно изяснен; проучвания при плъхове обаче показват, че бъбреците са главният орган за екскреция на белязания материал.

Елиминиране

Системният клирънс на пегинтерферон алфа-2а при хора е около 100 пъти по-нисък от този на ендогенния интерферон алфа-2а. След интравенозно приложение, терминалният полуживот на пегинтерферон алфа-2а при здрави лица е около 60 до 80 часа в сравнение с 3 до 4 часа на стандартния интерферон. Терминалният полуживот след подкожно приложение при пациенти е по-продължителен, със средна стойност от 160 часа (84 до 353 часа). Терминалният полуживот може да отразява не само елиминационната фаза на съединението, но и удължената абсорбция на Pegasys.

Линейност/нелинейност

При прилагане веднъж седмично се наблюдава пропорционално на дозата увеличение на експозицията на Pegasys при здрави лица и при пациенти с хроничен хепатит В или С.

При пациенти с хроничен хепатит В или С, серумните концентрации на пегинтерферон алфа-2а след прилагане веднъж седмично в продължение на 6 до 8 седмици се увеличават 2 до 3 пъти в сравнение със стойностите след еднократно приложение. След 8 седмици на приложение веднъж седмично не се открива по-нататъшно увеличение. Съотношението максимални : минимални стойности след лечение в продължение на 48 седмици е около 1,5 до 2. Серумните концентрации на пегинтерферон алфа-2а се поддържат в продължение на една цяла седмица (168 часа).

Пациенти с бъбречно увреждане

Бъбречното увреждане е свързано с леко намаление на CL/F и удължен полуживот. При пациенти ($n = 3$) с CL_{crea} между 20-40 ml/мин средният CL/F е намален с 25% в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти в терминален стадий на бъбречно заболяване, подложени на хемодиализа, клирънсът намалява с 25% до 45%, а дози от 135 микрограма водят до подобна експозиция като дози от 180 микрограма при пациенти с нормална бъбречна функция (вж. точка 4.2).

Когато Pegasys ще се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

Пол

Фармакокинетиката на Pegasys след еднократно подкожно инжектиране на здрави мъже и жени е сравнима.

Педиатрична популация

При популационно фармакокинетично проучване (NR16141), 14 деца на възраст от 2 до 8 години с хроничен хепатит С (СНС) са получавали монотерапия с Pegasys в доза от: 180 μg x BSA на детето/1,73 m^2 . Фармакокинетичният модел, разработен от това проучване показва линейна зависимост на привидния клирънс на лекарството от BSA за проучваните възрастови граници. По този начин, колкото е по-малка BSA на детето, толкова е по-нисък клирънсът на лекарството и е по-висока съответната експозиция. Средната експозиция (AUC) по време на дозовия интервал е предвидено да бъде с 25% до 70% по-висока от тази, наблюдавана при възрастни, получаващи фиксирана доза от 180 μg .

Старческа възраст

При хора над 62 години след еднократно подкожно инжектиране на 180 микрограма Pegasys е наблюдавана забавена, но налична абсорбция на Pegasys в сравнение с млади здрави индивиди (t_{max} 115 часа срещу 82 часа съответно при лица над 62 години в сравнение с по-млади). AUC е малко по-висока (1663 срещу 1295 ng.h/ml), но максималните концентрации (9,1 срещу 10,3 ng/ml) са подобни при лицата над 62-годишна възраст. Въз основа на лекарствената експозиция, фармакодинамичния отговор и поносимостта, не е необходима по-ниска доза Pegasys при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на Pegasys е подобна при здрави лица и при пациенти с хепатит В или С. Наблюдавани са сравними експозиции и фармакокинетични профили при пациенти с цироза (Child-Pugh степен А) и при нециротични пациенти.

Място на приложение

Подкожното приложение на Pegasys трябва да се ограничи до инжектиране в корема и бедрото, тъй като степента на абсорбция, основаваща се на AUC, е около 20% до 30% по-висока след инжектиране в корема и бедрото. Експозицията на Pegasys е намалена при проучвания след приложение на Pegasys в ръката в сравнение с приложение в корема и бедрото.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните проучвания за токсичност, провеждани с Pegasys, са ограничени поради видовата специфичност на интерфероните. Проучвания за остра и хронична токсичност са провеждани при маймуни *супотолгус* и находките, наблюдавани при животните, третирани с пегинтерферон, са били подобни по естество на тези, предизвикани от интерферон алфа-2а.

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност с Pegasys. Както при другите алфа интерферони е наблюдавано удължаване на менструалния цикъл след приложението на пегинтерферон алфа-2а на женски маймуни. Третирането на резус маймуни с интерферон алфа-2а е довело до статистически значимо повишение на абортите. Въпреки че не са наблюдавани тератогенни ефекти в потомството, родено на термин, не може да се изключат нежелани ефекти при хора.

Pegasys плюс рибавирин

Когато се е използвала в комбинация с рибавирин, Pegasys не е предизвикал при маймуни ефекти, които преди това не са били наблюдавани с всяко от активните вещества поотделно. Основната промяна, свързана с лечението, е била обратима лека до умерена анемия, тежестта на която е била по-голяма от предизвиканата от всяко от активните вещества поотделно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Полисорбат 80
Бензилов алкохол
Натриев ацетат
Оцетна киселина
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (силиконизирано стъкло тип I) с ограничител на буталото и капачка на върха (бутилова гума, ламинирана от страната на продукта с флуор-съдържаща смола) и игла. Налични са опаковки от 1, 4 или 12 предварително напълнени спринцовки. Спринцовката е обозначена с деления, съответстващи на дози от 180 mcg, 135 mcg и 90 mcg. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Инжекционният разтвор е предназначен само за еднократна употреба. Преди приложение, той трябва да се огледа визуално за наличие на частици и промяна на цвета.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/221/007
EU/1/02/221/008
EU/1/02/221/010

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 юни 2002 г.
Дата на последно подновяване: 20 юни 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pegasys 135 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена писалка с 0,5 ml разтвор съдържа 135 микрограма пегинтерферон алфа-2а*. Микрограмите показват количеството на частта на интерферон алфа-2а в пегинтерферон алфа-2а без да се има предвид пегилирането.

*Активното вещество, пегинтерферон алфа-2а, е ковалентен конюгат на протеина интерферон алфа-2а, получен по рекомбинантна ДНК технология в *Escherichia coli* с бис-[монометоксиполиетилен гликол].

Активността на този лекарствен продукт не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група. За повече информация вижте точка 5.1.

Помощно вещество с известно действие: бензилов алкохол (10 mg/1 ml)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Разтворът е прозрачен и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хроничен хепатит В

Pegasys е показан за лечение на хепатит В „е” антиген (HBeAg)-положителен или HBeAg-отрицателен хроничен хепатит В (СНВ) при възрастни пациенти с компенсирано чернодробно заболяване и данни за вирусна репликация, повишени стойности на ALT и хистологично доказано чернодробно възпаление и/или фиброза (вж. точки 4.4 и 5.1).

Хроничен хепатит С

Възрастни пациенти

Pegasys е показан за лечение на хроничен хепатит С (СНС) при възрастни пациенти, които са позитивни за хепатит С вирусна рибонуклеинова киселина (HCV-РНК) в серума. Това включва пациенти с компенсирана цироза и/или едновременна инфекция с клинично стабилен HIV (вж. точка 4.4).

Оптималният начин за приложение на Pegasys при пациенти с хроничен хепатит С е в комбинация с рибавирин. Комбинацията от Pegasys и рибавирин е показана при нелекувани преди това пациенти и при възрастни пациенти, които не са се повлияли от предишно лечение с интерферон алфа (пегилиран или непегилиран), приложен самостоятелно или в комбинирана терапия с рибавирин.

Монотерапията е показана предимно в случай на непоносимост или противопоказание за рибавирин.

Педиатрични пациенти на възраст 5 години и по-големи:

Pegasys в комбинация с рибавирин е показан за лечение на хроничен хепатит С при нелекувани преди това деца и юноши на възраст 5 години и по-големи, които са положителни за HCV-РНК в серума.

При вземането на решение за започване на лечение в детска възраст, е важно да се има предвид потискането на растежа, предизвикано от комбинираната терапия. Обратимостта на потискането на растежа не е сигурна. Решението за започване на лечение следва да се преценява за всеки отделен случай (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне само от лекар с опит в лечението на пациенти с хепатит В или С.

Когато Pegasys трябва да се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

Дозировка

Хроничен хепатит В – възрастни пациенти

Препоръчителната доза и продължителност на приложение на Pegasys и при HBeAg-положителен, и при HBeAg-отрицателен хроничен хепатит В е 180 микрограма веднъж седмично в продължение на 48 седмици чрез подкожно приложение в корема или бедрото.

Хроничен хепатит С – нелекувани преди това възрастни пациенти

Препоръчителната доза на Pegasys е 180 микрограма веднъж седмично чрез подкожно приложение в корема или бедрото, приложен като комбинация с рибавирин перорално или като монотерапия.

Дозата на рибавирин, която трябва да се използва в комбинация с Pegasys, е дадена в Таблица 1. Дозата на рибавирин трябва да се прилага с храна.

Продължителност на лечението

Продължителността на комбинираното лечение на хроничен хепатит С с рибавирин зависи от генотипа на вируса. Терапията на пациентите, инфектирани с HCV с генотип 1, които имат измерима HCV РНК на 4-та седмица, независимо от вирусното натоварване преди лечението, трябва да продължава 48 седмици.

Лечение с продължителност 24 седмици може да се обмисли при пациенти, инфектирани с

- генотип 1 с ниско вирусно натоварване (ВВН) ($\leq 800\,000$ IU/ml) в началото или
- генотип 4,

които станат HCV РНК отрицателни на 4-та седмица и останат HCV РНК отрицателни на 24-та седмица. Общата продължителност на лечение от 24 седмици обаче може да бъде свързана с по-висок риск от рецидив в сравнение с продължителност на лечението от 48 седмици (вж. точка 5.1). При вземане на решение относно продължителността на лечението при тези пациенти трябва да се има предвид поносимостта към комбинирана терапия и допълнителни прогностични фактори, като степен на фиброза. При пациенти с генотип 1 и високо вирусно натоварване (ВВН) в началото ($> 800\,000$ IU/ml), които станат HCV РНК отрицателни на 4-та седмица и останат HCV РНК отрицателни на 24-та седмица, трябва още по-внимателно да се обмисли намаляване на продължителността на лечението, тъй като ограничените налични данни показват, че това може да има значително отрицателно влияние върху трайния вирусологичен отговор.

Пациенти, инфектирани с HCV генотип 2 или 3, които имат измерими нива на HCV РНК на 4-та седмица, трябва да получат 24-седмична терапия, независимо от вирусното натоварване преди лечението. Може да се обмисли лечение с продължителност само 16 седмици при отделни пациенти, инфектирани с генотип 2 или 3 с НВН ($\leq 800\,000$ IU/ml) на изходно ниво, които са станали HCV отрицателни до седмица 4 от лечението и остават HCV отрицателни до седмица 16. Лечение с обща продължителност 16 седмици може да бъде свързано с по-малък шанс за повлияване и е свързано с по-висок риск от рецидив в сравнение с лечение с продължителност 24 седмици (вж. точка 5.1). Когато се обмисля отклонение от стандартната 24-седмична продължителност на лечение при тези пациенти, трябва да се има предвид поносимостта към комбинираната терапия и наличието на допълнителни клинични или прогностични фактори, като степента на фиброза. Намаляването на продължителността на лечение при пациенти, инфектирани с генотип 2 или 3 с ВВН ($> 800\,000$ IU/ml) на изходно ниво, които са станали HCV отрицателни към седмица 4, трябва да става с по-голямо внимание, тъй като това може да окаже значително отрицателно влияние върху трайния вирусологичен отговор (вж. Таблица 1).

Наличните данни относно пациенти, инфектирани с генотип 5 или 6, са ограничени; поради това се препоръчва комбинирана терапия с рибавирин 1 000/1 200 mg в продължение на 48 седмици.

Таблица 1: Препоръки за дозиране при комбинирана терапия на пациенти с HCV

| Генотип | Доза на Pegasys | Доза на рибавирин | Продължителност |
|-----------------------------|-----------------|--|--|
| Генотип 1 НВН с БВО* | 180 микрограма | <75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 24 седмици или 48 седмици |
| Генотип 1 ВВН с БВО* | 180 микрограма | <75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 48 седмици |
| Генотип 4 с БВО* | 180 микрограма | <75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 24 седмици или 48 седмици |
| Генотип 1 или 4 без БВО* | 180 микрограма | <75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 48 седмици |
| Генотип 2 или 3 без БВО** | 180 микрограма | 800 mg | 24 седмици |
| Генотип 2 или 3 НВН с БВО** | 180 микрограма | 800 mg ^(a) | 16 седмици ^(a) или 24 седмици |
| Генотип 2 или 3 ВВН с БВО** | 180 микрограма | 800 mg | 24 седмици |

*БВО = бърз вирусологичен отговор (HCV РНК не се открива) на 4-та седмица и HCV РНК не се открива на 24-та седмица;

**БВО = бърз вирусологичен отговор (HCV РНК отрицателни) към седмица 4-та
НВН = $< 800\,000$ IU/ml; ВВН = $> 800\,000$ IU/ml

^(a)Засага не е ясно дали по-висока доза рибавирин (напр. 1 000/1 200 mg на ден въз основа на телесното тегло) води до по-висока честота на ТВО отколкото 800 mg на ден, когато лечението се скъси до 16 седмици.

Не е известен крайният клиничен ефект от скъсяване на първоначалното лечение на 16 седмици вместо 24 седмици, като се има предвид необходимостта от повторно лечение на пациентите без повлияване и с рецидив.

Препоръчителната продължителност на монотерапията с Pegasys е 48 седмици.

Хроничен хепатит С – лекувани възрастни пациенти

Препоръчителната доза Pegasys в комбинация с рибавирин е 180 μ g веднъж седмично чрез подкожно приложение. При пациенти <75 kg и ≥ 75 kg трябва да се прилагат съответно 1000 mg дневно и 1200 mg дневно рибавирин независимо от генотипа.

Пациенти, при които вирусът може да се открие на седмица 12, трябва да прекратят терапията. Препоръчителната обща продължителност на лечението е 48 седмици. Ако при пациенти, инфектирани с вирусния генотип 1, които не са се повлияли от предишна терапия с

пегинтерферон и рибавирин, се предвижда лечение, препоръчителната обща продължителност на лечението е 72 седмици (вж. точка 5.1).

Коинфектирани с HIV-HCV възрастни пациенти

Препоръчителната доза на Pegasys, самостоятелно или в комбинация с рибавирин, е 180 микрограма веднъж седмично подкожно в продължение на 48 седмици. При пациенти < 75 kg и ≥ 75 kg, инфектирани с HCV генотип 1, трябва да се прилагат съответно 1000 mg дневно и 1200 mg дневно рибавирин. Пациенти, инфектирани с други генотипове на вируса на HCV, различни от генотип 1, трябва да получават 800 mg дневно рибавирин. Продължителност на лечението под 48 седмици не е достатъчно проучена.

Предвидимост на отговора и липса на отговор - нелекувани преди това пациенти

Доказано е, че ранният вирусологичен отговор към седмица 12, определен като намаление на вирусното натоварване с 2 log или неоткриваеми нива на HCV РНК, имат прогностична стойност за траен вирусологичен отговор (вж. Таблицы 2 и 12).

Таблица 2: Прогностична стойност на вирусологичния отговор на седмица 12 при препоръчителната схема на прилагане при комбинирана терапия с Pegasys

| Генотип | Отрицателна | | | Положителна | | |
|----------------------|---------------------------|---------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------------|
| | Без отговор на седмица 12 | Без траен вирусологичен отговор | Прогностична стойност | Отговор на седмица 12 | Траен вирусологичен отговор | Прогностична стойност |
| Генотип 1 (N=569) | 102 | 97 | 95 % (97/102) | 467 | 271 | 58 % (271/467) |
| Генотип 2 и 3 (N=96) | 3 | 3 | 100 % (3/3) | 93 | 81 | 87 % (81/93) |

Отрицателната прогностична стойност при траен вирусологичен отговор при пациенти, лекувани с Pegasys като монотерапия, е 98%.

Подобна отрицателна прогностична стойност е наблюдавана при пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, лекувани с Pegasys като монотерапия или в комбинация с рибавирин (100% (130/130) или 98% (83/85) съответно). Положителни прогностични стойности от 45% (50/110) и 70% (59/84) са наблюдавани при пациенти, получаващи комбинирана терапия, коинфектирани с HIV-HCV, с вируси с генотип 1 и генотип 2/3.

Предвидимост на отговора и липса на отговор - лекувани пациенти

Доказано е, че при неповлияли се пациенти, лекувани повторно в продължение на 48 или 72 седмици, потискането на вируса на седмица 12 (неизмерима HCV РНК, определена като <50 IU/ml) е показателно за траен вирусологичен отговор. Вероятността да не се достигне траен вирусологичен отговор при 48 или 72 седмици на лечение, ако не е постигнато потискане на вируса на седмица 12, е съответно 96% (363 от 380) и 96% (324 от 339). Вероятността да се достигне траен вирусологичен отговор при 48 или 72 седмици на лечение, ако се постигне потискане на вируса на седмица 12, е съответно 35% (20 от 57) и 57% (57 от 100).

Коригиране на дозата поради нежелани реакции при възрастни пациенти

Общи положения

Ако е необходимо коригиране на дозата поради умерени до тежки нежелани лекарствени реакции (клинични и/или лабораторни находки), начално намаление на дозата до 135 микрограма обикновено е достатъчно при възрастни пациенти. В някои случаи е необходимо намаление на дозата до 90 микрограма или 45 микрограма. След отзвучаване на

нежеланата лекарствена реакция може да се обмисли увеличаване до или към първоначалната доза (вж. точки 4.4 и 4.8).

Хематологични (вж. също Таблица 3)

При възрастни се препоръчва намаляване на дозата при брой на неутрофилите $< 750/\text{mm}^3$. При пациенти с абсолютен брой неутрофили (АБН) $< 500/\text{mm}^3$ лечението трябва да се преустанови, докато стойностите на АБН достигнат до $> 1000/\text{mm}^3$. Лечението трябва да се поднови с доза първоначално от 90 микрограма Pegasys и броят на неутрофилите да се проследява.

Ръководство за намаляване на дозата въз основа на нивата на АБН при педиатрични пациенти е дадено в Таблица 7.

Препоръчва се намаляване на дозата до 90 микрограма, ако броят на тромбоцитите е $< 50\,000/\text{mm}^3$. Препоръчва се преустановяване на лечението, когато броят на тромбоцитите падне до ниво $< 25\,000/\text{mm}^3$.

Следните специфични препоръки се отнасят за лечение на анемия, която се е появила по време на лечението при възрастни: рибавирин трябва да се намали до 600 милиграма дневно (200 милиграма сутрин и 400 милиграма вечер) в един от следните случаи: (1) ако пациент без значително сърдечносъдово заболяване получи понижение на хемоглобина до $< 10\text{ g/dl}$ и $\geq 8,5\text{ g/dl}$ или (2) ако пациент със стабилно сърдечносъдово заболяване получи понижение на хемоглобина с $\geq 2\text{ g/dl}$ по време на някоя от четирите седмици на лечение. Не се препоръчва връщане към първоначалната дозировка. Лечението с рибавирин трябва да се преустанови в един от следните случаи: (1) ако пациент без значително сърдечносъдово заболяване получи потвърдено понижение на хемоглобина до $< 8,5\text{ g/dl}$; (2) ако пациент със стабилно сърдечносъдово заболяване поддържа стойности на хемоглобина $< 12\text{ g/dl}$ въпреки 4 седмици на лечение с намалена доза. При отзвучаване на отклонението приложението на 600 милиграма дневно рибавирин може да се възстанови, а след това да се увеличи до 800 милиграма дневно по усмотрение на лекуващия лекар. Връщане към първоначалната дозировка не се препоръчва.

Таблица 3: Коригиране на дозата при нежелани лекарствени реакции (за повече указания вж. също и горния текст)

| | Намаление на рибавирин до 600 mg | Спиране на рибавирин | Намаление на Pegasys до 135/90/45 микрограма | Спиране на Pegasys | Спиране на комбинацията |
|---|---|--|--|---------------------|-------------------------|
| Абсолютен брой неутрофили | | | $< 750/\text{mm}^3$ | $< 500/\text{mm}^3$ | |
| Брой тромбоцити | | | $< 50\,000/\text{mm}^3$ $> 25\,000/\text{mm}^3$ | | $< 25\,000/\text{mm}^3$ |
| Хемоглобин – при липса на сърдечно заболяване | $< 10\text{ g/dl}$ и $\geq 8,5\text{ g/dl}$ | $< 8,5\text{ g/dl}$ | | | |
| Хемоглобин – при стабилно сърдечно заболяване | намаляване с $\geq 2\text{ g/dl}$ по време на някоя от 4-те седмици | $< 12\text{ g/dl}$ въпреки намалената доза през 4-те седмици | | | |

В случай на непоносимост към рибавирин, трябва да се продължи с монотерапия с Pegasys.

Чернодробна функция

Колесанията в отклоненията на функционалните чернодробни проби са чести при пациенти с хроничен хепатит С. Наблюдавано е повишение на ALT над изходните нива (ИН) при пациенти, лекувани с Pegasys, включително при пациенти с вирусологичен отговор.

При клинични изпитвания при възрастни пациенти с хроничен хепатит С са наблюдавани изолирани случаи на повишение на ALT ($\geq 10 \times \text{ULN}$ или $\geq 2 \times \text{ИН}$ при пациенти с ИН на ALT $\geq 10 \times \text{ULN}$) при 8 от 451 пациенти, лекувани с комбинирана терапия, което е отзвучало без коригиране на дозата. При прогресивно и персистиращо повишение на ALT дозата трябва да се намали първоначално до 135 микрограма. Ако нивата на ALT продължават да се повишават, независимо от намалението на дозата, или се съпътстват от повишение на билирубина или данни за чернодробна декомпенсация, лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4). Ръководство за намаляване на дозата въз основа на нивата на ALT при педиатрични пациенти е дадено в Таблица 7.

При пациенти с хроничен хепатит В, преходни резки повишения на нивата на ALT, понякога превишаващи 10 пъти горната граница на нормата, не са рядкост и може да отразяват имунния клирънс. Обикновено лечението не трябва да започва, ако стойностите на ALT са 10 пъти над горната граница на нормата. Трябва да се обмисли продължаване на лечението с по-често мониториране на чернодробната функция по време на рязкото повишение на нивата на ALT. Ако дозата на Pegasys се намали или лечението се преустанови, терапията може да се поднови след отзвучаване на повишението (вж. точка 4.4).

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на препоръчителната дозировка от 180 микрограма веднъж седмично, когато се започва лечение с Pegasys при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване трябва да се прилага начална доза от 135 микрограма (вж. точка 5.2). Независимо от началната доза или степента на бъбречното увреждане, пациентите трябва да се проследяват, като дозата на Pegasys се намали съответно при поява на нежелани лекарствени реакции в хода на лечението.

Чернодробно увреждане

Доказано е, че при пациенти с компенсирана цироза (напр. Child-Pugh A) приложението на Pegasys е ефективно и безопасно. Pegasys не е изследван при пациенти с декомпенсирана цироза (напр. Child-Pugh B или C или кървящи варици на хранопровода) (вж. точка 4.3).

Класификацията Child-Pugh разделя пациентите на групи А, В и С или “лека”, “умерена” и “тежка”, съответстващи на скор 5-6, 7-9 и 10-15, съответно.

Модифицирана оценка

| Оценка | Степен на отклонение | Скор |
|--------------------------------|----------------------|------|
| Енцефалопатия | няма | 1 |
| | степен 1-2 | 2 |
| | степен 3-4* | 3 |
| Асцит | липсва | 1 |
| | лек | 2 |
| | умерен | 3 |
| S-билирубин (mg/dl) | <2 | 1 |
| | 2,0-3 | 2 |
| | >3 | 3 |
| SI единица = $\mu\text{mol/l}$ | <34 | 1 |
| | 34-51 | 2 |
| | >51 | 3 |
| S-албумин (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 |

*Степенуване по Trey, Burns и Saunders (1966)

Педиатрична популация

Pegasys е противопоказан при новородени и малки деца до 3 години поради наличието на помощното вещество бензилов алкохол (вж. точки 4.3 и 4.4).

При деца и юноши на възраст от 5 до 17 години с хроничен хепатит С и телесна повърхност (BSA) по-голяма от $0,7 \text{ m}^2$, препоръчителните дози на Pegasys и рибавирин са представени в Таблица 4 и Таблица 5. При педиатрични пациенти се препоръчва употребата на Pegasys предварително напълнени спринцовки. Pegasys предварително напълнени писалки не позволяват подходящо адаптиране на дозата при тези пациенти. Пациентите, които започват лечение преди навършване на 18 години, трябва да поддържат педиатричните дози до завършване на терапията.

Pegasys не трябва да се използва при деца с телесна повърхност (BSA) по-малка от $0,71$, тъй като липсват данни за тази субпопулация.

BSA се изчислява по формулата на Mosteller:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\left(\frac{\text{Height (cm)} \times \text{Weight (kg)}}{3600}\right)}$$

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението с Pegasys в комбинация с рибавирин при педиатрични пациенти с хроничен хепатит С се определя от вирусния генотип. Пациенти, които са инфектирани с вирусен генотип 2 или 3, трябва да получават лечение за 24 седмици, докато пациенти, инфектирани с някой от другите генотипове, трябва да получават лечение за 48 седмици.

Пациенти, които все още имат откриваеми нива на HCV-РНК въпреки първоначалното лечение от 24 седмици, трябва да прекъснат лечението, тъй като е малко вероятно да се постигне траен вирусологичен отговор при продължаване на терапията.

Таблица 4: Препоръки за дозиране на Pegasys при педиатрични пациенти на възраст от 5 до 17 години

| Граница на телесна повърхност (BSA) (m ²) | Седмична доза (µg) |
|---|--------------------|
| 0,71-0,74 | 45 |
| 0,75-1,08 | 65 |
| 1,09-1,51 | 135 |
| >1,51 | 180 |

При деца и юноши на възраст от 5 до 17 години с хроничен хепатит С, препоръчителната доза на рибавирин се основава на телесното тегло, с прицелна доза от 15 mg/kg/ден, разделена на две дневни дози. За деца и юноши с тегло 23 kg или повече, схема на прилагане с използване на рибавирин таблетки от 200 mg е дадена в Таблица 5. Пациентите и грижешите се за тях не трябва да се опитват да чупят таблетките от 200 mg.

Таблица 5: Препоръки за дозиране на рибавирин при педиатрични пациенти на възраст от 5 до 17 години

| Телесно тегло kg (lbs) | Дневна доза на рибавирин (Прибл. 15 mg/kg/ден) | Брой таблетки рибавирин |
|------------------------|--|--|
| 23 – 33 (51-73) | 400 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 1 x 200 mg таблетки следобед |
| 34 – 46 (75-101) | 600 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 2 x 200 mg таблетки следобед |
| 47 – 59 (103-131) | 800 mg/ден | 2 x 200 mg таблетки сутрин 2 x 200 mg таблетки следобед |
| 60 – 74 (132-163) | 1000 mg/ден | 2 x 200 mg таблетки сутрин 3 x 200 mg таблетки следобед |
| ≥75 (>165) | 1200 mg/ден | 3 x 200 mg таблетки сутрин 3 x 200 mg таблетки следобед |

Коригиране на дозата поради нежелани реакции при педиатрични пациенти

При педиатрични пациенти, въз основа на токсичността (вж. Таблица 6), може да се направят до три нива на промяна на дозата, преди да се помисли за прекъсване или преустановяване на лечението.

Таблица 6: Препоръчителна промяна на дозата на Pegasys при педиатрични пациенти

| Начална доза (µg) | Намаляване с 1 ниво (µg) | Намаляване с 2 нива (µg) | Намаляване с 3 нива (µg) |
|-------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 65 | 45 | 30 | 20 |
| 90 | 65 | 45 | 20 |
| 135 | 90 | 65 | 30 |
| 180 | 135 | 90 | 45 |

Ако се появи токсичност, която може да бъде свързана с приложението на Pegasys и/или рибавирин, дозата на единия или двата лекарствени продукта може да се намали. Освен това, рибавирин или комбинираната терапия Pegasys плюс рибавирин може да се преустанови. Важно е да се отбележи, че рибавирин не трябва никога да се прилага като монотерапия. Специфични за педиатричната популация препоръки за промени на дозата поради токсичност, за която е известно, че има връзка с приложението на Pegasys, са представени в Таблица 7. Освен ако не е отбелязано друго, при лечението на всички други видове токсичност трябва да се следват препоръките за възрастни.

Таблица 7: Препоръки за промяна на дозата поради токсичност при педиатрични пациенти

| Токсичност | Промяна на дозата на Pegasys |
|------------------------------------|---|
| Неутропения | <p>750-999 клетки/mm³: Седмица 1-2 - незабавно коригиране с 1 ниво; Седмица 3-48: без изменение.</p> <p>500-749 клетки/mm³: Седмица 1-2 - прекъсване на приема до >750 клетки/mm³, след това приемът се подновява с 1 ниво на коригиране, изследва се всяка седмица през следващите 3 седмици, за да се потвърди, че белите кръвни клетки (ANC) са >750 клетки/mm³; Седмица 3-48 - незабавно коригиране с 1 ниво.</p> <p>250-499 клетки/mm³: Седмица 1-2 - прекъсване на приема до >750 клетки/mm³, след това приемът се подновява, като дозата се коригира с 2 нива; Седмица 3-48 - прекъсване на приема до >750 клетки/mm³, след това приемът се подновява, като дозата се коригира с 1 ниво.</p> <p>< 250 клетки/mm³ (или фебрилна неутропения) лечението се преустановява.</p> |
| Повишена аланин трансaminaза (ALT) | <p>При персистиращи или нарастващи повишения ≥ 5, но < 10 x ГГН, дозата се намалява с 1 ниво на коригиране и се следи седмично нивото на ALT, за да е сигурно, че то е стабилно или намалява</p> <p>При персистиращи стойности на ALT ≥ 10 x ГГН лечението се преустановява.</p> |

При педиатрични пациенти токсичността, свързана с лечението с рибавирин, като напр. анемия, появила се по време на лечението, ще се лекува с намаляване на пълната доза. Нивата на намаляване на дозата са дадени в Таблица 8.

Таблица 8: Препоръки за намаляване на дозата на рибавирин при педиатрични пациенти

| Пълна доза (Прибл. 15 mg/kg/ден) | Изменение на дозата в една стъпка (Прибл. 7,5 mg/kg/ден) | Брой таблетки рибавирин |
|----------------------------------|--|--|
| 400 mg/ден | 200 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин |
| 600 mg/ден | 400 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 1 x 200 mg таблетки следобед |
| 800 mg/ден | 400 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 1 x 200 mg таблетки следобед |
| 1000 mg/ден | 600 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 2 x 200 mg таблетки следобед |
| 1200 mg/ден | 600 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 2 x 200 mg таблетки следобед |

Няма достатъчно опит с Pegasys при лечение на педиатрични пациенти с HCV на възраст между 3 и 5 години или такива, които не са лекувани адекватно преди това. Няма данни при педиатрични пациенти, които да са с коинфекция с HCV/HIV или имат бъбречно увреждане.

Начин на приложение

Pegasys се прилага подкожно в корема или бедрото. Експозицията на Pegasys е била намалена при проучвания след приложение на Pegasys в рамото (вж. точка 5.2).

Pegasys е предназначен за прилагане от пациента или грижещия се за него. Всеки флакон трябва да се използва само от един човек и е за еднократна употреба.

Препоръчва се подходящо обучение за немедицински специалисти, които ще прилагат този лекарствен продукт. „Инструкциите за потребителя”, приложени в картонената опаковка, трябва да се спазват внимателно от пациента.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към алфа интерферони, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Автоимунен хепатит
- Тежко нарушение на чернодробната функция или декомпенсирала цироза на черния дроб
- Анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, включително нестабилно или неконтролирано сърдечно заболяване в предшестващите шест месеца (вж. точка 4.4)
- Пациенти, инфектирани с HIV-HCV, с цироза и със скор по Child-Pugh ≥ 6 , освен ако не се дължи на индиректна хипербилирубинемия, предизвикана от лекарствени продукти като атазанавир и индинавир.
- Комбинация с телбивудин (вж. точка 4.5).
- Новородени и малки деца до 3-годишна възраст поради съдържанието на бензилов алкохол като помощно вещество (вж. точка 4.4 за бензилов алкохол)
- При педиатрични пациенти, наличие или анамнеза за тежко психично заболяване, особено тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство.

За противопоказания към рибавирин, когато Pegasys ще се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка също и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Психични нарушения и нарушения от страна на централната нервна система (ЦНС): При някои пациенти са наблюдавани тежки ефекти от страна на ЦНС, особено депресия, суицидни идеи и опити за самоубийство по време на лечение с Pegasys и дори след преустановяването на терапията, предимно в 6-месечния период на проследяване. Други ефекти от страна на ЦНС, включително агресивно поведение (понякога насочено срещу други хора, напр. намерение за убийство), биполарни разстройства, мания, объркване и промяна на психичното състояние, са наблюдавани при приложение на алфа-интерферони. Всички пациенти трябва да се наблюдават внимателно за признаци или симптоми на психични разстройства. При поява на симптоми на психични разстройства, лекуващият лекар трябва да има предвид потенциалната сериозност на тези нежелани реакции, като трябва да се обмисли необходимостта от подходящо лечение. Ако психичните симптоми персистерат или се влошат, или се установят суицидни идеи, препоръчва се преустановяване на лечението с Pegasys и проследяване на пациента с намеса на психиатър, при необходимост.

Пациенти с анамнеза за или наличие на тежки психични състояния: Ако се прецени, че е необходимо лечение с Pegasys при пациенти с анамнеза за или наличие на тежки психични състояния, то трябва да се започне само след осигуряване на подходяща индивидуална диагностика и лечение на психичното състояние.

Употребата на Pegasys при деца и юноши с наличие или анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3).

Растеж и развитие (деца и юноши): По време на лечебния курс с продължителност 48 седмици при пациенти на възраст от 5 до 17 години, загубата на тегло и потискането на растежа са чести (вж. точки 4.8 и 5.1).

На 2-рата година след лечение с Pegasys, 16% от педиатричните пациенти остават 15 персентила или повече под изходната си крива на теглото, а 11% остават 15 персентила или повече под изходната си крива на ръста.

Оценка на съотношението полза/риск при деца за всеки отделен случай

Очакваната полза от лечението трябва да се оценява внимателно на фона на данните за безопасност, които се наблюдават при деца и юноши при клиничните изпитвания (вж. точки 4.8 и 5.1).

- Важно е да се има предвид, че комбинираната терапия предизвиква потискане на растежа, обратимостта на което не е сигурно.
- Този риск трябва да се съпостави с основните характеристики на заболяването на детето, като например данни за прогресията на заболяването (главно фиброза), съпътстващи заболявания, които могат да окажат негативно влияние на прогресията на заболяването (като едновременно инфектиране с HIV), както и прогностичните фактори за отговор (генотип на HCV и вирусно натоварване).

Когато е възможно, детето трябва да се лекува след пубертетния пик на растежа, за да се намали риска от потискане на растежа. Няма данни за дългосрочните ефекти върху половото съзряване.

Когато Pegasys ще се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка също и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

Чернодробна хистология преди лечението

На всички пациенти в проучванията с хроничен хепатит С е направена чернодробна биопсия преди включването, но в дадени случаи (т.е., при пациенти с генотип 2 или 3), е възможно лечение без хистологично потвърждение. Трябва да се направи справка със съвременните указания за лечение по отношение на необходимостта от чернодробна биопсия преди започването на терапията.

При пациенти с нормална ALT, фиброзата прогресира средно по-бавно отколкото при пациенти с повишена ALT. Това трябва да се има предвид във връзка с други фактори, като генотип на HCV, възраст, екстрахепатални прояви, риск от предаване и др., които повлияват решението дали заболяването да се лекува или не.

Лабораторни изследвания преди и по време на лечението

Препоръчва се преди началото на лечението с Pegasys на всички пациенти да се направят рутинните хематологични и биохимични лабораторни изследвания.

Следните стойности могат да се приемат като изходни при започване на лечението:

- брой на тромбоцитите $\geq 90\,000/\text{mm}^3$
- абсолютен брой на неутрофилите $\geq 1500/\text{mm}^3$
- адекватно контролирана тироидна функция (TSH и T4).

Хематологичните изследвания трябва да се повторят след 2 и 4 седмици, а биохимични изследвания – на четвъртата седмица. Периодично по време на лечението трябва да се провеждат допълнителни изследвания.

При клинични изпитвания лечението с Pegasys е свързано с намаление на общия брой бели кръвни клетки (БКК) и на абсолютен брой на неутрофилите (АБН), обикновено започващо през първите 2 седмици на лечението (вж. точка 4.8). Прогресивно намаление след 8 седмици на лечение не е било наблюдавано често. Намалението на АБН е било обратимо след намаляване на дозата или след преустановяване на лечението (вж. точка 4.2), като при повечето

пациенти са достигнати нормални стойности не по-късно от 8 седмици, а изходните нива са достигнати при всички пациенти след около 16 седмици.

Лечението с Pegasys е свързано с намаляване на броя на тромбоцитите, които се връща към изходните си нива преди лечението в рамките на периода на наблюдение след терапията (вж. точка 4.8). В някои случаи може да има нужда от промяна на дозата (вж. точка 4.2).

При клиничните изпитвания е наблюдавано развитие на анемия (хемоглобин < 10 g/dl) при до 15% от пациентите с хроничен хепатит С, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин. Честотата зависи от продължителността на лечение и дозата на рибавирин (вж. точка 4.8). Рискът от развитие на анемия е по-голям при жените.

Необходимо е повишено внимание, когато Pegasys се прилага в комбинация с други потенциални миелосупресори.

В литературата се съобщава за панцитопения и подтискане на костния мозък, възникващи 3 до 7 седмици след приложение на пегинтерферон и рибавирин едновременно с азатиоприн. Тази миелотоксичност е обратима 4 до 6 седмици след преустановяване на HCV антивирусната терапия и едновременното приложение на азатиоприн и не рецидивира при подновяване на самостоятелното лечение с всяко от лекарствата (вж. точка 4.5).

Употребата на комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти с хроничен хепатит С, които не са се повлияли от предшестващо лечение, не е достатъчно проучена при пациенти, които са прекъснали предишното лечение поради хематологични нежелани реакции. Лекарите, които обмислят лечение при такива пациенти, трябва внимателно да преценят рисковете в сравнение с ползата от повторно лечение.

Ендокринна система

Има съобщения за отклонения в тироидната функция или влошаване на предшестващо тироидно заболяване при употреба на алфа интерферони, включително Pegasys. Преди започване на терапия с Pegasys трябва да се изследват нивата на TSH и T₄. Лечението с Pegasys може да започне или да продължи, ако нивата на TSH могат да се поддържат в нормални граници посредством медикаментозна терапия. В хода на лечението трябва да се определят нивата на TSH, ако пациентът развие клинични симптоми, отговарящи на евентуално нарушение на тироидната функция (вж. точка 4.8). При лечение с Pegasys са били наблюдавани хипогликемия, хипергликемия и захарен диабет (вж. точка 4.8). Пациенти с тези състояния, които не могат да се контролират ефективно с медикаментозно лечение, не трябва да започват монотерапия с Pegasys или комбинирана терапия с Pegasys/рибавирин. Пациенти, които развият тези състояния по време на лечение и не могат да се контролират с медикаментозно лечение, трябва да преустановят терапията с Pegasys или Pegasys/рибавирин.

Сърдечносъдова система

Лечението с алфа интерферони, включително Pegasys, е свързано с хипертония, надкамерни аритмии, застойна сърдечна недостатъчност, болка в гръдния кош и миокарден инфаркт. Препоръчва се на пациентите с предшестващи сърдечни заболявания да се прави електрокардиограма преди началото на лечението с Pegasys. Ако възникне влошаване на сърдечносъдовия статус, лечението трябва да се прекъсне временно или да се преустанови. При пациенти със сърдечносъдово заболяване, наличието на анемия може да наложи намаление на дозата или преустановяване на лечението с рибавирин (вж. точка 4.2).

Чернодробна функция

При пациенти, които развият признаци на чернодробна декомпенсация по време на лечението, приложението на Pegasys трябва да се преустанови. Наблюдавано е повишение на ALT над изходните нива при пациенти на лечение с Pegasys, включително при пациенти с вирусологичен отговор. Лечението трябва да се спре, когато повишението на нивата на ALT е прогресивно и клинически значимо, независимо от намаляването на дозата, или е съпроводено от повишение на директния билирубин (вж. точки 4.2 и 4.8).

За разлика от хроничен хепатит С, при хроничен хепатит В обострянето на заболяването по време на лечение не е рядкост и се характеризира с преходно и потенциално значимо повишение на серумната ALT. При клинични изпитвания на Pegasys при пациенти с HBV подчертаното повишение на трансaminaзите е било придружено с леко изразени промени в другите показатели на чернодробната функция, без данни за чернодробна декомпенсация. При приблизително половината от случаите с рязко повишение, превишаващо 10 пъти горната граница на нормата, дозата на Pegasys е била намалена или лечението е било преустановено до нормализиране на трансaminaзите, като другото лечение е продължило без промяна. Във всички случаи е препоръчано по-често мониториране на чернодробната функция.

Свърхчувствителност

По време на лечение с алфа интерферони рядко са наблюдавани тежки, остри реакции на свърхчувствителност (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия). Ако това се случи, лечението трябва да се спре и незабавно да се започне подходящо медикаментозно лечение. Преходните обриви не налагат прекъсване на терапията.

Автоимунно заболяване

Има съобщения за развитие на автоантитела и автоимунни заболявания по време на лечение с алфа интерферони. Пациентите, предразположени към развитие на автоимунни заболявания, може да са изложени на по-голям риск. Пациентите с признаци или симптоми, съвместими с автоимунни нарушения, трябва да се изследват внимателно и съотношението полза-риск на продължителното лечение с интерферон трябва да се преоцени (вж. също и *Ендокринна система* в точки 4.4 и 4.8).

Има съобщения за случаи на синдром на Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) при пациенти с хроничен хепатит С, лекувани с интерферон. Този синдром представлява грануломатозно възпалително нарушение, което засяга очите, слуховата система, менингите и кожата. При съмнение за синдром на VKH, антивирусното лечение трябва да бъде преустановено и да се помисли за кортикостероидна терапия (вж. точка 4.8).

Фебрилитет/инфекции

Въпреки че признаци на фебрилитет може да се свързват с грипopodobен синдром, който се съобщава често по време на лечение с интерферон, трябва да се изключат други причини за персистиращ фебрилитет, особено сериозни инфекции (бактериални, вирусни, микотични), по-специално при пациенти с неутропения. Съобщава се за сериозни инфекции (бактериални, вирусни, микотични) и сепсис по време на лечение с алфа интерферони, включително Pegasys. Трябва незабавно да се започне подходящо антиинфекциозно лечение и да се помисли за преустановяване на терапията.

Очни промени

В редки случаи при лечение с Pegasys се съобщава за ретинопатия, включително кръвоизливи в ретината, памукообразни дегенеративни петна, едем на папилата, невропатия на зрителния нерв и артериална или венозна оклузия на ретината, които може да доведат до загуба на зрението. Всички пациенти трябва да се подложат на основен офталмологичен преглед. Всеки пациент, който се оплаква от намаление или загуба на зрението, трябва да се подложи на незабавен и пълен офталмологичен преглед. При възрастни и педиатрични пациенти със съществуващи офталмологични нарушения (напр. диабетна или хипертонична ретинопатия) трябва да се провеждат периодични офталмологични прегледи по време на лечението с Pegasys. Лечението с Pegasys трябва да се преустанови при пациенти, при които се развият нови или се влошат наличните офталмологични заболявания.

Белодробни промени

По време на лечение с Pegasys се съобщава за белодробни симптоми, включващи диспнея, белодробни инфилтрати, пневмония и пневмонити. В случай на персистиращи или необясними белодробни инфилтрати или нарушена белодробна функция, лечението трябва да се преустанови.

Кожни нарушения

Приложението на алфа интерферони е било свързано с обостряне или поява на псориазис и саркоидоза. Pegasys трябва да се прилага внимателно при пациенти с псориазис и при случаи на поява или влошаване на псориазисни лезии трябва да се обмисли преустановяване на лечението.

Трансплантация

Безопасността и ефикасността на лечението с Pegasys и рибавирин не са установени при пациенти с трансплантация на черен дроб или други органи. Има съобщения за отхвърляне на чернодробната и бъбречната присадка след приложение на Pegasys, самостоятелно или в комбинация с рибавирин.

Коинфекция с HIV-HCV

Моля, направете справка със съответната кратка характеристика на продукта на антиретровирусните лекарствени продукти, които ще се приемат едновременно с лечението за HCV, относно проявите и лечението на токсичните явления, специфични за всеки продукт и възможността за припокриване с токсичността на Pegasys със или без рибавирин. При проучването NR15961, където пациентите са лекувани едновременно със ставудин и интерферон със или без рибавирин, честотата на панкреатит и/или лактацидоза е била 3% (12/398).

Пациенти, коинфектирани с HIV и получаващи високоактивна антиретровирусна терапия (ВААРТ), може да са подложени на повишен риск от развитие на лактацидоза. Поради това трябва да се внимава при добавяне на Pegasys и рибавирин към ВААРТ (вж. КХП на рибавирин).

Пациенти, коинфектирани с HCV/HIV с напреднал стадий на цироза, получаващи ВААРТ, може да са подложени също и на повишен риск от развитие на чернодробна декомпенсация и възможно смърт, ако се лекуват с рибавирин в комбинация с интерферони, включително Pegasys. Изходните показатели при коинфектирани циротични пациенти, които може да са свързани с чернодробна декомпенсация, включват: повишени стойности на серумния билирубин, понижени стойности на хемоглобина, повишена алкална фосфатаза или понижен брой на тромбоцити, както и лечение с диданозин (ddI).

Едновременната употреба на рибавирин и зидовудин не се препоръчва поради повишен риск от анемия (вж. точка 4.5).

По време на лечението, коинфектираните пациенти трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на чернодробна декомпенсация (включително асцит, енцефалопатия, кървене от разширени вени, увредена синтезна функция на черния дроб, напр. Child-Pugh скор 7 или повече). Child-Pugh скорът може да се повлияе от фактори, свързани с лечението (напр. индиректна хипербилирубинемия, намален албумин), а не непременно да се дължи на чернодробната декомпенсация. Лечението с Pegasys трябва да се преустанови незабавно при пациенти с чернодробна декомпенсация.

При пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, има ограничени данни относно ефикасността и безопасността при пациенти с брой на CD4 под 200 клетки/ μ l. Поради това се препоръчва внимание при лечението на пациенти с нисък брой на CD4.

Нарушения на зъбите и пародонта

Има съобщения за нарушения на зъбите и пародонта, които могат да доведат до загуба на зъбите, при пациенти, получаващи комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин. Освен това, сухотата на устата може да има увреждащ ефект върху зъбите и лигавицата на устата по време на продължително лечение с комбинацията от Pegasys и рибавирин. Пациентите трябва да мият зъбите си щателно два пъти дневно и да се подлагат на редовни стоматологични прегледи. При

някои пациенти може да се наблюдава също и повръщане. При възникване на такава реакция, тези пациенти трябва да бъдат съветвани след това устата да се изплакне добре.

Употреба на пегинтерферон като дългосрочна поддържаща монотерапия (неодобрена употреба)

При едно рандомизирано, контролирано изпитване в САЩ (HALT-C) при неповлияващи се пациенти с HCV с различна степен на фиброза, при които в продължение на 3,5 години е изследвано самостоятелно лечение с Pegasys 90 микрограма седмично, не е наблюдавано значимо намаление на скоростта на прогресия на фиброзата или свързаните клинични събития.

Помощно вещество

Pegasys съдържа бензилов алкохол. Не трябва да се прилага на недоносени бебета или новородени. Може да предизвика токсични реакции и анафилактикоидни реакции при кърмачета и деца до 3-годишна възраст.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Приложението на 180 микрограма Pegasys веднъж седмично на здрави мъже в продължение на 4 седмици не е оказало ефект върху фармакокинетичните профили на мефенитоин, дапсон, дебризоквин и толбутамид, което показва, че Pegasys няма ефект върху метаболитната активност *in vivo* на изоензимите на цитохром P450 3A4, 2C9, 2C19 и 2D6.

При същото проучване е наблюдавано 25% повишение на AUC на теофилин (маркер на активността на цитохром P450 1A2), което показва, че Pegasys е инхибитор на активността на цитохром P450 1A2. При пациенти, приемащи теофилин едновременно с Pegasys, трябва да се проследяват серумните концентрации на теофилин и дозата му да се коригира съответно. Максимално взаимодействие между теофилин и Pegasys може да се очаква след повече от 4 седмици на лечение с Pegasys.

Пациенти, инфектирани само с HCV и пациенти, инфектирани само с HBV

При едно фармакокинетично проучване при 24 пациенти с HCV, получаващи едновременно поддържаща терапия с метадон (медиана на дозата 95 mg; граници 30 mg до 150 mg), лечението с Pegasys 180 микрограма s.c. веднъж седмично в продължение на 4 седмици е било свързано със средни нива на метадон, които са били с 10% до 15% по-високи от изходните. Клиничното значение на тези данни не е известно; въпреки това, пациентите трябва да бъдат мониторираны за признаци и симптоми на метадонова токсичност. Трябва да се има предвид рискът от удължаване на QT-интервала особено при пациенти, лекувани с високи дози метадон.

Поради инхибиторното действие върху инозинмонофосфат дехидрогеназата, рибавирин може да повлияе метаболизма на азатиоприн, което може да доведе до кумулиране на 6-метилтиоинозин монофосфат (6-MTIMP). Това е свързано с миелотоксичност при пациентите, лекувани с азатиоприн. Необходимо е да се избягва употребата на пегинтерферон алфа-2а и рибавирин едновременно с азатиоприн. В отделни случаи, когато ползата от едновременното приложение на рибавирин с азатиоприн оправдава потенциалния риск, се препоръчва внимателно наблюдение на хематологичните показатели по време на едновременна употреба с азатиоприн, за да се идентифицират признаците на миелотоксичност, като тогава лечението с тези лекарствени продукти трябва да се спре (вж. точка 4.4).

Резултатите от фармакокинетичната част на пилотните проучвания фаза III не показват фармакокинетично взаимодействие на ламивудин с Pegasys при пациенти с HBV или между Pegasys и рибавирин при пациенти с HCV.

Клинично изпитване, изследващо комбинацията на телбивудин 600 mg дневно с пегилиран интерферон алфа-2а, 180 микрограма, прилаган веднъж седмично подкожно за лечение на HBV, показва, че комбинацията е свързана с повишен риск от развитие на периферна невропатия. Механизмът, по който възникват тези събития, не е известен; следователно,

комбинираното лечение с телбивудин и други интерферони (пегилирани или стандартни) също може да доведе до по-висок риск. Освен това, ползата от комбинацията на телбивудин с интерферон алфа (пегилиран или стандартен) засега не е установена. Поради това комбинирането на Pegasys с телбивудин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Пациенти, коинфектирани с HIV-HCV

Не са наблюдавани видими данни за лекарствени взаимодействия при 47 пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, завършили 12-седмично фармакокинетично проучване с цел изследване на ефекта на рибавирин върху интрацелуларното фосфорилиране на някои нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ламивудин и зидовудин или ставудин). Поради голямата вариабилност обаче доверителните интервали са били доста големи. Плазмената експозиция на рибавирин изглежда не се повлиява при едновременното приложение на нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ).

Едновременното приложение на рибавирин и диданозин не се препоръчва. Експозицията на диданозин или неговия активен метаболит (дидеоксиаденозин 5'-трифосфат) се увеличава *in vitro*, когато диданозин се прилага едновременно с рибавирин. Има съобщения за фатална чернодробна недостатъчност, както и периферна невропатия, панкреатит и симптоматична хиперлактатемия/лактацидоза при приложение на рибавирин.

Съобщава се за екзацербация на анемия, дължаща се на рибавирин, когато зидовудин е част от схема на лечение на HIV, въпреки че точният механизъм все още не е изяснен. Едновременното прилагане на рибавирин и зидовудин не се препоръчва поради повишен риск от анемия (вж. точка 4.4). Ако това вече е факт, трябва да се обмисли замяна на зидовудин в комбинираната антиретровирусна терапия. Това е особено важно при пациенти с анамнеза за анемия, предизвикана от зидовудин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на пегинтерферон алфа-2а при бременни жени. Проучванията при животни с интерферон алфа-2а показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3) и потенциалният риск при хора не е известен. Pegasys трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза от лечението оправдава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали пегинтерферон алфа-2а/метаболитите се екскретират в кърмата. Поради възможността от нежелани лекарствени реакции при кърмачетата, кърменето трябва да се преустанови преди да се започне лечение.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на пегинтерферон алфа-2а върху фертилитета при жени. Наблюдавано е удължаване на менструалния цикъл с пегинтерферон алфа-2а при женски маймуни (вж. точка 5.3).

Приложение с рибавирин

Доказани са значителни тератогенни и/или ембриоцидни ефекти във всички животински видове, третирани с рибавирин. Лечението с рибавирин е противопоказано при бременни жени. Трябва да се внимава изключително много, за да се избегне бременност при пациентки жени или при партньорки на пациенти мъже, лекувани с Pegasys в комбинация с рибавирин. Пациентките жени с детороден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 4 месеца след приключването му. Пациентите мъже или техните

партньорки трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 7 месеца след приключването му. Моля, направете справка с КХП на рибавирин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Pegasys повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които развият замаяване, объркване, сънливост или умора, трябва да бъдат предупредени да избягват шофирането или работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Хроничен хепатит С

Честотата и тежестта на най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции с Pegasys са подобни на тези, съобщени с интерферон алфа-2а (вж. Таблица 9). Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции с Pegasys 180 микрограма са предимно леко до умерено изразени по тежест и са овладявани без необходимост от промяна на дозата или преустановяване на лечението.

Хроничен хепатит В

При клинични изпитвания с 48 седмици на лечение и 24 седмици период на проследяване, профилът на безопасност на Pegasys при пациенти с хроничен хепатит В е бил подобен на този, наблюдаван при пациенти с хроничен хепатит С. С изключение на пирексията, честотата на повечето от съобщените нежелани реакции е била забележимо по-малка при пациенти с хроничен хепатит В, лекувани с монотерапия с Pegasys, в сравнение с пациентите с HCV, лекувани с монотерапия с Pegasys (вж. Таблица 9). Нежелани събития са получили 88% от пациентите, лекувани с Pegasys, в сравнение с 53% от пациентите, лекувани с ламивудин в сравнителната група, като 6% от пациентите, лекувани с Pegasys и 4% от лекуваните с ламивудин са получили сериозни нежелани събития по време на клиничните изпитвания. Нежеланите събития или лабораторните отклонения са довели до оттегляне от лечението с Pegasys на 5% от пациентите, докато под 1% от пациентите са отпаднали от лечението с ламивудин поради такива причини. Процентът на пациенти с цироза, които са отпаднали от лечението, е бил подобен на този от общата популация във всяка група на лечение.

Хроничен хепатит С при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение

Като цяло, профилът на безопасност на Pegasys в комбинация с рибавирин при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение, е подобен на този на нелекуваните дотогава пациенти. При едно клинично изпитване при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение с пегилиран интерферон алфа-2b/рибавирин, с експозиция на пациентите или на 48, или на 72 седмици на лечение, честотата на оттегляне от лечение с Pegasys и лечение с рибавирин поради нежелани събития или лабораторни отклонения е била съответно 6% и 7% в рамената, лекувани 48 седмици, и 12% и 13%, съответно, в рамената, лекувани 72 седмици. Подобни са били резултатите и при пациенти с цироза или преход към цироза, като честотата на оттегляне от лечението с Pegasys и лечението с рибавирин е била по-висока в рамената, лекувани 72 седмици (13% и 15%) в сравнение с рамената, лекувани 48 седмици (6% и 6%). Пациентите, които са се оттеглили от предшестващата терапия с пегилиран интерферон алфа-2b/рибавирин поради хематологични токсични ефекти, не са били включени в това проучване.

При друго клинично изпитване неповлияващите се пациенти с напреднала фиброза или цироза (скор по Ishak от 3 до 6) и нисък изходен брой тромбоцити до 50 000/mm³ са били лекувани 48 седмици. Хематологичните лабораторни отклонения, наблюдавани през първите 20 седмици от проучването, включват анемия (26% от пациентите са получили ниво на хемоглобина <10 g/dl),

неутропения (30% са имали абсолютен брой неутрофили $< 750/\text{mm}^3$) и тромбоцитопения (13% са имали брой на тромбоцитите $< 50\,000/\text{mm}^3$) (вж. точка 4.4).

Хроничен хепатит С и коинфекция с HIV

При пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, профилът на клиничните нежелани реакции, съобщени за Pegasys, приложен самостоятелно или в комбинация с рибавирин, е бил подобен на този, наблюдаван при пациентите, инфектирани само с HCV. При $\geq 1\%$ до $\leq 2\%$ от пациентите с HIV-HCV, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин, се съобщават и други нежелани лекарствени реакции: хиперлактацидемия/лактацидоза, грип, пневмония, емоционална лабилност, апатия, шум в ушите, фаринголарингеална болка, хейлит, придобита липодистрофия и хроматурия. Лечението с Pegasys е било свързано с намаление на абсолютния брой на CD4+ клетки през първите 4 седмици без намаление на процента на CD4+ клетките. Намалението на броя на CD4+ клетките е било обратимо след намаление на дозата или преустановяване на терапията. Приложението на Pegasys не е имало забележимо отрицателно влияние върху контрола на HIV вирусемията по време на терапията или в периода на проследяване. Данните относно пациентите с коинфекция с брой на CD4+ клетките $< 200/\mu\text{l}$ са ограничени.

Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 9 са обобщени нежеланите реакции, които се съобщават при монотерапия с Pegasys при пациенти с хроничен хепатит В или хроничен хепатит С и с Pegasys в комбинация с рибавирин при пациенти с хроничен хепатит С. Нежеланите реакции, съобщени при клинични изпитвания, са групирани според честотата, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$). За спонтанни съобщения на нежелани реакции от постмаркетинговия опит, честотата не е известна (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 9: Нежелани реакции, съобщени при монотерапия с Pegasys при пациенти с HBV или HCV или в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV при клинични изпитвания и постмаркетингова употреба

| Система на организма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|---|-------------|---|---------------------------|----------------------------------|-------------------|--|
| Инфекции и инфестации | | Бронхит, инфекция на горните дихателни пътища, орална кандидоза, херпес симплекс, микотични, вирусни и бактериални инфекции | Пневмония, кожна инфекция | Ендокардит, отит на външното ухо | | Сепсис |
| Неоплазми - доброкачествени и злокачествени | | | Чернодробна неоплазма | | | |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | Тромбоцитопения, анемия, лимфаденопатия | | Панцитопения | Апластична анемия | Чиста аплазия на червените кръвни клетки |

| Система на организма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|--------------------------------------|---|---|----------------------------|---|---|---|
| Нарушения на имунната система | | | Саркоидоза, тиреоидит | Анафилаксия, системен лупус еритематодес, ревматоиден артрит | Идиопатична или тромботична тромбоцитопенична пурпура | Отхвърляне на чернодробна и бъбречна присадка. Болест на Vogt-Koyanagi-Harada |
| Нарушения на ендокринната система | | Хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм | Диабет | Диабетна кетоацидоза | | |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Анорексия | | Дехидратация | | | |
| Психични нарушения | Депресия*, тревожност, безсъние* | Агресия, промени в настроението, емоционални нарушения, нервност, понижено либидо | Суицидни идеи, халюцинации | Самоубийство, психотични нарушения | | Мания, биполярни разстройства, намерение за убийство |
| Нарушения на нервната система | Главоболие, замаяване*, нарушена концентрация | Синкоп, мигрена, влошаване на паметта, слабост, хипоестезия, хиперестезия, парестезия, тремор, нарушение на вкуса, кошмари, сънливост | Периферна невропатия | Кома, гърчове, лицева парализа | | Мозъчна исхемия |
| Нарушения на очите | | Замъглено зрение, болка в очите, възпаление на очите, ксерофталмия | Кървоизлив в ретината | Невропатия на зрителния нерв, оток на папилата, съдово нарушение на ретината, ретинопатия, язва на роговицата | Загуба на зрение, | Серозно отлепване на ретината |
| Нарушения на ухото и лабиринта | | Вертиго, болка в ушите | Загуба на слуха | | | |

| Система на организма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|--|---------------------------------------|--|-----------------------------------|--|---|----------------------|
| Сърдечни нарушения | | Тахикардия, периферен оток, сърцебиене | | Миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия, стенокардия, аритмия, предсърдно мъждене, перикардит, надкамерна тахикардия | | |
| Съдови нарушения | | Зачервяване на кожата | Хипертония | Мозъчен кръвоизлив, васкулит | | Периферна исхемия |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Диспнея, кашлица | Диспнея при усилие, епистаксис, назофарингит, конгестия на синусите, назална конгестия, ринит, болки в гърлото | Хрипове | Интерстициален пневмонит, включително с летален изход, белодробен емболизъм | | |
| Стомашно-чревни нарушения | Диария*, гадене*, коремна болка* | Повръщане, диспепсия, дисфагия, разязвявания в устата, кървене от венците, глосит, стоматит, метеоризъм, сухота в устата | Кървене от стомашно-чревния тракт | Пептична язва, панкреатит | | Исхемичен колит |
| Хепатобилиарни нарушения | | | Чернодробна дисфункция | Чернодробна недостатъчност, холангит, мастна чернодробна дегенерация | | |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Алоpecia, дерматит, сърбеж, суха кожа | Псориазис, уртикария, екзема, обрив, засилено изпотяване, нарушение на кожата, реакция на фоточувствителност, нощно изпотяване | | | Синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, ангиоедем, еритема мултиформе | |

| Система на организма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|---|---|--|---------|---------------------------|-------------|----------------------|
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Миалгия, артралгия | Болка в гърба, артрит, мускулна слабост, костна болка, болка в шията, мускулно-скелетна болка, мускулни спазми | | Миозит | | Рабдомиолиза |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | | | Бъбречна недостатъчност | | |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | | Импотентност | | | | |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Пирексия, ригор*, болка*, астения, умора, реакция на мястото на инжектиране*, раздразнителност* | Болка в гърдите, грипоподобно заболяване, неразположение, летаргия, горещи вълни, жажда | | | | |
| Изследвания | | Понижение на теллото | | | | |
| Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции | | | | Предозиране на веществото | | |

*Тези нежелани реакции са били чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) при пациенти с хроничен хепатит В, лекувани с монотерапия с Pegasys

Описание на избрани нежелани реакции

Лабораторни стойности

Лечението с Pegasys е свързано с абнормни стойности на лабораторните показатели: повишение на ALT, повишение на билирубина, електролитни нарушения (хипокалиемия, хипокалциемия, хипофосфатемия), хипергликемия, хипогликемия и повишаване на нивата на триглицеридите (вж. точка 4.4). При до 2% от пациентите, лекувани с монотерапия с Pegasys и с комбинирана терапия с рибавирин, е наблюдавано повишение на нивата на ALT, което е довело до коригиране на дозата или преустановяване на лечението.

Лечението с Pegasys е свързано с понижаване на стойностите на хематологичните показатели (левкопения, неутропения, лимфопения, тромбоцитопения и хемоглобин), които обикновено се подобряват след коригиране на дозата и се връщат към нивата преди лечението от 4 до 8 седмици след преустановяване на терапията (вж. точки 4.2 и 4.4).

Умерена (АБН: $0,749-0,5 \times 10^9/l$) и тежка (АБН: $< 0,5 \times 10^9/l$) неутропения е наблюдавана съответно при 24% (216/887) и 5% (41/887) от пациентите, получавали Pegasys 180 микрограма и рибавирин 1000/1200 милиграма в продължение на 48 седмици.

Анти-интерферон антитела

1-5% от пациентите, лекувани с Pegasys, са развили неутрализиращи анти-интерферон антитела. Както при другите интерферони, по-висока честота на неутрализиращи антитела е наблюдавана при хроничен хепатит В. И при двете заболявания обаче това не е корелирало с липса на терапевтичен отговор.

Тиреоидна функция

Лечението с Pegasys е свързано с клинично значими промени в стойностите на лабораторните показатели на тиреоидната функция, които са наложили клинична намеса (вж. точка 4.4). Честотата (4,9%), наблюдавана при пациенти, получаващи Pegasys/рибавирин (NV15801), е подобна на тази, наблюдавана при другите интерферони.

Лабораторни стойности при пациенти, коинфектирани с HIV-HCV

Въпреки че признаци на хематологична токсичност от неутропения, тромбоцитопения и анемия са наблюдавани по-често при пациенти с HIV-HCV, при повечето от тях овладяването им е било възможно чрез промяна на дозата и приложение на растежни фактори, като нечесто се е налагало преждевременно преустановяване на лечението. Намаляване на АБН под 500 клетки/mm³ е наблюдавано съответно при 13% и 11% от пациентите, получавали монотерапия с Pegasys и комбинирано лечение. Намаление на тромбоцитите под 50 000/mm³ е наблюдавано съответно при 10% и 8% от пациентите, получавали монотерапия с Pegasys и комбинирано лечение. Анемия (хемоглобин < 10 g/dl) се съобщава съответно при 7% и 14% от пациентите, получавали монотерапия с Pegasys или комбинирано лечение.

Педиатрична популация

Хроничен хепатит С

При едно клинично изпитване при 114 педиатрични пациенти (на възраст от 5 до 17 години), лекувани с Pegasys самостоятелно или в комбинация с рибавирин (вж. точка 5.1), промяна на дозата е била необходима при приблизително една трета от пациентите, най-често поради неутропения и анемия. По принцип, профилът на безопасност, наблюдаван при педиатрични пациенти, е подобен на този при възрастни. При педиатричното проучване, най-често срещаните нежелани реакции при пациенти, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин в продължение на до 48 седмици, са грипоподобно заболяване (91%), главоболие (64%), стомашно-чревно нарушение (56%) и реакция на мястото на инжектиране (45%). Пълен списък на нежеланите реакции, съобщени при тази група на лечение (n=55), е даден в Таблица 10. Седем пациенти, получавали комбинирано лечение с Pegasys и рибавирин в продължение на 48 седмици, са прекъснали лечението поради причини, свързани с безопасността (депресия, отклонения при психиатрична експертиза, преходна слепота, ексудати в ретината, хипергликемия, захарен диабет тип 1 и анемия). Повечето от нежеланите реакции, съобщени в проучването, са леки или умерени по тежест. Тежки нежелани реакции са съобщени при 2-ма пациенти в групата на комбинирана терапия с Pegasys плюс рибавирин (хипергликемия и холецистектомия).

Таблица 10: Нежелани реакции, които са докладвани при педиатрични пациенти с HCV и с назначена терапия с Pegasys и рибавирин в проучване NV17424

| Органна система | Много чести | Чести |
|---|---|---|
| Инфекции и инфестации | | Инфекциозна мононуклеоза, стрептококов фарингит, грип, вирусен гастроентерит, кандидоза, гастроентерит, зъбен абсцес, хордеолум, инфекция на пикочните пътища, назофарингит |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | Анемия |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Намален апетит | Хипергликемия, захарен диабет тип 1 |
| Психични нарушения | Безсъние | Депресия, тревожност, халюцинации, абнормно поведение, агресия, гняв, разстройство с дефицит на вниманието/хиперактивност |
| Нарушения на нервната система | Главоболие | Замайване, нарушение на вниманието, мигрена |
| Нарушения на очите | | Преходна слепота, ексудати в ретината, зрителни нарушения, дразнене в очите, болки в очите, сърбеж в очите |
| Нарушения на ухото и лабиринта | | Болка в ухото |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | Диспнея, епистаксис |
| Стомашно-чревни нарушения | Стомашно-чревно нарушение | Болка в горната част на корема, стоматит, гадене, афтозен стоматит, нарушение на устата |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Обрив, сърбеж, алоpecia | Подуване на лицето, лекарствен обрив |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Мускулно-скелетна болка | Болка в гърба, болки в крайниците |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | Дизурия, инконтиненция, нарушение на пикочните пътища |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | | Вагинално течение |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Грипоподобно заболяване, реакция на мястото на инжектиране, раздразнителност, умора | Пирексия, хематом на мястото на приложение, болка |
| Изследвания | | Отклонения при психиатрична експертиза |
| Хирургически и медицински интервенции | | Екстракция на зъб, холецистектомия |
| Социални предпоставки | | Проблеми в обучението |

Наблюдавано е потискане на растежа при педиатрични пациенти (вж. точка 4.4). При педиатрични пациенти, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys плюс рибавирин е наблюдавано изоставане в теглото и ръста след 48 седмици на лечение, в сравнение с изходното ниво. Персентилите за тегло за възрастта и ръст за възрастта в сравнение с популацията, приета за норма, намаляват в хода на лечението. В края на 2 годишното проследяване след терапията, повечето от пациентите са се върнали към персентилите за тегло и ръст на изходната нормативна крива на растежа (средният персентил за тегло е 64% на изходно ниво и 60% на втората година след лечението; средният персентил за ръст е 54% на изходно ниво и 56% на втората година след лечението). В края на лечението, 43% от пациентите са имали намаление

на персентила за тегло от 15 или повече персентила, а 25% са имали намаление на персентила за ръст от 15 или повече персентила, в сравнение с нормативните криви на растежа. На втората година след лечението, 16% от пациентите остават с 15 или повече персентила под изходната крива на теглото, а 11% остават с 15 или повече персентила под изходната крива на ръста.

Лабораторни стойности

Намалението на хемоглобина, неутрофилите и тромбоцитите може да наложи намаление на дозата или трайно преустановяване на лечението (вж. Таблица 3 и Таблица 7). Повечето лабораторни отклонения, отбелязани по време на клиничното изпитване, са се върнали до изходните нива малко след преустановяване на лечението.

4.9 Предозирание

Има съобщения за предозирание, включващо 2 инжекции в последователни дни (вместо през една седмица), до ежедневно инжектиране в продължение на 1 седмица (т.е. 1260 микрограма седмично). При нито един от тези пациенти не са отбелязани необичайни, тежки или ограничаващи лечението събития. При клинични изпитвания са прилагани седмични дози до 540 и 630 микрограма съответно при пациенти с бъбречно-клетъчен карцином и хронична миелогенна левкемия. Доза-ограничаващите токсични реакции са били умора, повишени чернодробни ензими, неутропения и тромбоцитопения, които съответстват на лечението с интерферон.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, интерферони, АТС код: L03AB11

Механизъм на действие

Пегилираният интерферон алфа-2а (Pegasys) се образува при конюгирането на PEG реагент (бис-монометокси полиетилен гликол) с интерферон алфа-2а. Pegasys притежава антивирусна и антипролиферативна активност *in vitro*, която е характерна за интерферон алфа-2а.

Интерферон алфа-2а е конюгиран с бис-[монометокси полиетилен гликол] до заместване на един мол полимер/мол протеин. Средната молекулна маса е приблизително 60 000, от които протеиновата част представлява приблизително 20 000.

Фармакодинамични ефекти

След лечение с Pegasys 180 микрограма нивата на HCV РНК намаляват двуфазно при отговарящи пациенти с хепатит С. Първата фаза на намалението започва 24 до 36 часа след първата доза Pegasys и е последвана от втората фаза на намалението, която продължава през следващите 4 до 16 седмици при пациенти, които са достигнали траен вирусологичен отговор. Рибавирин не е показал значителен ефект върху началната вирусна кинетика през първите 4 до 6 седмици при пациенти, лекувани с комбинацията рибавирин и пегилиран интерферон алфа-2а или интерферон алфа.

Клинична ефикасност и безопасност

Хроничен хепатит В

При всички клинични изпитвания са набирани пациенти с хроничен хепатит В с активна вирусна репликация, измерена чрез HBV ДНК, повишени нива на ALT и резултати от чернодробна биопсия, отговарящи на хроничен хепатит. В проучване WV16240 са набирани

пациенти, положителни за HBeAg, а в проучване WV16241 – пациенти, отрицателни за HBeAg и положителни за анти-HBe. И в двете проучвания продължителността на лечението е 48 седмици, с 24-седмичен период на проследяване без лечение. При двете проучвания е сравнявано лечение с Pegasys плюс плацебо срещу Pegasys плюс ламивудин срещу монотерапия с ламивудин. В тези клинични изпитвания не са били включвани пациенти, инфектирани едновременно с HBV-HIV.

Степента на повлияване в края на периода на проследяване при двете проучвания е представена в Таблица 11. При проучване WV16240 първичните крайни точки за ефикасност са HBeAg сероконверсия и HBV ДНК под 10^5 копия/ml. При проучване WV16241 първичните крайни точки за ефикасност са нормализиране на ALT и HBV ДНК под 2×10^4 копия/ml. HBV ДНК е била измервана чрез COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR тест (граница на откриване 200 копия/ml).

Общо 283/1351 (21%) от пациентите са имали напреднала фиброза или цироза, 85/1351 (6%) са имали цироза. Не е открита разлика в степента на повлияване между тези пациенти и пациентите без напреднала фиброза или цироза.

Таблица 11: Серологичен, вирусологичен и биохимичен отговор при хроничен хепатит В

| Показател за отговор | HBeAg положителни Проучване WV16240 | | | HBeAg отрицателни/анти-HBe положителни Проучване WV16241 | | |
|----------------------|--|--|----------------------------------|--|--|----------------------------------|
| | Pegasys 180 µg и плацебо (N = 271) | Pegasys 180 µg и Ламивудин 100 mg (N = 271) | Ламивудин 100 mg (N = 272) | Pegasys 180 µg и плацебо (N = 177) | Pegasys 180 µg и Ламивудин 100 mg (N = 179) | Ламивудин 100 mg (N = 181) |
| HBeAg сероконверсия | 32% [#] | 27% | 19% | N/A | N/A | N/A |
| HBV ДНК отговор* | 32% [#] | 34% | 22% | 43% [#] | 44% | 29% |
| Нормализиране на ALT | 41% [#] | 39% | 28% | 59% [#] | 60% | 44% |
| HBsAg сероконверсия | 3% [#] | 3% | 0% | 3% | 2% | 0% |

* За HBeAg-положителни пациенти: HBV ДНК < 10^5 копия/ml

За HBeAg-отрицателни/анти-HBe-положителни пациенти: HBV ДНК < 2×10^4 копия/ml

[#] p-стойност (в сравнение с ламивудин) $\leq 0,01$ (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel)

Хистологичният отговор е подобен в трите групи на лечение във всяко проучване; при пациентите, които са показали траен вирусологичен отговор 24 седмици след края на лечението обаче, и вероятността за хистологично подобрение е била значително по-голяма.

Всички пациенти, завършили клиничните изпитвания фаза III, са отговаряли на критериите за включване в продължително последващо проучване (WV16866). При пациентите от проучване WV16240, получавали монотерапия с Pegasys и включени в продължителното последващо проучване, честотата на продължителна HBeAg сероконверсия 12 месеца след края на лечението е била 48% (73/153). При пациентите, получавали монотерапия с Pegasys в проучване WV16241, степента на отговор на HBV ДНК и нормализирането на ALT 12 месеца след края на лечението е била съответно 42% (41/97) и 59% (58/99).

Хроничен хепатит С

Предвидимост на отговора

Моля, направете справка с точка 4.2, в Таблица 2.

Доза-отговор при монотерапия

При директно сравняване с дозата от 90 микрограма, дозата от 180 микрограма е свързана с подобър траен вирусологичен отговор при пациентите с цироза, но при едно проучване при нециротични пациенти подобни резултати са били получени с дози от 135 микрограма и 180 микрограма.

Потвърдителни клинични изпитвания при нелекувани преди това възрастни пациенти

Във всички клинични изпитвания са набирани нелекувани с интерферон пациенти с хроничен хепатит С, потвърден от измерими нива на серумна HCV РНК, повишени нива на ALT (с изключение на проучване NR16071) и чернодробна биопсия, съответстваща на хроничен хепатит. В проучване NV15495 специално са набирани пациенти с хистологично доказана цироза (около 80%) или преход към цироза (около 20%). Само пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, са включвани в проучване NR15961 (вж. Таблица 20). Тези пациенти са имали стабилно HIV заболяване и средният брой на CD4 Т-клетки е бил около 500 клетки/ μ l.

За схемите на лечение, продължителността на терапията и изхода от проучването при пациенти с моноинфекция с HCV и пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, вижте съответно Таблицы 12, 13, 14 и Таблица 20. Вирусологичният отговор е определен като неоткриваеми нива на HCV РНК при измерване с COBAS AMPLICOR™ HCV тест, версия 2,0 (граница на откриване 100 копия/ml, еквивалентни на 50 IU/ml) и траен вирусологичен отговор, изразяващ се с една отрицателна проба приблизително 6 месеца след края на лечението.

Таблица 12: Вирусологичен отговор при пациенти с HCV

| | Монотерапия с Pegasys | | | | Комбинирана терапия с Pegasys | | |
|-----------------------------|---------------------------------------|--|-------------------------------|------------------------------------|---|---|--|
| | нециротични и циротични пациенти | | циротични пациенти | | нециротични и циротични пациенти | | |
| | Проучване NV15496 + NV15497 + NV15801 | | Проучване NV15495 | | Проучване NV15942 | Проучване NV15801 | |
| | Pegasys 180 μ g | Интерферон алфа-2а 6MIU/3MIU и 3 MIU | Pegasys 180 μ g | Интерферон алфа-2а 3 MIU | Pegasys 180 μ g и Рибавирин 1000/1200 mg (N = 436) 48 седмици | Pegasys 180 μ g и Рибавирин 1000/1200 mg (N = 453) 48 седмици | Интерферон алфа-2b 3 MIU и Рибавирин 1000/1200 mg (N = 444) 48 седмици |
| Отговор в края на лечението | 55-69% | 22%-28% | 44% | 14% | 68% | 69% | 52% |
| Общ траен отговор | 28-39% | 11%-19% | 30%* | 8%* | 63% | 54%** | 45%** |

* 95% CI за разликата: 11% до 33%

** 95% CI за разликата: 3% до 16%

p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,001

p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,003

Вирусологичните отговори на HCV моноинфектирани пациенти, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин, по отношение на генотипа и вирусното натоварване преди лечението и по отношение на генотипа, вирусното натоварване преди лечението и бързия вирусологичен отговор на 4-та седмица, са обобщени съответно в Таблица 13 и Таблица 14. Резултатите от проучване NV15942 дават основание да се препоръча схемата на лечение,

основана на генотипа, изходното вирусно натоварване и вирусологичния отговор на 4-та седмица (вж. Таблици 1, 13 и 14).

Разликата между схемите на лечение обикновено не се повлиява от наличие/липса на цироза; поради това препоръките за лечение при генотип 1, 2 или 3 не зависят от тази изходна характеристика.

Таблица 13: Траен вирусологичен отговор, основаващ се на генотипа и вирусното натоварване преди лечението, след комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти с HCV

| | Проучване NV15942 | | | | Проучване NV15801 | |
|----------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 24 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 24 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици | Интерферон алфа-2b/ 3 MIU и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици |
| Генотип 1 | 29% (29/101) | 42% (49/118)* 52% (37/71) | 41% (102/250)* 55% (33/60) | 52% (142/271)* 65% (55/85) | 45% (134/298) 53% (61/115) | 36% (103/285) 44% (41/94) |
| Ниско вирусно натоварване | 41% (21/51) | | | | | |
| Високо вирусно натоварване | 16% (8/50) | 26% (12/47) | 36% (69/190) | 47% (87/186) | 40% (73/182) | 33% (62/189) |
| Генотип 2/3 | 84% (81/96) 85% (29/34) | 81% (117/144) 83% (39/47) | 79% (78/99) 88% (29/33) | 80% (123/153) 77% (37/48) | 71% (100/140) 76% (28/37) | 61% (88/145) 65% (34/52) |
| Ниско вирусно натоварване | | | | | | |
| Високо вирусно натоварване | 84% (52/62) | 80% (78/97) | 74% (49/66) | 82% (86/105) | 70% (72/103) | 58% (54/93) |
| Генотип 4 | (0/5) | (8/12) | (5/8) | (9/11) | (10/13) | (5/11) |

Ниско вирусно натоварване = $\leq 800\,000$ IU/ml; Високо вирусно натоварване = $> 800\,000$ IU/ml

* Pegasys 180 µg и рибавирин 1000/1200 mg, 48 седмици срещу Pegasys 180 µg и рибавирин 800 mg, 48 седмици:
Odds ratio (95% доверителен интервал) = 1,52 (1,07 до 2,17) р-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,020

* Pegasys 180 µg и рибавирин 1000/1200 mg, 48 седмици срещу Pegasys 180 µg и рибавирин 1000/1200 mg, 24 седмици: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 2,12 (1,30 до 3,46) р-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,002.

Възможността за намаление на продължителността на лечението на 24 седмици при пациенти с генотип 1 и 4 е изследвана на базата на траен бърз вирусологичен отговор, наблюдаван при пациенти с бърз вирусологичен отговор на 4-та седмица при проучвания NV15942 и ML17131 (вж. Таблица 14).

Таблица 14: Траен вирусологичен отговор, основаващ се на бързия вирусологичен отговор на 4-та седмица при генотип 1 и 4 след комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти с HCV

| | Проучване NV15942 | | Проучване ML17131 |
|----------------------------|---|---|---|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 24 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 24 седмици |
| Генотип 1 БВО | 90% (28/31) | 92% (47/51) | 77% (59/77) |
| Ниско вирусно натоварване | 93% (25/27) | 96% (26/27) | 80% (52/65) |
| Високо вирусно натоварване | 75% (3/4) | 88% (21/24) | 58% (7/12) |
| Генотип 1 не-БВО | 24% (21/87) | 43% (95/220) | - |
| Ниско вирусно натоварване | 27% (12/44) | 50% (31/62) | - |
| Високо вирусно натоварване | 21% (9/43) | 41% (64/158) | - |
| Генотип 4 БВО | (5/6) | (5/5) | 92% (22/24) |
| Генотип 4 не-БВО | (3/6) | (4/6) | - |

Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml; Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml

БВО = бърз вирусологичен отговор (HCV РНК не се открива) на 4-та седмица и HCV РНК не се открива на 24-та седмица

Макар и ограничени, данните показват, че намаляване на лечението на 24 седмици би могло да се свърже с повишен риск от рецидив (вж. Таблица 15).

Таблица 15: Рецидив на вирусологичен отговор в края на лечението при популация с бърз вирусологичен отговор

| | Проучване NV15942 | | Проучване NV15801 |
|----------------------------|---|---|---|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 24 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици |
| Генотип 1 БВО | 6,7% (2/30) | 4,3% (2/47) | 0% (0/24) |
| Ниско вирусно натоварване | 3,8% (1/26) | 0% (0/25) | 0% (0/17) |
| Високо вирусно натоварване | 25% (1/4) | 9,1% (2/22) | 0% (0/7) |
| Генотип 4 БВО | (0/5) | (0/5) | 0% (0/4) |

Възможността за намаляване на продължителността на лечение до 16 седмици при пациенти с генотип 2 или 3 е изпитвана въз основа на траен вирусологичен отговор, наблюдаван при пациенти с бърз вирусологичен отговор на седмица 4 в проучване NV17317 (вж. Таблица 16).

В проучване NV17317 при пациенти, инфектирани с вирусен генотип 2 или 3, всички пациенти са получавали Pegasys 180 µg s.c. веднъж седмично и рибавирин в доза 800 mg и са рандомизирани за лечение 16 или 24 седмици. Лечението с обща продължителност 16 седмици е довело до по-нисък траен вирусологичен отговор (65%) в сравнение с лечението от 24 седмици (76%) ($p < 0,0001$).

Трайният вирусен отговор, постигнат с 16 седмици на лечение и с 24 седмици на лечение, е изследван и чрез ретроспективен анализ на подгрупа пациенти, които са били HCV РНК отрицателни на седмица 4 и са имали НВН на изходно ниво (вж. Таблица 16).

Таблица 16: Траен вирусологичен отговор - общ и основаващ се на бърз вирусологичен отговор на 4-та седмица за генотип 2 или 3 след комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти с HCV

| Проучване NV17317 | | | | |
|----------------------------|--|--|--------------------------------|------------|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 16 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 24 седмици | Разлика в лечението [95%CI] | р-стойност |
| Генотип 2 или 3 | 65% (443/679) | 76% (478/630) | -10,6% [-15,5%; -0,06%] | P < 0,0001 |
| Генотип 2 или 3 БВО | 82% (378/461) | 90% (370/410) | -8,2% [-12,8% ; -3,7%] | P = 0,0006 |
| Ниско вирусно натоварване | 89% | 94% | -5,4% [-12% ; 0,9%] | P = 0,11 |
| Високо вирусно натоварване | 78% (231/295) | 88% (229/260) | -9,7% [-15,9% ; -3,6%] | P = 0,002 |

Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml; Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml
БВО = бърз вирусологичен отговор (неизмерима HCV РНК) на седмица 4.

Засега не е ясно дали по-висока доза рибавирин (напр., 1000/1200 mg на ден въз основа на телесното тегло) води до по-висока честота на ТВО отколкото 800 mg на ден, когато лечението се скъси до 16 седмици.

Данните показват, че намаляването на лечението на 16 седмици е свързано с по-висок риск от рецидив (вж. Таблица 17).

Таблица 17: Рецидив на вирусологичния отговор след края на лечението при пациенти с генотип 2 или 3 с бърз вирусологичен отговор

| Проучване NV17317 | | | | |
|----------------------------|--|--|--------------------------------|------------|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 16 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 24 седмици | Разлика в лечението [95%CI] | р-стойност |
| Генотип 2 или 3 БВО | 15% (67/439) | 6% (23/386) | 9,3% [5,2% ; 13,6%] | P < 0,0001 |
| Ниско вирусно натоварване | 6% (10/155) | 1% (2/141) | 5% [0,6% ; 10,3%] | P = 0,04 |
| Високо вирусно натоварване | 20% (57/284) | 9% (21/245) | 11,5% [5,6% ; 17,4%] | P = 0,0002 |

Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml; Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml
БВО = бърз вирусологичен отговор (неизмерима HCV РНК) на седмица 4.

По-добрата ефикасност на Pegasys в сравнение с интерферон алфа-2а е доказана също и по отношение на хистологичния отговор, включително при пациенти с цироза и/или пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV.

Хроничен хепатит С при възрастни, при пациенти, които не са се повлияли от предишестващо лечение

При проучване MV17150 пациентите, които не са се повлияли от предишестващо лечение с пегилиран интерферон алфа-2b плюс рибавирин, са били рандомизирани за четири различни видове лечение:

- Pegasys 360 µg/седмично за 12 седмици, последвано от 180 µg/седмично за още 60 седмици
- Pegasys 360 µg/седмично за 12 седмици, последвано от 180 µg/седмично за още 36 седмици
- Pegasys 180 µg/седмично за 72 седмици
- Pegasys 180 µg/седмично за 48 седмици

Всички пациенти са получавали рибавирин (1000 или 1200 mg/на ден) в комбинация с Pegasys. Всички рамена, които са били лекувани, са оставени за проследяване 24 седмици без лечение.

Множественият регресионен анализ и сборен анализ на групите, оценяващи влиянието на продължителността на лечението и употребата на въвеждаща доза, категорично идентифицират продължителността на лечение от 72 седмици като основна причина за достигане на траен вирусологичен отговор. В Таблица 18 са показани разликите в трайния вирусологичен отговор (ТВО), основаващи се на продължителността на лечението, демографските данни и най-добрият получен отговор от предходни лечения.

Таблица 18: Вирусологичен отговор (ВО) на седмица 12 и траен вирусологичен отговор (ТВО) при пациенти с вирусологичен отговор на седмица 12 след лечение с комбинирана терапия Pegasys и рибавирин при пациенти, които не са се повлияли от пегинтерферон алфа-2b плюс рибавирин

| Проучване MV17150 | | | |
|--|--|---|--|
| | Pegasys 360/180 или 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 72 или 48 седмици (N = 942) Пациенти с ВО на седмица 12^a (N = 876) | Pegasys 360/180 или 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 72 седмици (N = 473) ТВО при пациенти с ВО на седмица 12^b (N = 100) | Pegasys 360/180 или 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици (N = 469) ТВО при пациенти с ВО на седмица 12^b (N = 57) |
| Общо | | | |
| Ниско вирусно натоварване | 18% (157/876) | 57% (57/100) | 35% (20/57) |
| Високо вирусно натоварване | 35% (56/159) | 63% (22/35) | 38% (8/21) |
| | 14% (97/686) | 54% (34/63) | 32% (11/34) |
| Генотип 1/4 | | | |
| Ниско вирусно натоварване | 17% (140/846) | 55% (52/94) | 35% (16/46) |
| Високо вирусно натоварване | 35% (54/154) | 63% (22/35) | 37% (7/19) |
| | 13% (84/663) | 52% (30/58) | 35% (9/26) |
| Генотип 2/3 | | | |
| Ниско вирусно натоварване | 58% (15/26) | (4/5) | (3/10) |
| Високо вирусно натоварване | (2/5) | — | (1/2) |
| | (11/19) | (3/4) | (1/7) |
| Стадий на цирроза | | | |
| Цирроза | 8% (19/239) | (6/13) | (3/6) |
| Без цирроза | 22% (137/633) | 59% (51/87) | 34% (17/50) |
| Най-добър отговор по време на предходно лечение | | | |
| ≥2log ₁₀ понижение в HCV РНК | 28% (34/121) | 68% (15/22) | (6/12) |
| <2log ₁₀ понижение в HCV РНК | 12% (39/323) | 64% (16/25) | (5/14) |
| Липсва най-добър предходен отговор | 19% (84/432) | 49% (26/53) | 29% (9/31) |

Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml, Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml.

^a При пациенти, при който е постигнато потискане на вируса (неизмерима HCV РНК, <50 IU/ml) на седмица 12, се счита, че има вирусологичен отговор на седмица 12. Пациенти, при които липсват HCV РНК резултати на седмица 12, са изключени от анализа.

^b Пациенти, при които е постигнато потискане на вируса на седмица 12, но при които липсват HCV РНК резултати в края на проследяването, се считат за неповлияли се.

В проучването HALT-C пациентите с хроничен хепатит С и напреднала фиброза или цироза, които не са се повлияли от предшестваща монотерапия с интерферон алфа или пегилиран интерферон алфа или с комбинирана терапия с рибавирин, са били лекувани с Pegasys 180 µg седмично и рибавирин 1000/1200 mg дневно. Пациентите, които са достигнали неизмерими нива на HCV РНК след 20 седмици на лечение, са останали на комбинирана терапия с Pegasys плюс рибавирин общо 48 седмици и след това са проследявани за 24 седмици след края на лечението. Вероятността от траен вирусологичен отговор варира в зависимост от предходната терапевтична схема; вижте Таблица 19.

Таблица 19: Траен вирусологичен отговор в HALT-C според предходната терапевтична схема при неповлиялата се популация

| Предходно лечение | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици |
|-------------------------------------|---|
| Интерферон | 27% (70/255) |
| Пегилиран интерферон | 34% (13/38) |
| Интерферон плюс рибавирин | 13% (90/692) |
| Пегилиран интерферон плюс рибавирин | 11% (7/61) |

Пациенти, коинфектирани с HIV-HCV

Вирусологичните отговори на пациентите, получавали монотерапия с Pegasys и комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин, по отношение на генотипа и вирусното натоварване преди лечението при пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, са обобщени в Таблица 20 по-долу.

Таблица 20: Траен вирусологичен отговор, основаващ се на генотипа и вирусното натоварване преди лечението, след комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти, коинфектирани с HIV-HCV

| Проучване NR15961 | | | |
|----------------------------|--|---|--|
| | Интерферон алфа-2a 3 MIU и Рибавирин 800 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Плацебо 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 48 седмици |
| Всички пациенти | 12% (33/285)* | 20% (58/286)* | 40% (116/289)* |
| Генотип 1 | 7% (12/171) | 14% (24/175) | 29% (51/176) |
| Ниско вирусно натоварване | 19% (8/42) | 38% (17/45) | 61% (28/46) |
| Високо вирусно натоварване | 3% (4/129) | 5% (7/130) | 18% (23/130) |
| Генотип 2/3 | 20% (18/89) | 36% (32/90) | 62% (59/95) |
| Ниско вирусно натоварване | 27% (8/30) | 38% (9/24) | 61% (17/28) |
| Високо вирусно натоварване | 17% (10/59) | 35% (23/66) | 63% (42/67) |

Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml; Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml

* Pegasys 180 µg и рибавирин 800 mg срещу Интерферон алфа-2a 3 MIU и рибавирин 800 mg: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 5,40 (3,42 до 8,54); p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0001

* Pegasys 180 µg и рибавирин 800 mg срещу Pegasys 180 µg: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 2,89 (1,93 до 4,32); p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0001

* Интерферон алфа-2a 3 MIU и рибавирин 800 mg срещу Pegasys 180 µg: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 0,53 (0,33 до 0,85); p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0084

При едно последващо проучване (NV18209) при пациенти, коинфектирани с HCV генотип 1 и HIV, е сравнявано лечение с Pegasys 180 µg седмично с рибавирин 800 mg или 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg) дневно в продължение на 48 седмици. От изпитването не са направени изводи за ефикасността. Профилите на безопасност в двете групи рибавирин

съответстват на известния профил на безопасност на комбинираното лечение с Pegasys плюс рибавирин и не са показателни за някакви разлики, с изключение на леко увеличение на случаите с анемия в групата с високата доза рибавирин.

HCV пациенти с нормална ALT

При проучване NR16071 пациенти с HCV и нормални стойности на ALT са били рандомизирани за лечение с Pegasys 180 микрограма седмично и рибавирин 800 милиграма дневно в продължение на 24 или 48 седмици, последвано от 24-седмичен период на проследяване без лечение или 72 седмици без лечение. Броят на пациентите с траен вирусологичен отговор, съобщени от рамената в това проучване, е бил подобен на броя на пациентите в съответните рамена от проучване NV15942.

Педиатрична популация

При спонсорираното от изследователя проучване CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study (Международно изпитване на хроничен хепатит С при деца) 65 деца и юноши (6-18-годишна възраст) с хронична HCV инфекция са лекувани с Pegasys 100 µg/m² s.c. веднъж седмично и рибавирин 15 mg/kg дневно в продължение на 24 седмици (при генотип 2 и 3) или за 48 седмици (при всички други генотипове). Предварителните и ограничени данни за безопасност не показват видими отклонения от известния профил на безопасност на комбинацията при възрастни с хронична HCV инфекция, но не се съобщава за възможното повлияване на растежа, което е важно. Резултатите от ефикасността са подобни на съобщените при възрастните.

При проучването NV17424 (PEDS-C), нелекувани преди това педиатрични пациенти на възраст от 5 до 17 години (55% < 12-годишна възраст) с компенсирани хроничен хепатит С и откриваема HCV РНК, са лекувани с Pegasys 180 µg x BSA/1,73 m² веднъж седмично, със или без рибавирин 15 mg/kg/ден в продължение на 48 седмици. Всички пациенти са проследявани в продължение на 24 седмици след лечението. Общо 55 пациенти са получили първоначално комбинирано лечение с Pegasys плюс рибавирин, от които 51% са жени, 82% са от бялата раса, а 82% са инфектирани с HCV генотип 1. Резултатите за ефикасност за тези пациенти са обобщени в Таблица 21.

Таблица 21: Траен вирусологичен отговор при проучването NV17424

| | Pegasys 180 µg x BSA/1,73 m² + Рибавирин 15 mg/kg (N=55)* |
|--------------------------------|---|
| Всички HCV генотипове** | 29 (53%) |
| HCV генотип 1 | 21/45 (47%) |
| HCV генотип 2 и 3 | 8/10 (80%) |

*Резултатите показват неизмерима HCV РНК, определена с помощта на AMPLICOR HCV тест v2 като HCV РНК под 50 IU/ml след 24 седмици на лечение.

**Заплануваната продължителност на лечение е 48 седмици, независимо от генотипа

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Серумни концентрации на пегинтерферон алфа-2а се откриват при здрави лица 3 до 6 часа след еднократно подкожно инжектиране на 180 микрограма Pegasys. До 24 часа се достига около 80% от максималната серумна концентрация. Абсорбцията на Pegasys е продължителна, като максимални серумни концентрации се достигат 72 до 96 часа след приложението. Абсолютната бионаличност на Pegasys е 84 % и е подобна на тази, наблюдавана при интерферон алфа-2а.

Разпределение

Пегинтерферон алфа-2а се намира предимно в кръвния ток и екстрацелуларната течност, както се вижда от обема на разпределение в стационарно състояние (V_d) от 6 до 14 литра след интравенозно приложение при хора. Балансът на масата, тъканното разпределение и автордиоимунографичните изследвания на цялото тяло при плъхове показват, че освен високата концентрация в кръвта, пегинтерферон алфа-2а се разпределя в черния дроб, бъбреците и костния мозък.

Биотрансформация

Метаболизмът на Pegasys не е напълно изяснен; проучвания при плъхове обаче показват, че бъбреците са главният орган за екскреция на белязания материал.

Елиминиране

Системният клирънс на пегинтерферон алфа-2а при хора е около 100 пъти по-нисък от този на ендогенния интерферон алфа-2а. След интравенозно приложение, терминалният полуживот на пегинтерферон алфа-2а при здрави лица е около 60 до 80 часа в сравнение с 3 до 4 часа на стандартния интерферон. Терминалният полуживот след подкожно приложение при пациенти е по-продължителен, със средна стойност от 160 часа (84 до 353 часа). Терминалният полуживот може да отразява не само елиминационната фаза на съединението, но и удължената абсорбция на Pegasys.

Линейност/нелинейност

При прилагане веднъж седмично се наблюдава пропорционално на дозата увеличение на експозицията на Pegasys при здрави лица и при пациенти с хроничен хепатит В или С.

При пациенти с хроничен хепатит В или С, серумните концентрации на пегинтерферон алфа-2а след прилагане веднъж седмично в продължение на 6 до 8 седмици се увеличават 2 до 3 пъти в сравнение със стойностите след еднократно приложение. След 8 седмици на приложение веднъж седмично не се открива по-нататъшно увеличение. Съотношението максимални : минимални стойности след лечение в продължение на 48 седмици е около 1,5 до 2. Серумните концентрации на пегинтерферон алфа-2а се поддържат в продължение на една цяла седмица (168 часа).

Пациенти с бъбречно увреждане

Бъбречното увреждане е свързано с леко намаление на CL/F и удължен полуживот. При пациенти ($n = 3$) с CL_{crea} между 20-40 ml/мин средният CL/F е намален с 25% в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти в терминален стадий на бъбречно заболяване, подложени на хемодиализа, клирънсът намалява с 25% до 45%, а дози от 135 микрограма водят до подобна експозиция като дози от 180 микрограма при пациенти с нормална бъбречна функция (вж. точка 4.2).

Когато Pegasys ще се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

Пол

Фармакокинетиката на Pegasys след еднократно подкожно инжектиране на здрави мъже и жени е сравнима.

Педиатрична популация

При популационно фармакокинетично проучване (NR16141), 14 деца на възраст от 2 до 8 години с хроничен хепатит С (СНС) са получавали монотерапия с Pegasys в доза от: 180 μg x BSA на детето/1,73 m^2 . Фармакокинетичният модел, разработен от това проучване показва линейна зависимост на привидния клирънс на лекарството от BSA за проучваните възрастови граници. По този начин, колкото е по-малка BSA на детето, толкова е по-нисък клирънсът на лекарството и е по-висока съответната експозиция. Средната експозиция (AUC) по време на дозовия интервал е предвидено да бъде с 25% до 70% по-висока от тази, наблюдавана при възрастни, получаващи фиксирана доза от 180 μg .

Старческа възраст

При хора над 62 години след еднократно подкожно инжектиране на 180 микрограма Pegasys е наблюдавана забавена, но налична абсорбция на Pegasys в сравнение с млади здрави индивиди (t_{max} 115 часа срещу 82 часа съответно при лица над 62 години в сравнение с по-млади). AUC е малко по-висока (1663 срещу 1295 ng.h/ml), но максималните концентрации (9,1 срещу 10,3 ng/ml) са подобни при лицата над 62-годишна възраст. Въз основа на лекарствената експозиция, фармакодинамичния отговор и поносимостта, не е необходима по-ниска доза Pegasys при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на Pegasys е подобна при здрави лица и при пациенти с хепатит В или С. Наблюдавани са сравними експозиции и фармакокинетични профили при пациенти с цироза (Child-Pugh степен А) и при нециротични пациенти.

Място на приложение

Подкожното приложение на Pegasys трябва да се ограничи до инжектиране в корема и бедрото, тъй като степента на абсорбция, основаваща се на AUC, е около 20% до 30% по-висока след инжектиране в корема и бедрото. Експозицията на Pegasys е намалена при проучвания след приложение на Pegasys в ръката в сравнение с приложение в корема и бедрото.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните проучвания за токсичност, провеждани с Pegasys, са ограничени поради видовата специфичност на интерфероните. Проучвания за остра и хронична токсичност са провеждани при маймуни *cynomolgus* и находките, наблюдавани при животните, третирани с пегинтерферон, са били подобни по естество на тези, предизвикани от интерферон алфа-2а.

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност с Pegasys. Както при другите алфа интерферони е наблюдавано удължаване на менструалния цикъл след приложението на пегинтерферон алфа-2а на женски маймуни. Третирането на резус маймуни с интерферон алфа-2а е довело до статистически значимо повишение на абортите. Въпреки че не са наблюдавани тератогенни ефекти в потомството, родено на термин, не може да се изключат нежелани ефекти при хора.

Pegasys плюс рибавирин

Когато се е използвала в комбинация с рибавирин, Pegasys не е предизвикал при маймуни ефекти, които преди това не са били наблюдавани с всяко от активните вещества поотделно. Основната промяна, свързана с лечението, е била обратима лека до умерена анемия, тежестта на която е била по-голяма от предизвиканата от всяко от активните вещества поотделно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Полисорбат 80
Бензилов алкохол
Натриев ацетат
Оцетна киселина
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (силиконизирано стъкло тип I) с фиксирана игла (неръждаема стомана), ограничител на буталото (бутилова гума, ламинирана с флуоропласт) и предпазител на иглата (полиизопрен) в предварително напълнена писалка. Налични са опаковки, съдържащи 1, 4 или 12 предварително напълнени писалки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инжекционният разтвор е предназначен само за еднократна употреба. Преди приложение, той трябва да се огледа визуално за наличие на частици и промяна на цвета.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Подробни указания за приготвяне и начин на приложение на Pegasys в предварително напълнена писалка са дадени в Листовката за пациента.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/221/011
EU/1/02/221/012
EU/1/02/221/013

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 юни 2002 г.
Дата на последно подновяване: 20 юни 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pegasys 180 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена писалка с 0,5 ml разтвор съдържа 180 микрограма пегинтерферон алфа-2а*. Микрограмите показват количеството на частта на интерферон алфа-2а в пегинтерферон алфа-2а без да се има предвид пегилирането.

*Активното вещество, пегинтерферон алфа-2а, е ковалентен конюгат на протеина интерферон алфа-2а, получен по рекомбинантна ДНК технология в *Escherichia coli* с бис-[монометоксиполиетилен гликол].

Активността на този лекарствен продукт не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група. За повече информация вижте точка 5.1.

Помощно вещество с известно действие: бензилов алкохол (10 mg/1 ml)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Разтворът е прозрачен и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хроничен хепатит В

Pegasys е показан за лечение на хепатит В „е” антиген (HBeAg)-положителен или HBeAg-отрицателен хроничен хепатит В (СНВ) при възрастни пациенти с компенсирано чернодробно заболяване и данни за вирусна репликация, повишени стойности на ALT и хистологично доказано чернодробно възпаление и/или фиброза (вж. точки 4.4 и 5.1).

Хроничен хепатит С

Възрастни пациенти

Pegasys е показан за лечение на хроничен хепатит С (СНС) при възрастни пациенти, които са позитивни за хепатит С вирусна рибонуклеинова киселина (HCV-РНК) в серума. Това включва пациенти с компенсирана цироза и/или едновременна инфекция с клинично стабилен HIV (вж. точка 4.4).

Оптималният начин за приложение на Pegasys при пациенти с хроничен хепатит С е в комбинация с рибавирин. Комбинацията от Pegasys и рибавирин е показана при нелекувани преди това пациенти и при възрастни пациенти, които не са се повлияли от предишно лечение с интерферон алфа (пегилиран или непегилиран), приложен самостоятелно или в комбинирана терапия с рибавирин.

Монотерапията е показана предимно в случай на непоносимост или противопоказание за рибавирин.

Педиатрични пациенти на възраст 5 години и по-големи:

Pegasys в комбинация с рибавирин е показан за лечение на хроничен хепатит С при нелекувани преди това деца и юноши на възраст 5 години и по-големи, които са положителни за HCV-РНК в серума.

При вземането на решение за започване на лечение в детска възраст, е важно да се има предвид потискането на растежа, предизвикано от комбинираната терапия. Обратимостта на потискането на растежа не е сигурна. Решението за започване на лечение следва да се преценява за всеки отделен случай (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне само от лекар с опит в лечението на пациенти с хепатит В или С.

Когато Pegasys трябва да се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

Дозировка

Хроничен хепатит В – възрастни пациенти

Препоръчителната доза и продължителност на приложение на Pegasys и при HBeAg-положителен, и при HBeAg-отрицателен хроничен хепатит В е 180 микрограма веднъж седмично в продължение на 48 седмици чрез подкожно приложение в корема или бедрото.

Хроничен хепатит С – нелекувани преди това възрастни пациенти

Препоръчителната доза на Pegasys е 180 микрограма веднъж седмично чрез подкожно приложение в корема или бедрото, приложен като комбинация с рибавирин перорално или като монотерапия.

Дозата на рибавирин, която трябва да се използва в комбинация с Pegasys, е дадена в Таблица 1. Дозата на рибавирин трябва да се прилага с храна.

Продължителност на лечението

Продължителността на комбинираното лечение на хроничен хепатит С с рибавирин зависи от генотипа на вируса. Терапията на пациентите, инфектирани с HCV с генотип 1, които имат измерима HCV РНК на 4-та седмица, независимо от вирусното натоварване преди лечението, трябва да продължава 48 седмици.

Лечение с продължителност 24 седмици може да се обмисли при пациенти, инфектирани с

- генотип 1 с ниско вирусно натоварване (HVN) ($\leq 800\,000$ IU/ml) в началото или
- генотип 4,

които станат HCV РНК отрицателни на 4-та седмица и останат HCV РНК отрицателни на 24-та седмица. Общата продължителност на лечение от 24 седмици обаче може да бъде свързана с по-висок риск от рецидив в сравнение с продължителност на лечението от 48 седмици (вж. точка 5.1). При вземане на решение относно продължителността на лечението при тези пациенти трябва да се има предвид поносимостта към комбинирана терапия и допълнителни прогностични фактори, като степен на фиброза. При пациенти с генотип 1 и високо вирусно натоварване (ВВН) в началото ($> 800\,000$ IU/ml), които станат HCV РНК отрицателни на 4-та седмица и останат HCV РНК отрицателни на 24-та седмица, трябва още по-внимателно да се обмисли намаляване на продължителността на лечението, тъй като ограничените налични данни показват, че това може да има значително отрицателно влияние върху трайния вирусологичен отговор.

Пациенти, инфектирани с HCV генотип 2 или 3, които имат измерими нива на HCV РНК на 4-та седмица, трябва да получат 24-седмична терапия, независимо от вирусното натоварване преди лечението. Може да се обмисли лечение с продължителност само 16 седмици при отделни пациенти, инфектирани с генотип 2 или 3 с НВН ($\leq 800\,000$ IU/ml) на изходно ниво, които са станали HCV отрицателни до седмица 4 от лечението и остават HCV отрицателни до седмица 16. Лечение с обща продължителност 16 седмици може да бъде свързано с по-малък шанс за повлияване и е свързано с по-висок риск от рецидив в сравнение с лечение с продължителност 24 седмици (вж. точка 5.1). Когато се обмисля отклонение от стандартната 24-седмична продължителност на лечение при тези пациенти, трябва да се има предвид поносимостта към комбинираната терапия и наличието на допълнителни клинични или прогностични фактори, като степента на фиброза. Намаляването на продължителността на лечение при пациенти, инфектирани с генотип 2 или 3 с ВВН ($> 800\,000$ IU/ml) на изходно ниво, които са станали HCV отрицателни към седмица 4, трябва да става с по-голямо внимание, тъй като това може да окаже значително отрицателно влияние върху трайния вирусологичен отговор (вж. Таблица 1).

Наличните данни относно пациенти, инфектирани с генотип 5 или 6, са ограничени; поради това се препоръчва комбинирана терапия с рибавирин 1 000/1 200 mg в продължение на 48 седмици.

Таблица 1: Препоръки за дозиране при комбинирана терапия на пациенти с HCV

| Генотип | Доза на Pegasys | Доза на рибавирин | Продължителност |
|-----------------------------|-----------------|--|--|
| Генотип 1 НВН с БВО* | 180 микрограма | <75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 24 седмици или 48 седмици |
| Генотип 1 ВВН с БВО* | 180 микрограма | <75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 48 седмици |
| Генотип 4 с БВО* | 180 микрограма | <75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 24 седмици или 48 седмици |
| Генотип 1 или 4 без БВО* | 180 микрограма | <75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 48 седмици |
| Генотип 2 или 3 без БВО** | 180 микрограма | 800 mg | 24 седмици |
| Генотип 2 или 3 НВН с БВО** | 180 микрограма | 800 mg ^(a) | 16 седмици ^(a) или 24 седмици |
| Генотип 2 или 3 ВВН с БВО** | 180 микрограма | 800 mg | 24 седмици |

*БВО = бърз вирусологичен отговор (HCV РНК не се открива) на 4-та седмица и HCV РНК не се открива на 24-та седмица;

**БВО = бърз вирусологичен отговор (HCV РНК отрицателни) към седмица 4-та
НВН = $< 800\,000$ IU/ml; ВВН = $> 800\,000$ IU/ml

^(a)Засага не е ясно дали по-висока доза рибавирин (напр. 1 000/1 200 mg на ден въз основа на телесното тегло) води до по-висока честота на ТВО отколкото 800 mg на ден, когато лечението се скъси до 16 седмици.

Не е известен крайният клиничен ефект от скъсяване на първоначалното лечение на 16 седмици вместо 24 седмици, като се има предвид необходимостта от повторно лечение на пациентите без повлияване и с рецидив.

Препоръчителната продължителност на монотерапията с Pegasys е 48 седмици.

Хроничен хепатит С – лекувани възрастни пациенти

Препоръчителната доза Pegasys в комбинация с рибавирин е 180 μ g веднъж седмично чрез подкожно приложение. При пациенти <75 kg и ≥ 75 kg трябва да се прилагат съответно 1000 mg дневно и 1200 mg дневно рибавирин независимо от генотипа.

Пациенти, при които вирусът може да се открие на седмица 12, трябва да прекратят терапията. Препоръчителната обща продължителност на лечението е 48 седмици. Ако при пациенти, инфектирани с вирусния генотип 1, които не са се повлияли от предишна терапия с

пегинтерферон и рибавирин, се предвижда лечение, препоръчителната обща продължителност на лечението е 72 седмици (вж. точка 5.1).

Коинфектирани с HIV-HCV възрастни пациенти

Препоръчителната доза на Pegasys, самостоятелно или в комбинация с рибавирин, е 180 микрограма веднъж седмично подкожно в продължение на 48 седмици. При пациенти < 75 kg и ≥ 75 kg, инфектирани с HCV генотип 1, трябва да се прилагат съответно 1000 mg дневно и 1200 mg дневно рибавирин. Пациенти, инфектирани с други генотипове на вируса на HCV, различни от генотип 1, трябва да получават 800 mg дневно рибавирин. Продължителност на лечението под 48 седмици не е достатъчно проучена.

Предвидимост на отговора и липса на отговор - нелекувани преди това пациенти

Доказано е, че ранният вирусологичен отговор към седмица 12, определен като намаление на вирусното натоварване с 2 log или неоткриваеми нива на HCV РНК, имат прогностична стойност за траен вирусологичен отговор (вж. Таблицы 2 и 12).

Таблица 2: Прогностична стойност на вирусологичния отговор на седмица 12 при препоръчителната схема на прилагане при комбинирана терапия с Pegasys

| Генотип | Отрицателна | | | Положителна | | |
|----------------------|---------------------------|---------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------------|
| | Без отговор на седмица 12 | Без траен вирусологичен отговор | Прогностична стойност | Отговор на седмица 12 | Траен вирусологичен отговор | Прогностична стойност |
| Генотип 1 (N=569) | 102 | 97 | 95 % (97/102) | 467 | 271 | 58 % (271/467) |
| Генотип 2 и 3 (N=96) | 3 | 3 | 100 % (3/3) | 93 | 81 | 87 % (81/93) |

Отрицателната прогностична стойност при траен вирусологичен отговор при пациенти, лекувани с Pegasys като монотерапия, е 98%.

Подобна отрицателна прогностична стойност е наблюдавана при пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, лекувани с Pegasys като монотерапия или в комбинация с рибавирин (100% (130/130) или 98% (83/85) съответно). Положителни прогностични стойности от 45% (50/110) и 70% (59/84) са наблюдавани при пациенти, получаващи комбинирана терапия, коинфектирани с HIV-HCV, с вируси с генотип 1 и генотип 2/3.

Предвидимост на отговора и липса на отговор - лекувани пациенти

Доказано е, че при неповлияли се пациенти, лекувани повторно в продължение на 48 или 72 седмици, потискането на вируса на седмица 12 (неизмерима HCV РНК, определена като <50 IU/ml) е показателно за траен вирусологичен отговор. Вероятността да не се достигне траен вирусологичен отговор при 48 или 72 седмици на лечение, ако не е постигнато потискане на вируса на седмица 12, е съответно 96% (363 от 380) и 96% (324 от 339). Вероятността да се достигне траен вирусологичен отговор при 48 или 72 седмици на лечение, ако се постигне потискане на вируса на седмица 12, е съответно 35% (20 от 57) и 57% (57 от 100).

Коригиране на дозата поради нежелани реакции при възрастни пациенти

Общи положения

Ако е необходимо коригиране на дозата поради умерени до тежки нежелани лекарствени реакции (клинични и/или лабораторни находки), начално намаление на дозата до 135 микрограма обикновено е достатъчно при възрастни пациенти. В някои случаи е необходимо намаление на дозата до 90 микрограма или 45 микрограма. След отзвучаване на

нежеланата лекарствена реакция може да се обмисли увеличаване до или към първоначалната доза (вж. точки 4.4 и 4.8).

Хематологични (вж. също Таблица 3)

При възрастни се препоръчва намаляване на дозата при брой на неутрофилите $< 750/\text{mm}^3$. При пациенти с абсолютен брой неутрофили (АБН) $< 500/\text{mm}^3$ лечението трябва да се преустанови, докато стойностите на АБН достигнат до $> 1000/\text{mm}^3$. Лечението трябва да се поднови с доза първоначално от 90 микрограма Pegasys и броят на неутрофилите да се проследява.

Ръководство за намаляване на дозата въз основа на нивата на АБН при педиатрични пациенти е дадено в Таблица 7.

Препоръчва се намаляване на дозата до 90 микрограма, ако броят на тромбоцитите е $< 50\,000/\text{mm}^3$. Препоръчва се преустановяване на лечението, когато броят на тромбоцитите падне до ниво $< 25\,000/\text{mm}^3$.

Следните специфични препоръки се отнасят за лечение на анемия, която се е появила по време на лечението при възрастни: рибавирин трябва да се намали до 600 милиграма дневно (200 милиграма сутрин и 400 милиграма вечер) в един от следните случаи: (1) ако пациент без значително сърдечносъдово заболяване получи понижение на хемоглобина до $< 10\text{ g/dl}$ и $\geq 8,5\text{ g/dl}$ или (2) ако пациент със стабилно сърдечносъдово заболяване получи понижение на хемоглобина с $\geq 2\text{ g/dl}$ по време на някоя от четирите седмици на лечение. Не се препоръчва връщане към първоначалната дозировка. Лечението с рибавирин трябва да се преустанови в един от следните случаи: (1) ако пациент без значително сърдечносъдово заболяване получи потвърдено понижение на хемоглобина до $< 8,5\text{ g/dl}$; (2) ако пациент със стабилно сърдечносъдово заболяване поддържа стойности на хемоглобина $< 12\text{ g/dl}$ въпреки 4 седмици на лечение с намалена доза. При отзвучаване на отклонението приложението на 600 милиграма дневно рибавирин може да се възстанови, а след това да се увеличи до 800 милиграма дневно по усмотрение на лекуващия лекар. Връщане към първоначалната дозировка не се препоръчва.

Таблица 3: Коригиране на дозата при нежелани лекарствени реакции (за повече указания вж. също и горния текст)

| | Намаление на рибавирин до 600 mg | Спиране на рибавирин | Намаление на Pegasys до 135/90/45 микрограма | Спиране на Pegasys | Спиране на комбинацията |
|---|---|--|--|---------------------|-------------------------|
| Абсолютен брой неутрофили | | | $< 750/\text{mm}^3$ | $< 500/\text{mm}^3$ | |
| Брой тромбоцити | | | $< 50\,000/\text{mm}^3$ $> 25\,000/\text{mm}^3$ | | $< 25\,000/\text{mm}^3$ |
| Хемоглобин – при липса на сърдечно заболяване | $< 10\text{ g/dl}$ и $\geq 8,5\text{ g/dl}$ | $< 8,5\text{ g/dl}$ | | | |
| Хемоглобин – при стабилно сърдечно заболяване | намаляване с $\geq 2\text{ g/dl}$ по време на някоя от 4-те седмици | $< 12\text{ g/dl}$ въпреки намалената доза през 4-те седмици | | | |

В случай на непоносимост към рибавирин, трябва да се продължи с монотерапия с Pegasys.

Чернодробна функция

Колеланията в отклоненията на функционалните чернодробни проби са чести при пациенти с хроничен хепатит С. Наблюдавано е повишение на ALT над изходните нива (ИН) при пациенти, лекувани с Pegasys, включително при пациенти с вирусологичен отговор. При клинични изпитвания при възрастни пациенти с хроничен хепатит С са наблюдавани изолирани случаи на повишение на ALT ($\geq 10 \times \text{ULN}$ или $\geq 2 \times \text{ИН}$ при пациенти с ИН на ALT $\geq 10 \times \text{ULN}$) при 8 от 451 пациенти, лекувани с комбинирана терапия, което е отзвучало без коригиране на дозата. При прогресивно и персистиращо повишение на ALT дозата трябва да се намали първоначално до 135 микрограма. Ако нивата на ALT продължават да се повишават, независимо от намалението на дозата, или се съпътстват от повишение на билирубина или данни за чернодробна декомпенсация, лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4). Ръководство за намаляване на дозата въз основа на нивата на ALT при педиатрични пациенти е дадено в Таблица 7.

При пациенти с хроничен хепатит В, преходни резки повишения на нивата на ALT, понякога превишаващи 10 пъти горната граница на нормата, не са рядкост и може да отразяват имунния клирънс. Обикновено лечението не трябва да започва, ако стойностите на ALT са 10 пъти над горната граница на нормата. Трябва да се обмисли продължаване на лечението с по-често мониториране на чернодробната функция по време на рязкото повишение на нивата на ALT. Ако дозата на Pegasys се намали или лечението се преустанови, терапията може да се поднови след отзвучаване на повишението (вж. точка 4.4).

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на препоръчителната дозировка от 180 микрограма веднъж седмично, когато се започва лечение с Pegasys при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване трябва да се прилага начална доза от 135 микрограма (вж. точка 5.2). Независимо от началната доза или степента на бъбречното увреждане, пациентите трябва да се проследяват, като дозата на Pegasys се намали съответно при поява на нежелани лекарствени реакции в хода на лечението.

Чернодробно увреждане

Доказано е, че при пациенти с компенсирана цироза (напр. Child-Pugh A) приложението на Pegasys е ефективно и безопасно. Pegasys не е изследван при пациенти с декомпенсирана цироза (напр. Child-Pugh B или C или кървящи варици на хранопровода) (вж. точка 4.3).

Класификацията Child-Pugh разделя пациентите на групи А, В и С или “лека”, “умерена” и “тежка”, съответстващи на скор 5-6, 7-9 и 10-15, съответно.

Модифицирана оценка

| Оценка | Степен на отклонение | Скор |
|--------------------------------|----------------------|------|
| Енцефалопатия | няма | 1 |
| | степен 1-2 | 2 |
| | степен 3-4* | 3 |
| Асцит | липсва | 1 |
| | лек | 2 |
| | умерен | 3 |
| S-билирубин (mg/dl) | <2 | 1 |
| | 2,0-3 | 2 |
| | >3 | 3 |
| SI единица = $\mu\text{mol/l}$ | <34 | 1 |
| | 34-51 | 2 |
| | >51 | 3 |
| S-албумин (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 |

*Степенуване по Trey, Burns и Saunders (1966)

Педиатрична популация

Pegasys е противопоказан при новородени и малки деца до 3 години поради наличието на помощното вещество бензилов алкохол (вж. точки 4.3 и 4.4).

При деца и юноши на възраст от 5 до 17 години с хроничен хепатит С и телесна повърхност (BSA) по-голяма от $0,7 \text{ m}^2$, препоръчителните дози на Pegasys и рибавирин са представени в Таблица 4 и Таблица 5. При педиатрични пациенти се препоръчва употребата на Pegasys предварително напълнени спринцовки. Pegasys предварително напълнени писалки не позволяват подходящо адаптиране на дозата при тези пациенти. Пациентите, които започват лечение преди навършване на 18 години, трябва да поддържат педиатричните дози до завършване на терапията.

Pegasys не трябва да се използва при деца с телесна повърхност (BSA) по-малка от $0,71$, тъй като липсват данни за тази субпопулация.

BSA се изчислява по формулата на Mosteller:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\left(\frac{\text{Height (cm)} \times \text{Weight (kg)}}{3600}\right)}$$

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението с Pegasys в комбинация с рибавирин при педиатрични пациенти с хроничен хепатит С се определя от вирусния генотип. Пациенти, които са инфектирани с вирусен генотип 2 или 3, трябва да получават лечение за 24 седмици, докато пациенти, инфектирани с някой от другите генотипове, трябва да получават лечение за 48 седмици.

Пациенти, които все още имат откриваеми нива на HCV-РНК въпреки първоначалното лечение от 24 седмици, трябва да прекъснат лечението, тъй като е малко вероятно да се постигне траен вирусологичен отговор при продължаване на терапията.

Таблица 4: Препоръки за дозиране на Pegasys при педиатрични пациенти на възраст от 5 до 17 години

| Граница на телесна повърхност (BSA) (m ²) | Седмична доза (µg) |
|---|--------------------|
| 0,71-0,74 | 45 |
| 0,75-1,08 | 65 |
| 1,09-1,51 | 135 |
| >1,51 | 180 |

При деца и юноши на възраст от 5 до 17 години с хроничен хепатит С, препоръчителната доза на рибавирин се основава на телесното тегло, с прицелна доза от 15 mg/kg/ден, разделена на две дневни дози. За деца и юноши с тегло 23 kg или повече, схема на прилагане с използване на рибавирин таблетки от 200 mg е дадена в Таблица 5. Пациентите и грижешите се за тях не трябва да се опитват да чупят таблетките от 200 mg.

Таблица 5: Препоръки за дозиране на рибавирин при педиатрични пациенти на възраст от 5 до 17 години

| Телесно тегло kg (lbs) | Дневна доза на рибавирин (Прибл. 15 mg/kg/ден) | Брой таблетки рибавирин |
|------------------------|--|--|
| 23 – 33 (51-73) | 400 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 1 x 200 mg таблетки следобед |
| 34 – 46 (75-101) | 600 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 2 x 200 mg таблетки следобед |
| 47 – 59 (103-131) | 800 mg/ден | 2 x 200 mg таблетки сутрин 2 x 200 mg таблетки следобед |
| 60 – 74 (132-163) | 1000 mg/ден | 2 x 200 mg таблетки сутрин 3 x 200 mg таблетки следобед |
| ≥75 (>165) | 1200 mg/ден | 3 x 200 mg таблетки сутрин 3 x 200 mg таблетки следобед |

Коригиране на дозата поради нежелани реакции при педиатрични пациенти

При педиатрични пациенти, въз основа на токсичността (вж. Таблица 6), може да се направят до три нива на промяна на дозата, преди да се обмисли прекъсване или преустановяване на лечението.

Таблица 6: Препоръчителна промяна на дозата на Pegasys при педиатрични пациенти

| Начална доза (µg) | Намаляване с 1 ниво (µg) | Намаляване с 2 нива (µg) | Намаляване с 3 нива (µg) |
|-------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 65 | 45 | 30 | 20 |
| 90 | 65 | 45 | 20 |
| 135 | 90 | 65 | 30 |
| 180 | 135 | 90 | 45 |

Ако се появи токсичност, която може да бъде свързана с приложението на Pegasys и/или рибавирин, дозата на единия или двата лекарствени продукта може да се намали. Освен това, рибавирин или комбинираната терапия Pegasys плюс рибавирин може да се преустанови. Важно е да се отбележи, че рибавирин не трябва никога да се прилага като монотерапия. Специфични за педиатричната популация препоръки за промени на дозата поради токсичност, за която е известно, че има връзка с приложението на Pegasys, са представени в Таблица 7. Освен ако не е отбелязано друго, при лечението на всички други видове токсичност трябва да се следват препоръките за възрастни.

Таблица 7: Препоръки за промяна на дозата поради токсичност при педиатрични пациенти

| Токсичност | Промяна на дозата на Pegasys |
|------------------------------------|---|
| Неутропения | <p>750-999 клетки/mm³: Седмица 1-2 - незабавно коригиране с 1 ниво; Седмица 3-48: без изменение.</p> <p>500-749 клетки/mm³: Седмица 1-2 - прекъсване на приема до >750 клетки/mm³, след това приемът се подновява с 1 ниво на коригиране, изследва се всяка седмица през следващите 3 седмици, за да се потвърди, че белите кръвни клетки (ANC) са >750 клетки/mm³; Седмица 3-48 - незабавно коригиране с 1 ниво.</p> <p>250-499 клетки/mm³: Седмица 1-2 - прекъсване на приема до >750 клетки/mm³, след това приемът се подновява, като дозата се коригира с 2 нива; Седмица 3-48 - прекъсване на приема до >750 клетки/mm³, след това приемът се подновява, като дозата се коригира с 1 ниво.</p> <p>< 250 клетки/mm³ (или фебрилна неутропения) лечението се преустановява.</p> |
| Повишена аланин трансaminaза (ALT) | <p>При персистиращи или нарастващи повишения ≥ 5, но < 10 x ГГН, дозата се намалява с 1 ниво на коригиране и се следи седмично нивото на ALT, за да е сигурно, че то е стабилно или намалява</p> <p>При персистиращи стойности на ALT ≥ 10 x ГГН лечението се преустановява.</p> |

При педиатрични пациенти токсичността, свързана с лечението с рибавирин, като напр. анемия, появила се по време на лечението, ще се лекува с намаляване на пълната доза. Нивата на намаляване на дозата са дадени в Таблица 8.

Таблица 8: Препоръки за намаляване на дозата на рибавирин при педиатрични пациенти

| Пълна доза (Прибл. 15 mg/kg/ден) | Изменение на дозата в една стъпка (Прибл. 7,5 mg/kg/ден) | Брой таблетки рибавирин |
|--|---|--|
| 400 mg/ден | 200 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин |
| 600 mg/ден | 400 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 1 x 200 mg таблетки следобед |
| 800 mg/ден | 400 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 1 x 200 mg таблетки следобед |
| 1000 mg/ден | 600 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 2 x 200 mg таблетки следобед |
| 1200 mg/ден | 600 mg/ден | 1 x 200 mg таблетки сутрин 2 x 200 mg таблетки следобед |

Няма достатъчно опит с Pegasys при лечение на педиатрични пациенти с HCV на възраст между 3 и 5 години или такива, които не са лекувани адекватно преди това. Няма данни при педиатрични пациенти, които да са с коинфекция с HCV/HIV или имат бъбречно увреждане.

Начин на приложение

Pegasys се прилага подкожно в корема или бедрото. Експозицията на Pegasys е била намалена при проучвания след приложение на Pegasys в рамото (вж. точка 5.2).

Pegasys е предназначен за прилагане от пациента или грижещия се за него. Всеки флакон трябва да се използва само от един човек и е за еднократна употреба.

Препоръчва се подходящо обучение за немедицински специалисти, които ще прилагат този лекарствен продукт. „Инструкциите за потребителя”, приложени в картонената опаковка, трябва да се спазват внимателно от пациента.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към алфа интерферони, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Автоимунен хепатит
- Тежко нарушение на чернодробната функция или декомпенсирала цироза на черния дроб
- Анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, включително нестабилно или неконтролирано сърдечно заболяване в предшестващите шест месеца (вж. точка 4.4)
- Пациенти, инфектирани с HIV-HCV, с цироза и със скор по Child-Pugh ≥ 6 , освен ако не се дължи на индиректна хипербилирубинемия, предизвикана от лекарствени продукти като атазанавир и индинавир.
- Комбинация с телбивудин (вж. точка 4.5).
- Новородени и малки деца до 3-годишна възраст поради съдържанието на бензилов алкохол като помощно вещество (вж. точка 4.4 за бензилов алкохол)
- При педиатрични пациенти, наличие или анамнеза за тежко психично заболяване, особено тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство.

За противопоказания към рибавирин, когато Pegasys ще се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка също и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Психични нарушения и нарушения от страна на централната нервна система (ЦНС): При някои пациенти са наблюдавани тежки ефекти от страна на ЦНС, особено депресия, суицидни идеи и опити за самоубийство по време на лечение с Pegasys и дори след преустановяването на терапията, предимно в 6-месечния период на проследяване. Други ефекти от страна на ЦНС, включително агресивно поведение (понякога насочено срещу други хора, напр. намерение за убийство), биполарни разстройства, мания, объркване и промяна на психичното състояние, са наблюдавани при приложение на алфа-интерферони. Всички пациенти трябва да се наблюдават внимателно за признаци или симптоми на психични разстройства. При поява на симптоми на психични разстройства, лекуващият лекар трябва да има предвид потенциалната сериозност на тези нежелани реакции, като трябва да се обмисли необходимостта от подходящо лечение. Ако психичните симптоми персистерат или се влошат, или се установят суицидни идеи, препоръчва се преустановяване на лечението с Pegasys и проследяване на пациента с намеса на психиатър, при необходимост.

Пациенти с анамнеза за или наличие на тежки психични състояния: Ако се прецени, че е необходимо лечение с Pegasys при пациенти с анамнеза за или наличие на тежки психични състояния, то трябва да се започне само след осигуряване на подходяща индивидуална диагностика и лечение на психичното състояние.

Употребата на Pegasys при деца и юноши с наличие или анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3).

Растеж и развитие (деца и юноши): По време на лечебния курс с продължителност 48 седмици при пациенти на възраст от 5 до 17 години, загубата на тегло и потискането на растежа са чести (вж. точки 4.8 и 5.1).

На 2-рата година след лечение с Pegasys, 16% от педиатричните пациенти остават 15 персентила или повече под изходната си крива на теглото, а 11% остават 15 персентила или повече под изходната си крива на ръста.

Оценка на съотношението полза/риск при деца за всеки отделен случай

Очакваната полза от лечението трябва да се оценява внимателно на фона на данните за безопасност, които се наблюдават при деца и юноши при клиничните изпитвания (вж. точки 4.8 и 5.1).

- Важно е да се има предвид, че комбинираната терапия предизвиква потискане на растежа, обратимостта на което не е сигурно.
- Този риск трябва да се съпостави с основните характеристики на заболяването на детето, като например данни за прогресията на заболяването (главно фиброза), съпътстващи заболявания, които могат да окажат негативно влияние на прогресията на заболяването (като едновременно инфектиране с HIV), както и прогностичните фактори за отговор (генотип на HCV и вирусно натоварване).

Когато е възможно, детето трябва да се лекува след пубертетния пик на растежа, за да се намали риска от потискане на растежа. Няма данни за дългосрочните ефекти върху половото съзряване.

Когато Pegasys ще се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка също и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

Чернодробна хистология преди лечението

На всички пациенти в проучванията с хроничен хепатит С е направена чернодробна биопсия преди включването, но в дадени случаи (т.е., при пациенти с генотип 2 или 3), е възможно лечение без хистологично потвърждение. Трябва да се направи справка със съвременните указания за лечение по отношение на необходимостта от чернодробна биопсия преди започването на терапията.

При пациенти с нормална ALT, фиброзата прогресира средно по-бавно отколкото при пациенти с повишена ALT. Това трябва да се има предвид във връзка с други фактори, като генотип на HCV, възраст, екстрахепатални прояви, риск от предаване и др., които повлияват решението дали заболяването да се лекува или не.

Лабораторни изследвания преди и по време на лечението

Препоръчва се преди началото на лечението с Pegasys на всички пациенти да се направят рутинните хематологични и биохимични лабораторни изследвания.

Следните стойности могат да се приемат като изходни при започване на лечението:

- брой на тромбоцитите $\geq 90\,000/\text{mm}^3$
- абсолютен брой на неутрофилите $\geq 1500/\text{mm}^3$
- адекватно контролирана тироидна функция (TSH и T4).

Хематологичните изследвания трябва да се повторят след 2 и 4 седмици, а биохимични изследвания – на четвъртата седмица. Периодично по време на лечението трябва да се провеждат допълнителни изследвания.

При клинични изпитвания лечението с Pegasys е свързано с намаление на общия брой бели кръвни клетки (БКК) и на абсолютен брой на неутрофилите (АБН), обикновено започващо през първите 2 седмици на лечението (вж. точка 4.8). Прогресивно намаление след 8 седмици на лечение не е било наблюдавано често. Намалението на АБН е било обратимо след намаляване на дозата или след преустановяване на лечението (вж. точка 4.2), като при повечето

пациенти са достигнати нормални стойности не по-късно от 8 седмици, а изходните нива са достигнати при всички пациенти след около 16 седмици.

Лечението с Pegasys е свързано с намаляване на броя на тромбоцитите, които се връща към изходните си нива преди лечението в рамките на периода на наблюдение след терапията (вж. точка 4.8). В някои случаи може да има нужда от промяна на дозата (вж. точка 4.2).

При клиничните изпитвания е наблюдавано развитие на анемия (хемоглобин < 10 g/dl) при до 15% от пациентите с хроничен хепатит С, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин. Честотата зависи от продължителността на лечение и дозата на рибавирин (вж. точка 4.8). Рискът от развитие на анемия е по-голям при жените.

Необходимо е повишено внимание, когато Pegasys се прилага в комбинация с други потенциални миелосупресори.

В литературата се съобщава за панцитопения и подтискане на костния мозък, възникващи 3 до 7 седмици след приложение на пегинтерферон и рибавирин едновременно с азатиоприн. Тази миелотоксичност е обратима 4 до 6 седмици след преустановяване на HCV антивирусната терапия и едновременното приложение на азатиоприн и не рецидивира при подновяване на самостоятелното лечение с всяко от лекарствата (вж. точка 4.5).

Употребата на комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти с хроничен хепатит С, които не са се повлияли от предшестващо лечение, не е достатъчно проучена при пациенти, които са прекъснали предишното лечение поради хематологични нежелани реакции. Лекарите, които обмислят лечение при такива пациенти, трябва внимателно да преценят рисковете в сравнение с ползата от повторно лечение.

Ендокринна система

Има съобщения за отклонения в тироидната функция или влошаване на предшестващо тироидно заболяване при употреба на алфа интерферони, включително Pegasys. Преди започване на терапия с Pegasys трябва да се изследват нивата на TSH и T₄. Лечението с Pegasys може да започне или да продължи, ако нивата на TSH могат да се поддържат в нормални граници посредством медикаментозна терапия. В хода на лечението трябва да се определят нивата на TSH, ако пациентът развие клинични симптоми, отговарящи на евентуално нарушение на тироидната функция (вж. точка 4.8). При лечение с Pegasys са били наблюдавани хипогликемия, хипергликемия и захарен диабет (вж. точка 4.8). Пациенти с тези състояния, които не могат да се контролират ефективно с медикаментозно лечение, не трябва да започват монотерапия с Pegasys или комбинирана терапия с Pegasys/рибавирин. Пациенти, които развият тези състояния по време на лечение и не могат да се контролират с медикаментозно лечение, трябва да преустановят терапията с Pegasys или Pegasys/рибавирин.

Сърдечносъдова система

Лечението с алфа интерферони, включително Pegasys, е свързано с хипертония, надкамерни аритмии, застойна сърдечна недостатъчност, болка в гръдния кош и миокарден инфаркт. Препоръчва се на пациентите с предшестващи сърдечни заболявания да се прави електрокардиограма преди началото на лечението с Pegasys. Ако възникне влошаване на сърдечносъдовия статус, лечението трябва да се прекъсне временно или да се преустанови. При пациенти със сърдечносъдово заболяване, наличието на анемия може да наложи намаление на дозата или преустановяване на лечението с рибавирин (вж. точка 4.2).

Чернодробна функция

При пациенти, които развият признаци на чернодробна декомпенсация по време на лечението, приложението на Pegasys трябва да се преустанови. Наблюдавано е повишение на ALT над изходните нива при пациенти на лечение с Pegasys, включително при пациенти с вирусологичен отговор. Лечението трябва да се спре, когато повишението на нивата на ALT е прогресивно и клинически значимо, независимо от намаляването на дозата, или е съпроводено от повишение на директния билирубин (вж. точки 4.2 и 4.8).

За разлика от хроничен хепатит С, при хроничен хепатит В обострянето на заболяването по време на лечение не е рядкост и се характеризира с преходно и потенциално значимо повишение на серумната ALT. При клинични изпитвания на Pegasys при пациенти с HBV подчертаното повишение на трансaminaзите е било придружено с леко изразени промени в другите показатели на чернодробната функция, без данни за чернодробна декомпенсация. При приблизително половината от случаите с рязко повишение, превишаващо 10 пъти горната граница на нормата, дозата на Pegasys е била намалена или лечението е било преустановено до нормализиране на трансaminaзите, като другото лечение е продължило без промяна. Във всички случаи е препоръчано по-често мониториране на чернодробната функция.

Свърхчувствителност

По време на лечение с алфа интерферони рядко са наблюдавани тежки, остри реакции на свърхчувствителност (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия). Ако това се случи, лечението трябва да се спре и незабавно да се започне подходящо медикаментозно лечение. Преходните обриви не налагат прекъсване на терапията.

Автоимунно заболяване

Има съобщения за развитие на автоантитела и автоимунни заболявания по време на лечение с алфа интерферони. Пациентите, предразположени към развитие на автоимунни заболявания, може да са изложени на по-голям риск. Пациентите с признаци или симптоми, съвместими с автоимунни нарушения, трябва да се изследват внимателно и съотношението полза-риск на продължителното лечение с интерферон трябва да се преоцени (вж. също и *Ендокринна система* в точки 4.4 и 4.8).

Има съобщения за случаи на синдром на Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) при пациенти с хроничен хепатит С, лекувани с интерферон. Този синдром представлява грануломатозно възпалително нарушение, което засяга очите, слуховата система, менингите и кожата. При съмнение за синдром на VKH, антивирусното лечение трябва да бъде преустановено и да се помисли за кортикостероидна терапия (вж. точка 4.8).

Фебрилитет/инфекции

Въпреки че признаци на фебрилитет може да се свързват с грипopodobен синдром, който се съобщава често по време на лечение с интерферон, трябва да се изключат други причини за персистиращ фебрилитет, особено сериозни инфекции (бактериални, вирусни, микотични), по-специално при пациенти с неутропения. Съобщава се за сериозни инфекции (бактериални, вирусни, микотични) и сепсис по време на лечение с алфа интерферони, включително Pegasys. Трябва незабавно да се започне подходящо антиинфекциозно лечение и да се помисли за преустановяване на терапията.

Очни промени

В редки случаи при лечение с Pegasys се съобщава за ретинопатия, включително кръвоизливи в ретината, памукообразни дегенеративни петна, едем на папилата, невропатия на зрителния нерв и артериална или венозна оклузия на ретината, които може да доведат до загуба на зрението. Всички пациенти трябва да се подложат на основен офталмологичен преглед. Всеки пациент, който се оплаква от намаление или загуба на зрението, трябва да се подложи на незабавен и пълен офталмологичен преглед. При възрастни и педиатрични пациенти със съществуващи офталмологични нарушения (напр. диабетна или хипертонична ретинопатия) трябва да се провеждат периодични офталмологични прегледи по време на лечението с Pegasys. Лечението с Pegasys трябва да се преустанови при пациенти, при които се развият нови или се влошат наличните офталмологични заболявания.

Белодробни промени

По време на лечение с Pegasys се съобщава за белодробни симптоми, включващи диспнея, белодробни инфилтрати, пневмония и пневмонити. В случай на персистиращи или необясними белодробни инфилтрати или нарушена белодробна функция, лечението трябва да се преустанови.

Кожни нарушения

Приложението на алфа интерферони е било свързано с обостряне или поява на псориазис и саркоидоза. Pegasys трябва да се прилага внимателно при пациенти с псориазис и при случаи на поява или влошаване на псориаатични лезии трябва да се обмисли преустановяване на лечението.

Трансплантация

Безопасността и ефикасността на лечението с Pegasys и рибавирин не са установени при пациенти с трансплантация на черен дроб или други органи. Има съобщения за отхвърляне на чернодробната и бъбречната присадка след приложение на Pegasys, самостоятелно или в комбинация с рибавирин.

Коинфекция с HIV-HCV

Моля, направете справка със съответната кратка характеристика на продукта на антиретровирусните лекарствени продукти, които ще се приемат едновременно с лечението за HCV, относно проявите и лечението на токсичните явления, специфични за всеки продукт и възможността за припокриване с токсичността на Pegasys със или без рибавирин. При проучването NR15961, където пациентите са лекувани едновременно със ставудин и интерферон със или без рибавирин, честотата на панкреатит и/или лактацидоза е била 3% (12/398).

Пациенти, коинфектирани с HIV и получаващи високоактивна антиретровирусна терапия (ВААРТ), може да са подложени на повишен риск от развитие на лактацидоза. Поради това трябва да се внимава при добавяне на Pegasys и рибавирин към ВААРТ (вж. КХП на рибавирин).

Пациенти, коинфектирани с HCV/HIV с напреднал стадий на цироза, получаващи ВААРТ, може да са подложени също и на повишен риск от развитие на чернодробна декомпенсация и възможно смърт, ако се лекуват с рибавирин в комбинация с интерферони, включително Pegasys. Изходните показатели при коинфектирани циротични пациенти, които може да са свързани с чернодробна декомпенсация, включват: повишени стойности на серумния билирубин, понижени стойности на хемоглобина, повишена алкална фосфатаза или понижен брой на тромбоцити, както и лечение с диданозин (ddI).

Едновременната употреба на рибавирин и зидовудин не се препоръчва поради повишен риск от анемия (вж. точка 4.5).

По време на лечението, коинфектираните пациенти трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на чернодробна декомпенсация (включително асцит, енцефалопатия, кървене от разширени вени, увредена синтезна функция на черния дроб, напр. Child-Pugh скор 7 или повече). Child-Pugh скорът може да се повлияе от фактори, свързани с лечението (напр. индиректна хипербилирубинемия, намален албумин), а не непременно да се дължи на чернодробната декомпенсация. Лечението с Pegasys трябва да се преустанови незабавно при пациенти с чернодробна декомпенсация.

При пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, има ограничени данни относно ефикасността и безопасността при пациенти с брой на CD4 под 200 клетки/ μ l. Поради това се препоръчва внимание при лечението на пациенти с нисък брой на CD4.

Нарушения на зъбите и пародонта

Има съобщения за нарушения на зъбите и пародонта, които могат да доведат до загуба на зъбите, при пациенти, получаващи комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин. Освен това, сухотата на устата може да има увреждащ ефект върху зъбите и лигавицата на устата по време на продължително лечение с комбинацията от Pegasys и рибавирин. Пациентите трябва да мият зъбите си щателно два пъти дневно и да се подлагат на редовни стоматологични прегледи. При

някои пациенти може да се наблюдава също и повръщане. При възникване на такава реакция, тези пациенти трябва да бъдат съветвани след това устата да се изплакне добре.

Употреба на пегинтерферон като дългосрочна поддържаща монотерапия (неодобрена употреба)

При едно рандомизирано, контролирано изпитване в САЩ (HALT-C) при неповлияващи се пациенти с HCV с различна степен на фиброза, при които в продължение на 3,5 години е изследвано самостоятелно лечение с Pegasys 90 микрограма седмично, не е наблюдавано значимо намаление на скоростта на прогресия на фиброзата или свързаните клинични събития.

Помощно вещество

Pegasys съдържа бензилов алкохол. Не трябва да се прилага на недоносени бебета или новородени. Може да предизвика токсични реакции и анафилактикоидни реакции при кърмачета и деца до 3-годишна възраст.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Приложението на 180 микрограма Pegasys веднъж седмично на здрави мъже в продължение на 4 седмици не е оказало ефект върху фармакокинетичните профили на мефенитоин, дапсон, дебризоквин и толбутамид, което показва, че Pegasys няма ефект върху метаболитната активност *in vivo* на изоензимите на цитохром P450 3A4, 2C9, 2C19 и 2D6.

При същото проучване е наблюдавано 25% повишение на AUC на теофилин (маркер на активността на цитохром P450 1A2), което показва, че Pegasys е инхибитор на активността на цитохром P450 1A2. При пациенти, приемащи теофилин едновременно с Pegasys, трябва да се проследяват серумните концентрации на теофилин и дозата му да се коригира съответно. Максимално взаимодействие между теофилин и Pegasys може да се очаква след повече от 4 седмици на лечение с Pegasys.

Пациенти, инфектирани само с HCV и пациенти, инфектирани само с HBV

При едно фармакокинетично проучване при 24 пациенти с HCV, получаващи едновременно поддържаща терапия с метадон (медиана на дозата 95 mg; граници 30 mg до 150 mg), лечението с Pegasys 180 микрограма s.c. веднъж седмично в продължение на 4 седмици е било свързано със средни нива на метадон, които са били с 10% до 15% по-високи от изходните. Клиничното значение на тези данни не е известно; въпреки това, пациентите трябва да бъдат мониторираны за признаци и симптоми на метадонова токсичност. Трябва да се има предвид рискът от удължаване на QT-интервала особено при пациенти, лекувани с високи дози метадон.

Поради инхибиторното действие върху инозинмонофосфат дехидрогеназата, рибавирин може да повлияе метаболизма на азатиоприн, което може да доведе до кумулиране на 6-метилтиоинозин монофосфат (6-MTIMP). Това е свързано с миелотоксичност при пациентите, лекувани с азатиоприн. Необходимо е да се избягва употребата на пегинтерферон алфа-2а и рибавирин едновременно с азатиоприн. В отделни случаи, когато ползата от едновременното приложение на рибавирин с азатиоприн оправдава потенциалния риск, се препоръчва внимателно наблюдение на хематологичните показатели по време на едновременна употреба с азатиоприн, за да се идентифицират признаците на миелотоксичност, като тогава лечението с тези лекарствени продукти трябва да се спре (вж. точка 4.4).

Резултатите от фармакокинетичната част на пилотните проучвания фаза III не показват фармакокинетично взаимодействие на ламивудин с Pegasys при пациенти с HBV или между Pegasys и рибавирин при пациенти с HCV.

Клинично изпитване, изследващо комбинацията на телбивудин 600 mg дневно с пегилиран интерферон алфа-2а, 180 микрограма, прилаган веднъж седмично подкожно за лечение на HBV, показва, че комбинацията е свързана с повишен риск от развитие на периферна невропатия. Механизмът, по който възникват тези събития, не е известен; следователно,

комбинираното лечение с телбивудин и други интерферони (пегилирани или стандартни) също може да доведе до по-висок риск. Освен това, ползата от комбинацията на телбивудин с интерферон алфа (пегилиран или стандартен) засега не е установена. Поради това комбинирането на Pegasys с телбивудин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Пациенти, коинфектирани с HIV-HCV

Не са наблюдавани видими данни за лекарствени взаимодействия при 47 пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, завършили 12-седмично фармакокинетично проучване с цел изследване на ефекта на рибавирин върху интрацелуларното фосфорилиране на някои нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ламивудин и зидовудин или ставудин). Поради голямата вариабилност обаче доверителните интервали са били доста големи. Плазмената експозиция на рибавирин изглежда не се повлиява при едновременното приложение на нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ).

Едновременното приложение на рибавирин и диданозин не се препоръчва. Експозицията на диданозин или неговия активен метаболит (дидеоксиаденозин 5'-трифосфат) се увеличава *in vitro*, когато диданозин се прилага едновременно с рибавирин. Има съобщения за фатална чернодробна недостатъчност, както и периферна невропатия, панкреатит и симптоматична хиперлактатемия/лактацидоза при приложение на рибавирин.

Съобщава се за екзацербация на анемия, дължаща се на рибавирин, когато зидовудин е част от схема на лечение на HIV, въпреки че точният механизъм все още не е изяснен. Едновременното прилагане на рибавирин и зидовудин не се препоръчва поради повишен риск от анемия (вж. точка 4.4). Ако това вече е факт, трябва да се обмисли замяна на зидовудин в комбинираната антиретровирусна терапия. Това е особено важно при пациенти с анамнеза за анемия, предизвикана от зидовудин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на пегинтерферон алфа-2а при бременни жени. Проучванията при животни с интерферон алфа-2а показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3) и потенциалният риск при хора не е известен. Pegasys трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза от лечението оправдава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали пегинтерферон алфа-2а/метаболитите се екскретират в кърмата. Поради възможността от нежелани лекарствени реакции при кърмачетата, кърменето трябва да се преустанови преди да се започне лечение.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на пегинтерферон алфа-2а върху фертилитета при жени. Наблюдавано е удължаване на менструалния цикъл с пегинтерферон алфа-2а при женски маймуни (вж. точка 5.3).

Приложение с рибавирин

Доказани са значителни тератогенни и/или ембриоцидни ефекти във всички животински видове, третирани с рибавирин. Лечението с рибавирин е противопоказано при бременни жени. Трябва да се внимава изключително много, за да се избегне бременност при пациентки жени или при партньорки на пациенти мъже, лекувани с Pegasys в комбинация с рибавирин. Пациентките жени с детороден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 4 месеца след приключването му. Пациентите мъже или техните

партньорки трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 7 месеца след приключването му. Моля, направете справка с КХП на рибавирин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Pegasys повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които развият замаяване, объркване, сънливост или умора, трябва да бъдат предупредени да избягват шофирането или работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Хроничен хепатит С

Честотата и тежестта на най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции с Pegasys са подобни на тези, съобщени с интерферон алфа-2а (вж. Таблица 9). Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции с Pegasys 180 микрограма са предимно леко до умерено изразени по тежест и са овладявани без необходимост от промяна на дозата или преустановяване на лечението.

Хроничен хепатит В

При клинични изпитвания с 48 седмици на лечение и 24 седмици период на проследяване, профилът на безопасност на Pegasys при пациенти с хроничен хепатит В е бил подобен на този, наблюдаван при пациенти с хроничен хепатит С. С изключение на пирексията, честотата на повечето от съобщените нежелани реакции е била забележимо по-малка при пациенти с хроничен хепатит В, лекувани с монотерапия с Pegasys, в сравнение с пациентите с HCV, лекувани с монотерапия с Pegasys (вж. Таблица 9). Нежелани събития са получили 88% от пациентите, лекувани с Pegasys, в сравнение с 53% от пациентите, лекувани с ламивудин в сравнителната група, като 6% от пациентите, лекувани с Pegasys и 4% от лекуваните с ламивудин са получили сериозни нежелани събития по време на клиничните изпитвания. Нежеланите събития или лабораторните отклонения са довели до оттегляне от лечението с Pegasys на 5% от пациентите, докато под 1% от пациентите са отпаднали от лечението с ламивудин поради такива причини. Процентът на пациенти с цироза, които са отпаднали от лечението, е бил подобен на този от общата популация във всяка група на лечение.

Хроничен хепатит С при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение

Като цяло, профилът на безопасност на Pegasys в комбинация с рибавирин при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение, е подобен на този на нелекуваните дотогава пациенти. При едно клинично изпитване при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение с пегилиран интерферон алфа-2b/рибавирин, с експозиция на пациентите или на 48, или на 72 седмици на лечение, честотата на оттегляне от лечение с Pegasys и лечение с рибавирин поради нежелани събития или лабораторни отклонения е била съответно 6% и 7% в рамената, лекувани 48 седмици, и 12% и 13%, съответно, в рамената, лекувани 72 седмици. Подобни са били резултатите и при пациенти с цироза или преход към цироза, като честотата на оттегляне от лечението с Pegasys и лечението с рибавирин е била по-висока в рамената, лекувани 72 седмици (13% и 15%) в сравнение с рамената, лекувани 48 седмици (6% и 6%). Пациентите, които са се оттеглили от предшестващата терапия с пегилиран интерферон алфа-2b/рибавирин поради хематологични токсични ефекти, не са били включени в това проучване.

При друго клинично изпитване неповлияващите се пациенти с напреднала фиброза или цироза (скор по Ishak от 3 до 6) и нисък изходен брой тромбоцити до 50 000/mm³ са били лекувани 48 седмици. Хематологичните лабораторни отклонения, наблюдавани през първите 20 седмици от проучването, включват анемия (26% от пациентите са получили ниво на хемоглобина <10 g/dl),

неутропения (30% са имали абсолютен брой неутрофили $< 750/\text{mm}^3$) и тромбоцитопения (13% са имали брой на тромбоцитите $< 50\,000/\text{mm}^3$) (вж. точка 4.4).

Хроничен хепатит С и коинфекция с HIV

При пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, профилът на клиничните нежелани реакции, съобщени за Pegasys, приложен самостоятелно или в комбинация с рибавирин, е бил подобен на този, наблюдаван при пациентите, инфектирани само с HCV. При $\geq 1\%$ до $\leq 2\%$ от пациентите с HIV-HCV, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин, се съобщават и други нежелани лекарствени реакции: хиперлактацидемия/лактацидоза, грип, пневмония, емоционална лабилност, апатия, шум в ушите, фаринголарингеална болка, хейлит, придобита липодистрофия и хроматурия. Лечението с Pegasys е било свързано с намаление на абсолютния брой на CD4+ клетки през първите 4 седмици без намаление на процента на CD4+ клетките. Намалението на броя на CD4+ клетките е било обратимо след намаление на дозата или преустановяване на терапията. Приложението на Pegasys не е имало забележимо отрицателно влияние върху контрола на HIV вирусемията по време на терапията или в периода на проследяване. Данните относно пациентите с коинфекция с брой на CD4+ клетките $< 200/\mu\text{l}$ са ограничени.

Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 9 са обобщени нежеланите реакции, които се съобщават при монотерапия с Pegasys при пациенти с хроничен хепатит В или хроничен хепатит С и с Pegasys в комбинация с рибавирин при пациенти с хроничен хепатит С. Нежеланите реакции, съобщени при клинични изпитвания, са групирани според честотата, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$). За спонтанни съобщения на нежелани реакции от постмаркетинговия опит, честотата не е известна (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 9: Нежелани реакции, съобщени при монотерапия с Pegasys при пациенти с HBV или HCV или в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV при клинични изпитвания и постмаркетингова употреба

| Система на организма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|---|-------------|---|---------------------------|----------------------------------|-------------------|--|
| Инфекции и инфестации | | Бронхит, инфекция на горните дихателни пътища, орална кандидоза, херпес симплекс, микотични, вирусни и бактериални инфекции | Пневмония, кожна инфекция | Ендокардит, отит на външното ухо | | Сепсис |
| Неоплазми - доброкачествени и злокачествени | | | Чернодробна неоплазма | | | |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | Тромбоцитопения, анемия, лимфаденопатия | | Панцитопения | Апластична анемия | Чиста аплазия на червените кръвни клетки |

| Система на организма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|--------------------------------------|---|---|----------------------------|---|---|---|
| Нарушения на имунната система | | | Саркоидоза, тиреоидит | Анафилаксия, системен лупус еритематодес, ревматоиден артрит | Идиопатична или тромботична тромбоцитопенична пурпура | Отхвърляне на чернодробна и бъбречна присадка. Болест на Vogt-Koyanagi-Harada |
| Нарушения на ендокринната система | | Хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм | Диабет | Диабетна кетоацидоза | | |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Анорексия | | Дехидратация | | | |
| Психични нарушения | Депресия*, тревожност, безсъние* | Агресия, промени в настроението, емоционални нарушения, нервност, понижено либидо | Суицидни идеи, халюцинации | Самоубийство, психотични нарушения | | Мания, биполярни разстройства, намерение за убийство |
| Нарушения на нервната система | Главоболие, замаяване*, нарушена концентрация | Синкоп, мигрена, влошаване на паметта, слабост, хипоестезия, хиперестезия, парестезия, тремор, нарушение на вкуса, кошмари, сънливост | Периферна невропатия | Кома, гърчове, лицева парализа | | Мозъчна исхемия |
| Нарушения на очите | | Замъглено зрение, болка в очите, възпаление на очите, ксерофталмия | Кървоизлив в ретината | Невропатия на зрителния нерв, оток на папилата, съдово нарушение на ретината, ретинопатия, язва на роговицата | Загуба на зрение, | Серозно отлепване на ретината |
| Нарушения на ухото и лабиринта | | Вертиго, болка в ушите | Загуба на слуха | | | |

| Система на организма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|--|---------------------------------------|--|-----------------------------------|--|---|----------------------|
| Сърдечни нарушения | | Тахикардия, периферен оток, сърцебиене | | Миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия, стенокардия, аритмия, предсърдно мъждене, перикардит, надкамерна тахикардия | | |
| Съдови нарушения | | Зачервяване на кожата | Хипертония | Мозъчен кръвоизлив, васкулит | | Периферна исхемия |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Диспнея, кашлица | Диспнея при усилие, епистаксис, назофарингит, конгестия на синусите, назална конгестия, ринит, болки в гърлото | Хрипове | Интерстициален пневмонит, включително с летален изход, белодробен емболизъм | | |
| Стомашно-чревни нарушения | Диария*, гадене*, коремна болка* | Повръщане, диспепсия, дисфагия, разязвявания в устата, кървене от венците, глосит, стоматит, метеоризъм, сухота в устата | Кървене от стомашно-чревния тракт | Пептична язва, панкреатит | | Исхемичен колит |
| Хепатобилиарни нарушения | | | Чернодробна дисфункция | Чернодробна недостатъчност, холангит, мастна чернодробна дегенерация | | |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Алоpecia, дерматит, сърбеж, суха кожа | Псориазис, уртикария, екзема, обрив, засилено изпотяване, нарушение на кожата, реакция на фоточувствителност, нощно изпотяване | | | Синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, ангиоедем, еритема мултиформе | |

| Система на организма | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|---|---|--|---------|---------------------------|-------------|----------------------|
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Миалгия, артралгия | Болка в гърба, артрит, мускулна слабост, костна болка, болка в шията, мускулно-скелетна болка, мускулни спазми | | Миозит | | Рабдомиолиза |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | | | Бъбречна недостатъчност | | |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | | Импотентност | | | | |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Пирексия, ригор*, болка*, астения, умора, реакция на мястото на инжектиране*, раздразнителност* | Болка в гърдите, грипоподобно заболяване, неразположение, летаргия, горещи вълни, жажда | | | | |
| Изследвания | | Понижение на телното | | | | |
| Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции | | | | Предозиране на веществото | | |

*Тези нежелани реакции са били чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) при пациенти с хроничен хепатит В, лекувани с монотерапия с Pegasys

Описание на избрани нежелани реакции

Лабораторни стойности

Лечението с Pegasys е свързано с абнормни стойности на лабораторните показатели: повишение на ALT, повишение на билирубина, електролитни нарушения (хипокалиемия, хипокалциемия, хипофосфатемия), хипергликемия, хипогликемия и повишаване на нивата на триглицеридите (вж. точка 4.4). При до 2% от пациентите, лекувани с монотерапия с Pegasys и с комбинирана терапия с рибавирин, е наблюдавано повишение на нивата на ALT, което е довело до коригиране на дозата или преустановяване на лечението.

Лечението с Pegasys е свързано с понижаване на стойностите на хематологичните показатели (левкопения, неутропения, лимфопения, тромбоцитопения и хемоглобин), които обикновено се подобряват след коригиране на дозата и се връщат към нивата преди лечението от 4 до 8 седмици след преустановяване на терапията (вж. точки 4.2 и 4.4).

Умерена (АБН: $0,749-0,5 \times 10^9/l$) и тежка (АБН: $< 0,5 \times 10^9/l$) неутропения е наблюдавана съответно при 24% (216/887) и 5% (41/887) от пациентите, получавали Pegasys 180 микрограма и рибавирин 1000/1200 милиграма в продължение на 48 седмици.

Анти-интерферон антитела

1-5% от пациентите, лекувани с Pegasys, са развили неутрализиращи анти-интерферон антитела. Както при другите интерферони, по-висока честота на неутрализиращи антитела е наблюдавана при хроничен хепатит В. И при двете заболявания обаче това не е корелирало с липса на терапевтичен отговор.

Тиреоидна функция

Лечението с Pegasys е свързано с клинично значими промени в стойностите на лабораторните показатели на тиреоидната функция, които са наложили клинична намеса (вж. точка 4.4). Честотата (4,9%), наблюдавана при пациенти, получаващи Pegasys/рибавирин (NV15801), е подобна на тази, наблюдавана при другите интерферони.

Лабораторни стойности при пациенти, коинфектирани с HIV-HCV

Въпреки че признаци на хематологична токсичност от неутропения, тромбоцитопения и анемия са наблюдавани по-често при пациенти с HIV-HCV, при повечето от тях овладяването им е било възможно чрез промяна на дозата и приложение на растежни фактори, като нечесто се е налагало преждевременно преустановяване на лечението. Намаляване на АБН под 500 клетки/mm³ е наблюдавано съответно при 13% и 11% от пациентите, получавали монотерапия с Pegasys и комбинирано лечение. Намаление на тромбоцитите под 50 000/mm³ е наблюдавано съответно при 10% и 8% от пациентите, получавали монотерапия с Pegasys и комбинирано лечение. Анемия (хемоглобин < 10 g/dl) се съобщава съответно при 7% и 14% от пациентите, получавали монотерапия с Pegasys или комбинирано лечение.

Педиатрична популация

Хроничен хепатит С

При едно клинично изпитване при 114 педиатрични пациенти (на възраст от 5 до 17 години), лекувани с Pegasys самостоятелно или в комбинация с рибавирин (вж. точка 5.1), промяна на дозата е била необходима при приблизително една трета от пациентите, най-често поради неутропения и анемия. По принцип, профилът на безопасност, наблюдаван при педиатрични пациенти, е подобен на този при възрастни. При педиатричното проучване, най-често срещаните нежелани реакции при пациенти, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин в продължение на до 48 седмици, са грипоподобно заболяване (91%), главоболие (64%), стомашно-чревно нарушение (56%) и реакция на мястото на инжектиране (45%). Пълен списък на нежеланите реакции, съобщени при тази група на лечение (n=55), е даден в Таблица 10. Седем пациенти, получавали комбинирано лечение с Pegasys и рибавирин в продължение на 48 седмици, са прекъснали лечението поради причини, свързани с безопасността (депресия, отклонения при психиатрична експертиза, преходна слепота, ексудати в ретината, хипергликемия, захарен диабет тип 1 и анемия). Повечето от нежеланите реакции, съобщени в проучването, са леки или умерени по тежест. Тежки нежелани реакции са съобщени при 2-ма пациенти в групата на комбинирана терапия с Pegasys плюс рибавирин (хипергликемия и холецистектомия).

Таблица 10: Нежелани реакции, които са докладвани при педиатрични пациенти с HCV и с назначена терапия с Pegasys и рибавирин в проучване NV17424

| Органна система | Много чести | Чести |
|---|---|---|
| Инфекции и инфестации | | Инфекциозна мононуклеоза, стрептококов фарингит, грип, вирусен гастроентерит, кандидоза, гастроентерит, зъбен абсцес, хордеолум, инфекция на пикочните пътища, назофарингит |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | Анемия |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Намален апетит | Хипергликемия, захарен диабет тип 1 |
| Психични нарушения | Безсъние | Депресия, тревожност, халюцинации, абнормно поведение, агресия, гняв, разстройство с дефицит на вниманието/хиперактивност |
| Нарушения на нервната система | Главоболие | Замайване, нарушение на вниманието, мигрена |
| Нарушения на очите | | Преходна слепота, ексудати в ретината, зрителни нарушения, дразнене в очите, болки в очите, сърбеж в очите |
| Нарушения на ухото и лабиринта | | Болка в ухото |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | Диспнея, епистаксис |
| Стомашно-чревни нарушения | Стомашно-чревно нарушение | Болка в горната част на корема, стоматит, гадене, афтозен стоматит, нарушение на устата |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Обрив, сърбеж, алоpecia | Подуване на лицето, лекарствен обрив |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Мускулно-скелетна болка | Болка в гърба, болки в крайниците |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | Дизурия, инконтиненция, нарушение на пикочните пътища |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | | Вагинално течение |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Грипоподобно заболяване, реакция на мястото на инжектиране, раздразнителност, умора | Пирексия, хематом на мястото на приложение, болка |
| Изследвания | | Отклонения при психиатрична експертиза |
| Хирургически и медицински интервенции | | Екстракция на зъб, холецистектомия |
| Социални предпоставки | | Проблеми в обучението |

Наблюдавано е потискане на растежа при педиатрични пациенти (вж. точка 4.4). При педиатрични пациенти, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys плюс рибавирин е наблюдавано изоставане в теглото и ръста след 48 седмици на лечение, в сравнение с изходното ниво. Персентилите за тегло за възрастта и ръст за възрастта в сравнение с популацията, приета за норма, намаляват в хода на лечението. В края на 2 годишното проследяване след терапията, повечето от пациентите са се върнали към персентилите за тегло и ръст на изходната нормативна крива на растежа (средният персентил за тегло е 64% на изходно ниво и 60% на втората година след лечението; средният персентил за ръст е 54% на изходно ниво и 56% на втората година след лечението). В края на лечението, 43% от пациентите са имали намаление

на персентила за тегло от 15 или повече персентила, а 25% са имали намаление на персентила за ръст от 15 или повече персентила, в сравнение с нормативните криви на растежа. На втората година след лечението, 16% от пациентите остават с 15 или повече персентила под изходната крива на теглото, а 11% остават с 15 или повече персентила под изходната крива на ръста.

Лабораторни стойности

Намалението на хемоглобина, неутрофилите и тромбоцитите може да наложи намаление на дозата или трайно преустановяване на лечението (вж. Таблица 3 и Таблица 7). Повечето лабораторни отклонения, отбелязани по време на клиничното изпитване, са се върнали до изходните нива малко след преустановяване на лечението.

4.9 Предозиране

Има съобщения за предозиране, включващо 2 инжекции в последователни дни (вместо през една седмица), до ежедневно инжектиране в продължение на 1 седмица (т.е. 1260 микрограма седмично). При нито един от тези пациенти не са отбелязани необичайни, тежки или ограничаващи лечението събития. При клинични изпитвания са прилагани седмични дози до 540 и 630 микрограма съответно при пациенти с бъбречно-клетъчен карцином и хронична миелогенна левкемия. Доза-ограничаващите токсични реакции са били умора, повишени чернодробни ензими, неутропения и тромбоцитопения, които съответстват на лечението с интерферон.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, интерферони, АТС код: L03AB11

Механизъм на действие

Пегилираният интерферон алфа-2а (Pegasys) се образува при конюгирането на PEG реагент (бис-монометокси полиетилен гликол) с интерферон алфа-2а. Pegasys притежава антивирусна и антипролиферативна активност *in vitro*, която е характерна за интерферон алфа-2а.

Интерферон алфа-2а е конюгиран с бис-[монометокси полиетилен гликол] до заместване на един мол полимер/мол протеин. Средната молекулна маса е приблизително 60 000, от които протеиновата част представлява приблизително 20 000.

Фармакодинамични ефекти

След лечение с Pegasys 180 микрограма нивата на HCV РНК намаляват двуфазно при отговарящи пациенти с хепатит С. Първата фаза на намалението започва 24 до 36 часа след първата доза Pegasys и е последвана от втората фаза на намалението, която продължава през следващите 4 до 16 седмици при пациенти, които са достигнали траен вирусологичен отговор. Рибавирин не е показал значителен ефект върху началната вирусна кинетика през първите 4 до 6 седмици при пациенти, лекувани с комбинацията рибавирин и пегилиран интерферон алфа-2а или интерферон алфа.

Клинична ефикасност и безопасност

Хроничен хепатит В

При всички клинични изпитвания са набирани пациенти с хроничен хепатит В с активна вирусна репликация, измерена чрез HBV ДНК, повишени нива на ALT и резултати от чернодробна биопсия, отговарящи на хроничен хепатит. В проучване WV16240 са набирани

пациенти, положителни за HBeAg, а в проучване WV16241 – пациенти, отрицателни за HBeAg и положителни за анти-HBe. И в двете проучвания продължителността на лечението е 48 седмици, с 24-седмичен период на проследяване без лечение. При двете проучвания е сравнявано лечение с Pegasys плюс плацебо срещу Pegasys плюс ламивудин срещу монотерапия с ламивудин. В тези клинични изпитвания не са били включвани пациенти, инфектирани едновременно с HBV-HIV.

Степента на повлияване в края на периода на проследяване при двете проучвания е представена в Таблица 11. При проучване WV16240 първичните крайни точки за ефикасност са HBeAg сероконверсия и HBV ДНК под 10^5 копия/ml. При проучване WV16241 първичните крайни точки за ефикасност са нормализиране на ALT и HBV ДНК под 2×10^4 копия/ml. HBV ДНК е била измервана чрез COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR тест (граница на откриване 200 копия/ml).

Общо 283/1351 (21%) от пациентите са имали напреднала фиброза или цироза, 85/1351 (6%) са имали цироза. Не е открита разлика в степента на повлияване между тези пациенти и пациентите без напреднала фиброза или цироза.

Таблица 11: Серологичен, вирусологичен и биохимичен отговор при хроничен хепатит В

| Показател за отговор | HBeAg положителни Проучване WV16240 | | | HBeAg отрицателни/анти-HBe положителни Проучване WV16241 | | |
|----------------------|--|--|----------------------------------|--|--|----------------------------------|
| | Pegasys 180 µg и плацебо (N = 271) | Pegasys 180 µg и Ламивудин 100 mg (N = 271) | Ламивудин 100 mg (N = 272) | Pegasys 180 µg и плацебо (N = 177) | Pegasys 180 µg и Ламивудин 100 mg (N = 179) | Ламивудин 100 mg (N = 181) |
| HBeAg сероконверсия | 32% [#] | 27% | 19% | N/A | N/A | N/A |
| HBV ДНК отговор* | 32% [#] | 34% | 22% | 43% [#] | 44% | 29% |
| Нормализиране на ALT | 41% [#] | 39% | 28% | 59% [#] | 60% | 44% |
| HBsAg сероконверсия | 3% [#] | 3% | 0% | 3% | 2% | 0% |

* За HBeAg-положителни пациенти: HBV ДНК < 10^5 копия/ml

За HBeAg-отрицателни/анти-HBe-положителни пациенти: HBV ДНК < 2×10^4 копия/ml

[#] p-стойност (в сравнение с ламивудин) $\leq 0,01$ (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel)

Хистологичният отговор е подобен в трите групи на лечение във всяко проучване; при пациентите, които са показали траен вирусологичен отговор 24 седмици след края на лечението обаче, и вероятността за хистологично подобрение е била значително по-голяма.

Всички пациенти, завършили клиничните изпитвания фаза III, са отговаряли на критериите за включване в продължително последващо проучване (WV16866). При пациентите от проучване WV16240, получавали монотерапия с Pegasys и включени в продължителното последващо проучване, честотата на продължителна HBeAg сероконверсия 12 месеца след края на лечението е била 48% (73/153). При пациентите, получавали монотерапия с Pegasys в проучване WV16241, степента на отговор на HBV ДНК и нормализирането на ALT 12 месеца след края на лечението е била съответно 42% (41/97) и 59% (58/99).

Хроничен хепатит С

Предвидимост на отговора

Моля, направете справка с точка 4.2, в Таблица 2.

Доза-отговор при монотерапия

При директно сравняване с дозата от 90 микрограма, дозата от 180 микрограма е свързана с подобър траен вирусологичен отговор при пациентите с цироза, но при едно проучване при нециротични пациенти подобни резултати са били получени с дози от 135 микрограма и 180 микрограма.

Потвърдителни клинични изпитвания при нелекувани преди това възрастни пациенти

Във всички клинични изпитвания са набирани нелекувани с интерферон пациенти с хроничен хепатит С, потвърден от измерими нива на серумна HCV РНК, повишени нива на ALT (с изключение на проучване NR16071) и чернодробна биопсия, съответстваща на хроничен хепатит. В проучване NV15495 специално са набирани пациенти с хистологично доказана цироза (около 80%) или преход към цироза (около 20%). Само пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, са включвани в проучване NR15961 (вж. Таблица 20). Тези пациенти са имали стабилно HIV заболяване и средният брой на CD4 Т-клетки е бил около 500 клетки/ μ l.

За схемите на лечение, продължителността на терапията и изхода от проучването при пациенти с моноинфекция с HCV и пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, вижте съответно Таблицы 12, 13, 14 и Таблица 20. Вирусологичният отговор е определен като неоткриваеми нива на HCV РНК при измерване с COBAS AMPLICOR™ HCV тест, версия 2,0 (граница на откриване 100 копия/ml, еквивалентни на 50 IU/ml) и траен вирусологичен отговор, изразяващ се с една отрицателна проба приблизително 6 месеца след края на лечението.

Таблица 12: Вирусологичен отговор при пациенти с HCV

| | Монотерапия с Pegasys | | | | Комбинирана терапия с Pegasys | | |
|-----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|--------------------------|---|---|--|
| | нециротични и циротични пациенти | | циротични пациенти | | нециротични и циротични пациенти | | |
| | Проучване NV15496 + NV15497 + NV15801 | | Проучване NV15495 | | Проучване NV15942 | Проучване NV15801 | |
| | Pegasys 180 μ g | Интерферон алфа-2а 6MIU/3MIU и 3 MIU | Pegasys 180 μ g | Интерферон алфа-2а 3 MIU | Pegasys 180 μ g и Рибавирин 1000/1200 mg (N = 436) 48 седмици | Pegasys 180 μ g и Рибавирин 1000/1200 mg (N = 453) 48 седмици | Интерферон алфа-2b 3 MIU и Рибавирин 1000/1200 mg (N = 444) 48 седмици |
| Отговор в края на лечението | 55-69% | 22%-28% | 44% | 14% | 68% | 69% | 52% |
| Общ траен отговор | 28-39% | 11%-19% | 30%* | 8%* | 63% | 54%** | 45%** |

* 95% CI за разликата: 11% до 33%

** 95% CI за разликата: 3% до 16%

p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,001

p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,003

Вирусологичните отговори на HCV моноинфектирани пациенти, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин, по отношение на генотипа и вирусното натоварване преди лечението и по отношение на генотипа, вирусното натоварване преди лечението и бързия вирусологичен отговор на 4-та седмица, са обобщени съответно в Таблица 13 и Таблица 14. Резултатите от проучване NV15942 дават основание да се препоръча схемата на лечение,

основана на генотипа, изходното вирусно натоварване и вирусологичния отговор на 4-та седмица (вж. Таблици 1, 13 и 14).

Разликата между схемите на лечение обикновено не се повлиява от наличие/липса на цироза; поради това препоръките за лечение при генотип 1, 2 или 3 не зависят от тази изходна характеристика.

Таблица 13: Траен вирусологичен отговор, основаващ се на генотипа и вирусното натоварване преди лечението, след комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти с HCV

| | Проучване NV15942 | | | | Проучване NV15801 | |
|----------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 24 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 24 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици | Интерферон алфа-2b/ 3 MIU и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици |
| Генотип 1 | 29% (29/101) | 42% (49/118)* 52% (37/71) | 41% (102/250)* 55% (33/60) | 52% (142/271)* 65% (55/85) | 45% (134/298) 53% (61/115) | 36% (103/285) 44% (41/94) |
| Ниско вирусно натоварване | 41% (21/51) | | | | | |
| Високо вирусно натоварване | 16% (8/50) | 26% (12/47) | 36% (69/190) | 47% (87/186) | 40% (73/182) | 33% (62/189) |
| Генотип 2/3 | 84% (81/96) 85% (29/34) | 81% (117/144) 83% (39/47) | 79% (78/99) 88% (29/33) | 80% (123/153) 77% (37/48) | 71% (100/140) 76% (28/37) | 61% (88/145) 65% (34/52) |
| Ниско вирусно натоварване | | | | | | |
| Високо вирусно натоварване | 84% (52/62) | 80% (78/97) | 74% (49/66) | 82% (86/105) | 70% (72/103) | 58% (54/93) |
| Генотип 4 | (0/5) | (8/12) | (5/8) | (9/11) | (10/13) | (5/11) |

Ниско вирусно натоварване = $\leq 800\,000$ IU/ml; Високо вирусно натоварване = $> 800\,000$ IU/ml

* Pegasys 180 µg и рибавирин 1000/1200 mg, 48 седмици срещу Pegasys 180 µg и рибавирин 800 mg, 48 седмици:
Odds ratio (95% доверителен интервал) = 1,52 (1,07 до 2,17) р-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,020

* Pegasys 180 µg и рибавирин 1000/1200 mg, 48 седмици срещу Pegasys 180 µg и рибавирин 1000/1200 mg, 24 седмици: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 2,12 (1,30 до 3,46) р-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,002.

Възможността за намаление на продължителността на лечението на 24 седмици при пациенти с генотип 1 и 4 е изследвана на базата на траен бърз вирусологичен отговор, наблюдаван при пациенти с бърз вирусологичен отговор на 4-та седмица при проучвания NV15942 и ML17131 (вж. Таблица 14).

Таблица 14: Траен вирусологичен отговор, основаващ се на бързия вирусологичен отговор на 4-та седмица при генотип 1 и 4 след комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти с HCV

| | Проучване NV15942 | | Проучване ML17131 |
|----------------------------|---|---|---|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 24 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 24 седмици |
| Генотип 1 БВО | 90% (28/31) | 92% (47/51) | 77% (59/77) |
| Ниско вирусно натоварване | 93% (25/27) | 96% (26/27) | 80% (52/65) |
| Високо вирусно натоварване | 75% (3/4) | 88% (21/24) | 58% (7/12) |
| Генотип 1 не-БВО | 24% (21/87) | 43% (95/220) | - |
| Ниско вирусно натоварване | 27% (12/44) | 50% (31/62) | - |
| Високо вирусно натоварване | 21% (9/43) | 41% (64/158) | - |
| Генотип 4 БВО | (5/6) | (5/5) | 92% (22/24) |
| Генотип 4 не-БВО | (3/6) | (4/6) | - |

Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml; Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml

БВО = бърз вирусологичен отговор (HCV РНК не се открива) на 4-та седмица и HCV РНК не се открива на 24-та седмица

Макар и ограничени, данните показват, че намаляване на лечението на 24 седмици би могло да се свърже с повишен риск от рецидив (вж. Таблица 15).

Таблица 15: Рецидив на вирусологичен отговор в края на лечението при популация с бърз вирусологичен отговор

| | Проучване NV15942 | | Проучване NV15801 |
|----------------------------|---|---|---|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 24 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици |
| Генотип 1 БВО | 6,7% (2/30) | 4,3% (2/47) | 0% (0/24) |
| Ниско вирусно натоварване | 3,8% (1/26) | 0% (0/25) | 0% (0/17) |
| Високо вирусно натоварване | 25% (1/4) | 9,1% (2/22) | 0% (0/7) |
| Генотип 4 БВО | (0/5) | (0/5) | 0% (0/4) |

Възможността за намаляване на продължителността на лечение до 16 седмици при пациенти с генотип 2 или 3 е изпитвана въз основа на траен вирусологичен отговор, наблюдаван при пациенти с бърз вирусологичен отговор на седмица 4 в проучване NV17317 (вж. Таблица 16).

В проучване NV17317 при пациенти, инфектирани с вирусен генотип 2 или 3, всички пациенти са получавали Pegasys 180 µg s.c. веднъж седмично и рибавирин в доза 800 mg и са рандомизирани за лечение 16 или 24 седмици. Лечението с обща продължителност 16 седмици е довело до по-нисък траен вирусологичен отговор (65%) в сравнение с лечението от 24 седмици (76%) ($p < 0,0001$).

Трайният вирусен отговор, постигнат с 16 седмици на лечение и с 24 седмици на лечение, е изследван и чрез ретроспективен анализ на подгрупа пациенти, които са били HCV РНК отрицателни на седмица 4 и са имали НВН на изходно ниво (вж. Таблица 16).

Таблица 16: Траен вирусологичен отговор - общ и основаващ се на бърз вирусологичен отговор на 4-та седмица за генотип 2 или 3 след комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти с HCV

| Проучване NV17317 | | | | |
|----------------------------|--|--|--------------------------------|------------|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 16 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 24 седмици | Разлика в лечението [95%CI] | р-стойност |
| Генотип 2 или 3 | 65% (443/679) | 76% (478/630) | -10,6% [-15,5%; -0,06%] | P < 0,0001 |
| Генотип 2 или 3 БВО | 82% (378/461) | 90% (370/410) | -8,2% [-12,8% ; -3,7%] | P = 0,0006 |
| Ниско вирусно натоварване | 89% | 94% | -5,4% [-12% ; 0,9%] | P = 0,11 |
| Високо вирусно натоварване | 78% (231/295) | 88% (229/260) | -9,7% [-15,9% ; -3,6%] | P = 0,002 |

Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml; Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml
БВО = бърз вирусологичен отговор (неизмерима HCV РНК) на седмица 4.

Засега не е ясно дали по-висока доза рибавирин (напр., 1000/1200 mg на ден въз основа на телесното тегло) води до по-висока честота на ТВО отколкото 800 mg на ден, когато лечението се скъси до 16 седмици.

Данните показват, че намаляването на лечението на 16 седмици е свързано с по-висок риск от рецидив (вж. Таблица 17).

Таблица 17: Рецидив на вирусологичния отговор след края на лечението при пациенти с генотип 2 или 3 с бърз вирусологичен отговор

| Проучване NV17317 | | | | |
|----------------------------|--|--|--------------------------------|------------|
| | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 16 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 24 седмици | Разлика в лечението [95%CI] | р-стойност |
| Генотип 2 или 3 БВО | 15% (67/439) | 6% (23/386) | 9,3% [5,2% ; 13,6%] | P < 0,0001 |
| Ниско вирусно натоварване | 6% (10/155) | 1% (2/141) | 5% [0,6% ; 10,3%] | P = 0,04 |
| Високо вирусно натоварване | 20% (57/284) | 9% (21/245) | 11,5% [5,6% ; 17,4%] | P = 0,0002 |

Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml; Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml
БВО = бърз вирусологичен отговор (неизмерима HCV РНК) на седмица 4.

По-добрата ефикасност на Pegasys в сравнение с интерферон алфа-2а е доказана също и по отношение на хистологичния отговор, включително при пациенти с цироза и/или пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV.

Хроничен хепатит С при възрастни, при пациенти, които не са се повлияли от предишестващо лечение

При проучване MV17150 пациентите, които не са се повлияли от предишестващо лечение с пегилиран интерферон алфа-2b плюс рибавирин, са били рандомизирани за четири различни видове лечение:

- Pegasys 360 µg/седмично за 12 седмици, последвано от 180 µg/седмично за още 60 седмици
- Pegasys 360 µg/седмично за 12 седмици, последвано от 180 µg/седмично за още 36 седмици
- Pegasys 180 µg/седмично за 72 седмици
- Pegasys 180 µg/седмично за 48 седмици

Всички пациенти са получавали рибавирин (1000 или 1200 mg/на ден) в комбинация с Pegasys. Всички рамена, които са били лекувани, са оставени за проследяване 24 седмици без лечение.

Множественият регресионен анализ и сборен анализ на групите, оценяващи влиянието на продължителността на лечението и употребата на въвеждаща доза, категорично идентифицират продължителността на лечение от 72 седмици като основна причина за достигане на траен вирусологичен отговор. В Таблица 18 са показани разликите в трайния вирусологичен отговор (ТВО), основаващи се на продължителността на лечението, демографските данни и най-добрият получен отговор от предходни лечения.

Таблица 18: Вирусологичен отговор (ВО) на седмица 12 и траен вирусологичен отговор (ТВО) при пациенти с вирусологичен отговор на седмица 12 след лечение с комбинирана терапия Pegasys и рибавирин при пациенти, които не са се повлияли от пегинтерферон алфа-2b плюс рибавирин

| Проучване MV17150 | | | |
|--|--|---|--|
| | Pegasys 360/180 или 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 72 или 48 седмици (N = 942) Пациенти с ВО на седмица 12^a (N = 876) | Pegasys 360/180 или 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 72 седмици (N = 473) ТВО при пациенти с ВО на седмица 12^b (N = 100) | Pegasys 360/180 или 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици (N = 469) ТВО при пациенти с ВО на седмица 12^b (N = 57) |
| Общо | | | |
| Ниско вирусно натоварване | 18% (157/876) | 57% (57/100) | 35% (20/57) |
| Високо вирусно натоварване | 35% (56/159) | 63% (22/35) | 38% (8/21) |
| | 14% (97/686) | 54% (34/63) | 32% (11/34) |
| Генотип 1/4 | | | |
| Ниско вирусно натоварване | 17% (140/846) | 55% (52/94) | 35% (16/46) |
| Високо вирусно натоварване | 35% (54/154) | 63% (22/35) | 37% (7/19) |
| | 13% (84/663) | 52% (30/58) | 35% (9/26) |
| Генотип 2/3 | | | |
| Ниско вирусно натоварване | 58% (15/26) | (4/5) | (3/10) |
| Високо вирусно натоварване | (2/5) | — | (1/2) |
| | (11/19) | (3/4) | (1/7) |
| Стадий на цирроза | | | |
| Цирроза | 8% (19/239) | (6/13) | (3/6) |
| Без цирроза | 22% (137/633) | 59% (51/87) | 34% (17/50) |
| Най-добър отговор по време на предходно лечение | | | |
| ≥2log ₁₀ понижение в HCV РНК | 28% (34/121) | 68% (15/22) | (6/12) |
| <2log ₁₀ понижение в HCV РНК | 12% (39/323) | 64% (16/25) | (5/14) |
| Липсва най-добър предходен отговор | 19% (84/432) | 49% (26/53) | 29% (9/31) |

Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml, Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml.

^a При пациенти, при който е постигнато потискане на вируса (неизмерима HCV РНК, <50 IU/ml) на седмица 12, се счита, че има вирусологичен отговор на седмица 12. Пациенти, при които липсват HCV РНК резултати на седмица 12, са изключени от анализа.

^b Пациенти, при които е постигнато потискане на вируса на седмица 12, но при които липсват HCV РНК резултати в края на проследяването, се считат за неповлияли се.

В проучването HALT-C пациентите с хроничен хепатит С и напреднала фиброза или цироза, които не са се повлияли от предшестваща монотерапия с интерферон алфа или пегилиран интерферон алфа или с комбинирана терапия с рибавирин, са били лекувани с Pegasys 180 µg седмично и рибавирин 1000/1200 mg дневно. Пациентите, които са достигнали неизмерими нива на HCV РНК след 20 седмици на лечение, са останали на комбинирана терапия с Pegasys плюс рибавирин общо 48 седмици и след това са проследявани за 24 седмици след края на лечението. Вероятността от траен вирусологичен отговор варира в зависимост от предходната терапевтична схема; вижте Таблица 19.

Таблица 19: Траен вирусологичен отговор в HALT-C според предходната терапевтична схема при неповлиялата се популация

| Предходно лечение | Pegasys 180 µg и Рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици |
|-------------------------------------|---|
| Интерферон | 27% (70/255) |
| Пегилиран интерферон | 34% (13/38) |
| Интерферон плюс рибавирин | 13% (90/692) |
| Пегилиран интерферон плюс рибавирин | 11% (7/61) |

Пациенти, коинфектирани с HIV-HCV

Вирусологичните отговори на пациентите, получавали монотерапия с Pegasys и комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин, по отношение на генотипа и вирусното натоварване преди лечението при пациенти, коинфектирани с HIV-HCV, са обобщени в Таблица 20 по-долу.

Таблица 20: Траен вирусологичен отговор, основаващ се на генотипа и вирусното натоварване преди лечението, след комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти, коинфектирани с HIV-HCV

| Проучване NR15961 | | | |
|----------------------------|--|---|--|
| | Интерферон алфа-2a 3 MIU и Рибавирин 800 mg 48 седмици | Pegasys 180 µg и Плацебо 48 седмици | Pegasys 180 µg и Рибавирин 800 mg 48 седмици |
| Всички пациенти | 12% (33/285)* | 20% (58/286)* | 40% (116/289)* |
| Генотип 1 | 7% (12/171) | 14% (24/175) | 29% (51/176) |
| Ниско вирусно натоварване | 19% (8/42) | 38% (17/45) | 61% (28/46) |
| Високо вирусно натоварване | 3% (4/129) | 5% (7/130) | 18% (23/130) |
| Генотип 2/3 | 20% (18/89) | 36% (32/90) | 62% (59/95) |
| Ниско вирусно натоварване | 27% (8/30) | 38% (9/24) | 61% (17/28) |
| Високо вирусно натоварване | 17% (10/59) | 35% (23/66) | 63% (42/67) |

Ниско вирусно натоварване = ≤ 800 000 IU/ml; Високо вирусно натоварване = > 800 000 IU/ml

* Pegasys 180 µg и рибавирин 800 mg срещу Интерферон алфа-2a 3 MIU и рибавирин 800 mg: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 5,40 (3,42 до 8,54); p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0001

* Pegasys 180 µg и рибавирин 800 mg срещу Pegasys 180 µg: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 2,89 (1,93 до 4,32); p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0001

* Интерферон алфа-2a 3 MIU и рибавирин 800 mg срещу Pegasys 180 µg: Odds ratio (95% доверителен интервал) = 0,53 (0,33 до 0,85); p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0084

При едно последващо проучване (NV18209) при пациенти, коинфектирани с HCV генотип 1 и HIV, е сравнявано лечение с Pegasys 180 mcg седмично с рибавирин 800 mg или 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg) дневно в продължение на 48 седмици. От изпитването не са направени изводи за ефикасността. Профилите на безопасност в двете групи рибавирин

съответстват на известния профил на безопасност на комбинираното лечение с Pegasys плюс рибавирин и не са показателни за някакви разлики, с изключение на леко увеличение на случаите с анемия в групата с високата доза рибавирин.

HCV пациенти с нормална ALT

При проучване NR16071 пациенти с HCV и нормални стойности на ALT са били рандомизирани за лечение с Pegasys 180 микрограма седмично и рибавирин 800 милиграма дневно в продължение на 24 или 48 седмици, последвано от 24-седмичен период на проследяване без лечение или 72 седмици без лечение. Броят на пациентите с траен вирусологичен отговор, съобщени от рамената в това проучване, е бил подобен на броя на пациентите в съответните рамена от проучване NV15942.

Педиатрична популация

При спонсорираното от изследователя проучване CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study (Международно изпитване на хроничен хепатит С при деца) 65 деца и юноши (6-18-годишна възраст) с хронична HCV инфекция са лекувани с Pegasys 100 µg/m² s.c. веднъж седмично и рибавирин 15 mg/kg дневно в продължение на 24 седмици (при генотип 2 и 3) или за 48 седмици (при всички други генотипове). Предварителните и ограничени данни за безопасност не показват видими отклонения от известния профил на безопасност на комбинацията при възрастни с хронична HCV инфекция, но не се съобщава за възможното повлияване на растежа, което е важно. Резултатите от ефикасността са подобни на съобщените при възрастните.

При проучването NV17424 (PEDS-C), нелекувани преди това педиатрични пациенти на възраст от 5 до 17 години (55% < 12-годишна възраст) с компенсирани хроничен хепатит С и откриваема HCV РНК, са лекувани с Pegasys 180 µg x BSA/1,73 m² веднъж седмично, със или без рибавирин 15 mg/kg/ден в продължение на 48 седмици. Всички пациенти са проследявани в продължение на 24 седмици след лечението. Общо 55 пациенти са получили първоначално комбинирано лечение с Pegasys плюс рибавирин, от които 51% са жени, 82% са от бялата раса, а 82% са инфектирани с HCV генотип 1. Резултатите за ефикасност за тези пациенти са обобщени в Таблица 21.

Таблица 21: Траен вирусологичен отговор при проучването NV17424

| | Pegasys 180 µg x BSA/1,73 m² + Рибавирин 15 mg/kg (N=55)* |
|--------------------------------|---|
| Всички HCV генотипове** | 29 (53%) |
| HCV генотип 1 | 21/45 (47%) |
| HCV генотип 2 и 3 | 8/10 (80%) |

*Резултатите показват неизмерима HCV РНК, определена с помощта на AMPLICOR HCV тест v2 като HCV РНК под 50 IU/ml след 24 седмици на лечение.

**Заплануваната продължителност на лечение е 48 седмици, независимо от генотипа

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Серумни концентрации на пегинтерферон алфа-2а се откриват при здрави лица 3 до 6 часа след еднократно подкожно инжектиране на 180 микрограма Pegasys. До 24 часа се достига около 80% от максималната серумна концентрация. Абсорбцията на Pegasys е продължителна, като максимални серумни концентрации се достигат 72 до 96 часа след приложението. Абсолютната бионаличност на Pegasys е 84 % и е подобна на тази, наблюдавана при интерферон алфа-2а.

Разпределение

Пегинтерферон алфа-2а се намира предимно в кръвния ток и екстрацелуларната течност, както се вижда от обема на разпределение в стационарно състояние (V_d) от 6 до 14 литра след интравенозно приложение при хора. Балансът на масата, тъканното разпределение и автордиоимунографичните изследвания на цялото тяло при плъхове показват, че освен високата концентрация в кръвта, пегинтерферон алфа-2а се разпределя в черния дроб, бъбреците и костния мозък.

Биотрансформация

Метаболизмът на Pegasys не е напълно изяснен; проучвания при плъхове обаче показват, че бъбреците са главният орган за екскреция на белязания материал.

Елиминиране

Системният клирънс на пегинтерферон алфа-2а при хора е около 100 пъти по-нисък от този на ендогенния интерферон алфа-2а. След интравенозно приложение, терминалният полуживот на пегинтерферон алфа-2а при здрави лица е около 60 до 80 часа в сравнение с 3 до 4 часа на стандартния интерферон. Терминалният полуживот след подкожно приложение при пациенти е по-продължителен, със средна стойност от 160 часа (84 до 353 часа). Терминалният полуживот може да отразява не само елиминационната фаза на съединението, но и удължената абсорбция на Pegasys.

Линейност/нелинейност

При прилагане веднъж седмично се наблюдава пропорционално на дозата увеличение на експозицията на Pegasys при здрави лица и при пациенти с хроничен хепатит В или С.

При пациенти с хроничен хепатит В или С, серумните концентрации на пегинтерферон алфа-2а след прилагане веднъж седмично в продължение на 6 до 8 седмици се увеличават 2 до 3 пъти в сравнение със стойностите след еднократно приложение. След 8 седмици на приложение веднъж седмично не се открива по-нататъшно увеличение. Съотношението максимални : минимални стойности след лечение в продължение на 48 седмици е около 1,5 до 2. Серумните концентрации на пегинтерферон алфа-2а се поддържат в продължение на една цяла седмица (168 часа).

Пациенти с бъбречно увреждане

Бъбречното увреждане е свързано с леко намаление на CL/F и удължен полуживот. При пациенти ($n = 3$) с CL_{crea} между 20-40 ml/мин средният CL/F е намален с 25% в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти в терминален стадий на бъбречно заболяване, подложени на хемодиализа, клирънсът намалява с 25% до 45%, а дози от 135 микрограма водят до подобна експозиция като дози от 180 микрограма при пациенти с нормална бъбречна функция (вж. точка 4.2).

Когато Pegasys ще се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

Пол

Фармакокинетиката на Pegasys след еднократно подкожно инжектиране на здрави мъже и жени е сравнима.

Педиатрична популация

При популационно фармакокинетично проучване (NR16141), 14 деца на възраст от 2 до 8 години с хроничен хепатит С (СНС) са получавали монотерапия с Pegasys в доза от: 180 μg x BSA на детето/1,73 m^2 . Фармакокинетичният модел, разработен от това проучване показва линейна зависимост на привидния клирънс на лекарството от BSA за проучваните възрастови граници. По този начин, колкото е по-малка BSA на детето, толкова е по-нисък клирънсът на лекарството и е по-висока съответната експозиция. Средната експозиция (AUC) по време на дозовия интервал е предвидено да бъде с 25% до 70% по-висока от тази, наблюдавана при възрастни, получаващи фиксирана доза от 180 μg .

Старческа възраст

При хора над 62 години след еднократно подкожно инжектиране на 180 микрограма Pegasys е наблюдавана забавена, но налична абсорбция на Pegasys в сравнение с млади здрави индивиди (t_{max} 115 часа срещу 82 часа съответно при лица над 62 години в сравнение с по-млади). AUC е малко по-висока (1663 срещу 1295 ng.h/ml), но максималните концентрации (9,1 срещу 10,3 ng/ml) са подобни при лицата над 62-годишна възраст. Въз основа на лекарствената експозиция, фармакодинамичния отговор и поносимостта, не е необходима по-ниска доза Pegasys при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на Pegasys е подобна при здрави лица и при пациенти с хепатит В или С. Наблюдавани са сравними експозиции и фармакокинетични профили при пациенти с цироза (Child-Pugh степен А) и при нециротични пациенти.

Място на приложение

Подкожното приложение на Pegasys трябва да се ограничи до инжектиране в корема и бедрото, тъй като степента на абсорбция, основаваща се на AUC, е около 20% до 30% по-висока след инжектиране в корема и бедрото. Експозицията на Pegasys е намалена при проучвания след приложение на Pegasys в ръката в сравнение с приложение в корема и бедрото.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните проучвания за токсичност, провеждани с Pegasys, са ограничени поради видовата специфичност на интерфероните. Проучвания за остра и хронична токсичност са провеждани при маймуни *cynomolgus* и находките, наблюдавани при животните, третирани с пегинтерферон, са били подобни по естество на тези, предизвикани от интерферон алфа-2а.

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност с Pegasys. Както при другите алфа интерферони е наблюдавано удължаване на менструалния цикъл след приложението на пегинтерферон алфа-2а на женски маймуни. Третирането на резус маймуни с интерферон алфа-2а е довело до статистически значимо повишение на абортите. Въпреки че не са наблюдавани тератогенни ефекти в потомството, родено на термин, не може да се изключат нежелани ефекти при хора.

Pegasys плюс рибавирин

Когато се е използвала в комбинация с рибавирин, Pegasys не е предизвикал при маймуни ефекти, които преди това не са били наблюдавани с всяко от активните вещества поотделно. Основната промяна, свързана с лечението, е била обратима лека до умерена анемия, тежестта на която е била по-голяма от предизвиканата от всяко от активните вещества поотделно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Полисорбат 80
Бензилов алкохол
Натриев ацетат
Оцетна киселина
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (силиконизирано стъкло тип I) с фиксирана игла (неръждаема стомана), ограничител на буталото (бутилова гума, ламинирана с флуоропласт) и предпазител на иглата (полиизопрен) в предварително напълнена писалка. Налични са опаковки, съдържащи 1, 4 или 12 предварително напълнени писалки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инжекционният разтвор е предназначен само за еднократна употреба. Преди приложение, той трябва да се огледа визуално за наличие на частици и промяна на цвета.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Подробни указания за приготвяне и начин на приложение на Pegasys предварително напълнена писалка са дадени в Листовката за пациента.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/221/014
EU/1/02/221/015
EU/1/02/221/016

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 юни 2002 г.
Дата на последно подновяване: 20 юни 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното вещество

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Германия

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на уебпортала на Европейската агенция по лекарствата.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава на всеки три години.

Когато подаването на периодичен актуализиран доклад за безопасност и актуализирането на ПУР съвпадат, те трябва да се подават едновременно.

Освен това актуализиран ПУР се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - 1 ФЛАКОН x 135 µg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pegasys 135 микрограма инжекционен разтвор
Пегинтерферон алфа-2а

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон с 1 ml разтвор съдържа 135 микрограма пегинтерферон алфа-2а.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и натриев хлорид, полисорбат 80, бензилов алкохол (прочетете листовката за допълнителна информация), натриев ацетат, оцетна киселина и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор
1 флакон
135 микрограма/1 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник
Да не се замразява
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/221/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

pegasys 135 µg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - 4 ФЛАКОНА x 135 µg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pegasys 135 микрограма инжекционен разтвор
Пегинтерферон алфа-2а

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон с 1 ml разтвор съдържа 135 микрограма пегинтерферон алфа-2а.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и натриев хлорид, полисорбат 80, бензилов алкохол (прочетете листовката за допълнителна информация), натриев ацетат, оцетна киселина и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор
4 флакона
135 микрограма/1 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/221/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

pegasys 135 µg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН 135 µg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Pegasys 135 µg инжекция
Пегинтерферон алфа-2а
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

135 µg/1 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - 1 ФЛАКОН x 180 µg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pegasys 180 микрограма инжекционен разтвор
Пегинтерферон алфа-2а

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон с 1 ml разтвор съдържа 180 микрограма пегинтерферон алфа-2а.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и натриев хлорид, полисорбат 80, бензилов алкохол (прочетете листовката за допълнителна информация), натриев ацетат, оцетна киселина и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор
1 флакон
180 микрограма/1 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник
Да не се замразява
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/221/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

pegasys 180 µg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - 4 ФЛАКОНА x 180 µg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pegasys 180 микрограма инжекционен разтвор
Пегинтерферон алфа-2а

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон с 1 ml разтвор съдържа 180 микрограма пегинтерферон алфа-2а.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и натриев хлорид, полисорбат 80, бензилов алкохол (прочетете листовката за допълнителна информация), натриев ацетат, оцетна киселина и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор
4 флакона
180 микрограма/1 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник
Да не се замразява
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/221/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

pegasys 180 µg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН 180 µg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Pegasys 180 µg инжекция
Пегинтерферон алфа-2а
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

180 µg/1 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - 1 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА x 90 µg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pegasys 90 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Пегинтерферон алфа-2а

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка спринцовка с 0,5 ml разтвор съдържа 90 микрограма пегинтерферон алфа-2а.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и натриев хлорид, полисорбат 80, бензилов алкохол (прочетете листовката за допълнителна информация), натриев ацетат, оцетна киселина и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка + 1 инжекционна игла
90 микрограма/0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/221/017

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

pegasys 90 µg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА 90 µg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Pegasys 90 µg инжекция
Пегинтерферон алфа-2а
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

90 µg/0,5 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - 1 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА x
135 µg**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pegasys 135 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Пегинтерферон алфа-2а

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка спринцовка с 0,5 ml разтвор съдържа 135 микрограма пегинтерферон алфа-2а.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и натриев хлорид, полисорбат 80, бензилов алкохол (прочетете листовката за допълнителна информация), натриев ацетат, оцетна киселина и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка + 1 инжекционна игла
135 микрограма/0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/221/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

pegasys 135 µg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - 4 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ x 135 µg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pegasys 135 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Пегинтерферон алфа-2а

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка спринцовка с 0,5 ml разтвор съдържа 135 микрограма пегинтерферон алфа-2а.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и натриев хлорид, полисорбат 80, бензилов алкохол (прочетете листовката за допълнителна информация), натриев ацетат, оцетна киселина и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор
4 предварително напълнени спринцовки + 4 инжекционни игли
135 микрограма/0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/221/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

pegasys 135 µg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - 12 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ x 135 µg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pegasys 135 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Пегинтерферон алфа-2а

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка спринцовка с 0,5 ml разтвор съдържа 135 микрограма пегинтерферон алфа-2а.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и натриев хлорид, полисорбат 80, бензилов алкохол (прочетете листовката за допълнителна информация), натриев ацетат, оцетна киселина и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор
12 предварително напълнени спринцовки + 12 инжекционни игли
135 микрограма/0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/221/009

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

pegasys 135 µg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА 135 µg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Pegasys 135 µg инжекция
Пегинтерферон алфа-2а
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

135 µg/0,5 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - 1 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА x
180 µg**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pegasys 180 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Пегинтерферон алфа-2а

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка спринцовка с 0,5 ml разтвор съдържа 180 микрограма пегинтерферон алфа-2а.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и натриев хлорид, полисорбат 80, бензилов алкохол (прочетете листовката за допълнителна информация), натриев ацетат, оцетна киселина и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка + 1 инжекционна игла
180 микрограма/0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/221/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

pegasys 180 µg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - 4 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ x 180 µg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pegasys 180 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Пегинтерферон алфа-2а

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка спринцовка с 0,5 ml разтвор съдържа 180 микрограма пегинтерферон алфа-2а.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и натриев хлорид, полисорбат 80, бензилов алкохол (прочетете листовката за допълнителна информация), натриев ацетат, оцетна киселина и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор
4 предварително напълнени спринцовки + 4 инжекционни игли
180 микрограма/0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/221/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

pegasys 180 µg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - 12 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ x 180 µg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pegasys 180 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Пегинтерферон алфа-2а

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка спринцовка с 0,5 ml разтвор съдържа 180 микрограма пегинтерферон алфа-2а.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и натриев хлорид, полисорбат 80, бензилов алкохол (прочетете листовката за допълнителна информация), натриев ацетат, оцетна киселина и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор
12 предварително напълнени спринцовки + 12 инжекционни игли
180 микрограма/0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/221/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

pegasys 180 µg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА 180 µg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Pegasys 180 µg инжекция
Пегинтерферон алфа-2а
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

180 µg/0,5 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - 1 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА x 135 µg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pegasys 135 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Пегинтерферон алфа-2а

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка с 0,5 ml разтвор съдържа 135 микрограма пегинтерферон алфа-2а.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и натриев хлорид, полисорбат 80, бензилов алкохол (прочетете листовката за допълнителна информация), натриев ацетат, оцетна киселина и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор
1 предварително напълнена писалка
135 микрограма/0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/221/011

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

pegasys 135 µg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - 4 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ПИСАЛКИ x 135 µg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pegasys 135 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Пегинтерферон алфа-2а

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка с 0,5 ml разтвор съдържа 135 микрограма пегинтерферон алфа-2а.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и натриев хлорид, полисорбат 80, бензилов алкохол (прочетете листовката за допълнителна информация), натриев ацетат, оцетна киселина и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор
4 предварително напълнени писалки
135 микрограма/0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/221/012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

pegasys 135 µg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - 12 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ПИСАЛКИ x 135 µg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pegasys 135 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Пегинтерферон алфа-2а

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка с 0,5 ml разтвор съдържа 135 микрограма пегинтерферон алфа-2а.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и натриев хлорид, полисорбат 80, бензилов алкохол (прочетете листовката за допълнителна информация), натриев ацетат, оцетна киселина и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор
12 предварително напълнени писалки
135 микрограма/0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/221/013

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

pegasys 135 µg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА 135 µg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Pegasys 135 µg инжекция
Пегинтерферон алфа-2а
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

135 µg/0,5 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - 1 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА x 180 µg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pegasys 180 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Пегинтерферон алфа-2а

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка с 0,5 ml разтвор съдържа 180 микрограма пегинтерферон алфа-2а.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и натриев хлорид, полисорбат 80, бензилов алкохол (прочетете листовката за допълнителна информация), натриев ацетат, оцетна киселина и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор
1 предварително напълнена писалка
180 микрограма/0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/221/014

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

pegasys 180 µg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - 4 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ПИСАЛКИ x 180 µg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pegasys 180 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Пегинтерферон алфа-2а

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка с 0,5 ml разтвор съдържа 180 микрограма пегинтерферон алфа-2а.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и натриев хлорид, полисорбат 80, бензилов алкохол (прочетете листовката за допълнителна информация), натриев ацетат, оцетна киселина и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор
4 предварително напълнени писалки
180 микрограма/0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/221/015

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

pegasys 180 µg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - 12 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ПИСАЛКИ x 180 µg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pegasys 180 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Пегинтерферон алфа-2а

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка с 0,5 ml разтвор съдържа 180 микрограма пегинтерферон алфа-2а.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и натриев хлорид, полисорбат 80, бензилов алкохол (прочетете листовката за допълнителна информация), натриев ацетат, оцетна киселина и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор
12 предварително напълнени писалки
180 микрограма/0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/221/016

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

pegasys 180 µg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА 180 µg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Pegasys 180 µg инжекция
Пегинтерферон алфа-2а
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

180 µg/0,5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Pegasys 135 микрограма инжекционен разтвор Пегинтерферон алфа-2а (Peginterferon alfa-2a)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Pegasys и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Pegasys
3. Как да използвате Pegasys
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Pegasys
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Pegasys и за какво се използва

Pegasys съдържа активното вещество пегинтерферон алфа-2а, който е интерферон с продължително действие. Интерферонът е белтък, който променя отговора на имунната система на организма, като му помага да се пребори с инфекциите и тежките заболявания. Pegasys се използва за лечение на хроничен хепатит В или хроничен хепатит С при възрастни. Използва се също и за лечение на хроничен хепатит С при деца и юноши на възраст 5 години и по-големи, които не са лекувани преди. Както хроничен хепатит В, така и хроничен хепатит С, са вирусни инфекции на черния дроб.

Хроничен хепатит В: Обикновено Pegasys се прилага самостоятелно.

Хроничен хепатит С: За това лечение е най-добре Pegasys да се прилага в комбинация с рибавирин. Pegasys се прилага самостоятелно, само ако не можете да приемате рибавирин поради някаква причина.

Ако получавате комбинирано лечение с Pegasys и рибавирин, трябва да прочетете също и листовката за пациента на рибавирин.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Pegasys

Не използвайте Pegasys

- ако сте алергични към пегинтерферон алфа-2а, към някой интерферон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако някога сте имали сърдечен пристъп или сте били приети в болница заради силна болка в гърдите през последните шест месеца.
- ако имате т. нар. аутоимунен хепатит.
- ако имате напреднало чернодробно заболяване и черният Ви дроб не работи както трябва (напр. кожата Ви е пожълтяла).
- ако пациентът е дете под 3-годишна възраст.

- ако пациентът е дете, което е имало сериозни психични заболявания, като например тежка депресия или мисли за самоубийство.
- ако сте инфектирани едновременно с вируса на хепатит С и с човешкия имунодефицитен вирус, и черният Ви дроб не работи както трябва (напр. кожата Ви е пожълтяла).
- ако се лекувате с телбивудин, лекарство за хепатит В инфекция (вижте „Други лекарства и Pegasys“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Pegasys

- ако сте имали тежко нервно или психично разстройство.
- ако някога сте страдали от депресия или развиете симптоми, свързани с депресия (напр. чувство на тъга, потиснатост и др.) по време на лечение с Pegasys (вижте точка 4).
- ако планирате да забременеете, обсъдете това с Вашия лекар, преди да започнете да използвате Pegasys (вижте „Бременност, кърмене и фертилитет“).
- ако имате псориазис, той може да се влоши по време на лечение с Pegasys.
- ако имате друг проблем с черния дроб освен хепатит В или С.
- ако имате диабет или високо кръвно налягане, Вашият лекар може да Ви посъветва да се подложите на преглед при очен лекар.
- ако забележите промяна в зрението си.
- при прилагане на Pegasys, може временно да сте изложени на по-голям риск от развитие на инфекция. Попитайте Вашия лекар, ако мислите, че сте развили инфекция (напр. пневмония).
- ако развиете симптоми, свързани с простудно заболяване или друга инфекция на дихателните пътища (като кашлица, висока температура или някакво затруднение в дишането).
- ако получите някакви признаци на кървене или необичайно кръвонасядане, незабавно се консултирайте с Вашия лекар.
- ако развиете признаци на тежка алергична реакция (като затруднения в дишането, хрипове или уртикария) докато вземате това лекарство, незабавно потърсете лекарска помощ.
- ако Ви е казано, че имате VKH синдром или комбинация от оплаквания от скованост на врата, главоболие, загуба на цвят на кожата или косата, нарушения на очите (напр. замъглено зрение) и/или слухови аномалии (напр. шум в ушите).
- ако имате заболяване на щитовидната жлеза, което не се контролира добре с лекарства.
- ако някога сте имали анемия.
- ако имате трансплантиран орган (черен дроб или бъбрек) или имате планирана трансплантация в близко бъдеще.
- ако сте инфектирани едновременно с HIV и се лекувате с лекарствени продукти против HIV.
- ако сте прекъснали предишно лечение за хепатит С поради анемия или нисък брой кръвни клетки.

По време на лечението Вашият лекар ще назначава редовно кръвни изследвания, за да проверява за промени в белите кръвни клетки (клетките, които се борят с инфекцията), червените кръвни клетки (клетките, които пренасят кислород), тромбоцитите (съсирващите кръвта клетки), чернодробната функция или за промени в други лабораторни стойности.

Има съобщения за нарушения на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъбите, при пациенти, получаващи комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин. Освен това, сухотата в устата може да има увреждащ ефект върху зъбите и лигавицата на устата по време на продължително лечение с комбинацията от Pegasys и рибавирин. Вие трябва да миете зъбите си щателно два пъти дневно и да се подлагате на редовни стоматологични прегледи. При някои пациенти може да се наблюдава също и повръщане. Ако получите такава реакция, непременно изплакнете добре устата си след това.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца под 5-годишна възраст. То не е изпитвано в комбинация с рибавирин при тези деца. Pegasys не трябва да се дава на деца под 3-годишна възраст, тъй като съдържа бензилов алкохол и може да предизвика токсични реакции и алергични реакции при тези деца.

- Ако Вашето дете има или някога е имало психично разстройство, говорете с Вашия лекар, който ще наблюдава детето Ви за признаци или симптоми на депресия (вижте точка 4).
- При прилагане на Pegasys, Вашето дете може да има забавен растеж и развитие (вижте точка 4).

Други лекарства и Pegasys

Не използвайте Pegasys, ако приемате телбивудин (вижте „Не използвайте Pegasys”), тъй като комбинацията от тези лекарства повишава риска от развитие на периферна невропатия (скованост, изтръпване и/или чувство на парене в ръцете и/или краката). Поради това, комбинацията на Pegasys с телбивудин е противопоказана. Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако се лекувате с телбивудин.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате лекарства за астма, защото може да се наложи да се промени дозата на лекарството за астма.

Пациенти, които имат също и HIV инфекция. Кажете на Вашия лекар, ако Ви се прилага лечение против HIV. Лактацидоза и влошаване на чернодробната функция са нежелани реакции, свързани с Високо активна антиретровирусна терапия (ВААРТ), лечение за HIV. Ако получавате ВААРТ, добавянето на Pegasys + рибавирин може да увеличи риска от лактацидоза или чернодробна недостатъчност. Вашият лекар ще Ви наблюдава за признаци и симптоми на тези състояния. Пациенти, получаващи зидовудин в комбинация с рибавирин и алфа интерферони, са изложени на повишен риск от развитие на анемия. Пациенти, получаващи азатиоприн в комбинация с рибавирин и пегинтерферон, са изложени на повишен риск от развитие на тежки кръвни нарушения. Моля, непременно прочетете и листовката за пациента на рибавирин.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Когато Pegasys се прилага в комбинация с рибавирин, пациентите - и мъже, и жени, трябва да предприемат специални предпазни мерки при полов контакт дори и при най-малка вероятност от забременяване, тъй като рибавирин може да бъде много вреден за нероденото бебе:

- ако сте **жена** с детероден потенциал и приемате Pegasys в комбинация с рибавирин, трябва да си правите тестове за бременност и те да бъдат отрицателни преди лечението, всеки месец по време на лечението и 4 месеца след спиране на лечението. Трябва да използвате ефективни методи за предпазване от забременяване по време на лечението и в продължение на 4 месеца след това. Тези въпроси може да обсъдите с Вашия лекар.
- ако сте **мъж** и приемате Pegasys в комбинация с рибавирин, не трябва да имате полов контакт с бременна жена, освен ако не използвате презерватив. Това ще намали вероятността рибавирин да премине в организма на жената. Ако партньорката Ви не е бременна в момента, но е с детероден потенциал, тя трябва да се изследва за бременност всеки месец по време на лечението и в продължение на 7 месеца след спирането му. Вие или Вашата партньорка трябва да използвате ефективни методи за предпазване от забременяване по време на лечението и 7 месеца след това. Тези въпроси може да обсъдите с Вашия лекар.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди употребата на което и да е лекарство. Не е известно дали това лекарство се отделя в кърмата. Поради това, не трябва да кърмите бебето си, ако се лекувате с Pegasys. При комбинирано лечение с рибавирин, обърнете внимание на съответната информация за лекарствените продукти, съдържащи рибавирин.

Шофиране и работа с машини

Не трябва да шофирате и да работите с машини, ако се чувствате сънливи, уморени или объркани, докато вземате Pegasys.

Pegasys съдържа бензилов алкохол

Да не се прилага при недоносени бебета, новородени или деца под 3 годишна възраст. Може да предизвика токсични реакции и алергични реакции при кърмачета и деца до 3-годишна възраст.

3. Как да използвате Pegasys

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозирание на Pegasys

Вашият лекар е определил точната доза Pegasys и ще Ви каже колко често да го прилагате. Ако е необходимо, дозата може да се промени по време на лечението. Не надхвърляйте препоръчителната доза.

Pegasys, приложен самостоятелно или в комбинация с рибавирин, обикновено се прилага в доза 180 микрограма веднъж седмично.

Продължителността на комбинираното лечение варира от 4 до 18 месеца в зависимост от вида на вируса, с който сте инфектирани, от отговора към лечението и от това дали сте се лекували преди. Моля, консултирайте се с Вашия лекар и спазвайте препоръчителната продължителност на лечение.

Обикновено инжекцията с Pegasys се прави преди лягане.

Употреба при деца (на възраст 5 години и повече) и юноши

Вашият лекар е определил точната доза на Pegasys за Вашето дете и ще Ви каже колко често да го използвате. Обичайната доза на Pegasys, приложен самостоятелно или в комбинация с рибавирин, се изчислява въз основа на ръста и теглото на Вашето дете. Ако е необходимо, дозата може да се промени по време на лечението. Препоръчва се при деца и юноши да се използват предварително напълнени спринцовки Pegasys, тъй като те дават възможност за коригиране на дозата. Не надхвърляйте препоръчителната доза.

Продължителността на комбинираното лечение при деца е от 6 до 12 месеца, в зависимост от вида на вируса, с който е инфектирано Вашето дете и отговора към прилаганата терапия. Моля проверете с Вашия лекар и следвайте препоръките за продължителност на лечението.

Инжектирането на Pegasys обикновено е преди лягане.

Pegasys е предназначен да се прилага подкожно (под кожата). Това означава, че Pegasys се инжектира с къса игла в мастната тъкан под кожата на корема или бедрото. Ако сами си инжектирате това лекарство, ще Ви се обясни как да го правите. Подробни инструкции са дадени в края на тази листовка (вижте „Как да инжектирате Pegasys”).

Използвайте Pegasys точно както Ви е казал Вашият лекар и толкова време, колкото е предписал.

Ако имате чувството, че ефектът на Pegasys е твърде силен или твърде слаб, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт.

Комбинирано лечение с рибавирин при хроничен хепатит С

В случай на комбинирано лечение с Pegasys и рибавирин, моля, спазвайте схемата на прилагане, препоръчана от Вашия лекар.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Pegasys

Свържете се с Вашия лекар или фармацевт колкото е възможно по-бързо.

Ако сте пропуснали да използвате Pegasys

Ако се сетите, че сте пропуснали инжекцията си 1 или 2 дни след като е трябвало да се направи, трябва да си инжектирате препоръчителната доза колкото е възможно по-бързо. Направете следващата инжекция на следващия редовно планиран ден.

Ако се сетите, че сте пропуснали инжекцията си 3 до 5 дни след като е трябвало да се направи, трябва да си инжектирате препоръчителната доза колкото е възможно по-бързо.

Правете следващите инжекции с интервал от 5 дни, докато се върнете към редовно планирания ден от седмицата.

Например: Редовната Ви седмична инжекция Pegasys е в понеделник. В петък Вие се сещате, че сте забравили да си направите инжекция в понеделник (4 дни закъснение). Трябва да си инжектирате редовно планираната доза незабавно в петък и да направите следващата инжекция в сряда (5 дни след инжекцията в петък). Следващата Ви инжекция ще бъде в понеделник, 5 дни след инжекцията в сряда. Сега вече сте се върнали към редовно планирания Ви ден и трябва да продължите с инжекциите си всеки понеделник.

Ако се сетите, че сте пропуснали инжекцията си 6 дни след като е трябвало да се направи, трябва да изчакате и да си инжектирате дозата на следващия ден, Вашият редовно планиран ден.

Свържете се Вашия лекар или фармацевт, ако Ви трябва помощ, за да определите как да се справите с пропуснатата доза Pegasys.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои хора получават депресия, когато приемат Pegasys самостоятелно или в комбинирано лечение с рибавирин и понякога хората са имали мисли за самоубийство или агресивно поведение (появяване на насочено към други хора, напр. мисли за заплашване на живота на другите). Някои пациенти наистина са извършили самоубийство. Непременно потърсете спешна помощ, ако забележите, че ставате потиснати или се появяват мисли за самоубийство, или имате промени в поведението. Може да помолите член от семейството или близък приятел да Ви помогне да следите внимателно за признаци на депресия или за промени в поведението Ви.

Растеж и развитие (при деца и юноши):

При лечение с Pegasys в комбинация с рибавирин, продължаващо до 1 година, някои деца и юноши не растат или наддават на тегло, както се очаква. Някои от децата не достигат предвидения ръст в рамките на две години след завършване на лечението и това може да засегне окончателния им ръст в зряла възраст.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции: силна болка в гръдния кош; продължителна кашлица; неритмична сърдечна дейност; затруднение в дишането; объркване; депресия; силна болка в стомаха; кръв в изпражненията (или черни, смолисти на цвят изпражнения); силно кървене от носа; висока температура или студени тръпки, проблеми със зрението. Тези нежелани реакции може да се окажат сериозни и да се нуждаете от спешна медицинска помощ.

Много чести нежелани реакции при комбинирането на Pegasys с рибавирин (може да засегнат повече от 1 на 10 души) са:

Метаболитни нарушения: Загуба на апетит

Психични разстройства и разстройства на нервната система: Депресивно настроение (унилоост, самосъжаление или отчаяние), тревожност, безсъние, главоболие, затруднение при концентриране и замаяност

Дихателни нарушения: Кашлица, задух

Нарушения на храносмилателната система: Диария, гадене, болка в корема

Нарушения на кожата: Косопад и кожни реакции (включително сърбеж, дерматит и суха кожа)

Нарушения на мускулите и костите: Болка в ставите и мускулите

Общи нарушения: Повишена температура, слабост, умора, треперене, студени тръпки, болка, дразнене на мястото на инжектиране и раздразнителност (лесна избухливост)

Чести нежелани реакции при комбинирано лечение на Pegasys и рибавирин:(може да засегнат до 1 на 10 души) са:

Инфекции: Гъбични, вирусни и бактериални инфекции. Инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, гъбична инфекция на устата и херпес (вирусна инфекция, която възниква с периодична честота и засяга устните, устата)

Нарушения на кръвта: Намален брой тромбоцити (което засяга способността за кръвосъсирване), анемия (намален брой червени кръвни клетки) и подути лимфни жлези

Хормонални нарушения: Хипер- и хипофункция на щитовидна жлеза

Психични разстройства и разстройства на нервната система: Промени в настроението/емоциите, агресивност, нервност, намалено полово влечение, отслабване на паметта, припадък, мускулна слабост, мигрена, изтръпване, мравучкане, чувство на парене, треперене, нарушение на вкуса, кошмари, сънливост

Нарушения на очите: Замъглено зрение, очна болка, възпаление на очите и сухота в очите

Нарушения на ушите: Световъртеж, болка в ушите

Нарушения на сърцето и кръвоносните съдове: Ускорена сърдечна честота, сърцебиене, подуване на крайниците, зачервяване на кожата

Дихателни нарушения: Задух при физическо усилие, кървене от носа, възпаление на носа и гърлото, инфекция на носа и синусите (кухините в черепните и лицевите кости), хрема, болки в гърлото

Нарушения на храносмилателната система: Повръщане, храносмилателни разстройства, затруднено преглъщане, разязвяване в устата, кървене на венците, възпаление на езика и устата, образуване на газове (прекомерно количество на въздух или газове), сухота в устата и загуба на тегло

Нарушения на кожата: Обрив, засилено изпотяване, псориазис, уртикария, екзема, чувствителност към светлина, нощно изпотяване

Нарушения на мускулите и костите: Болка в гърба, възпаление на ставите, мускулна слабост, болка в костите, болка в шията, мускулна болка, мускулни спазми

Нарушения на възпроизводителната система: Импотентност (неспособност за задържане на ерекция)

Общи нарушения: Болка в гърдите, грипopodobно заболяване, неразположение (когато не се чувствате добре), летаргия, горещи вълни, жажда

Нечести нежелани реакции при комбинирано лечение на Pegasys и рибавирин.(може да засегнат до 1 на 100 души) са:

Инфекции: Белодробна инфекция, кожни инфекции

Неоплазми – доброкачествени и злокачествени нарушения: Гумор в черния дроб

Нарушения на имунната система: Саркоидоза (възпалени тъканни области по тялото), възпаление на щитовидната жлеза

Хормонални нарушения: Диабет (високи стойности на захар в кръвта)

Метаболитни нарушения: Обезводняване

Психични разстройства и разстройства на нервната система: Мисли за самоубийство, халюцинации (тежки личностни разстройства и влошаване на нормалната социална активност), периферна невропатия (нарушение на нервите на крайниците)

Нарушения на очите: Кръвоизлив в ретината (задния сегмент на окото)

Нарушения на ушите: Загуба на слуха
Нарушения на сърцето и кръвоносните съдове: Повишено кръвно налягане
Дихателни нарушения: Хрипове
Нарушения на храносмилателната система: Кървене от стомашно-чревния тракт
Чернодробни нарушения: Нарушена чернодробна функция

Редки нежелани реакции при комбинирано лечение на Pegasys и рибавирин:(може да засегнат до 1 на 1 000 души) са:

Инфекции: Сърдечна инфекция, инфекция на външното ухо
Нарушения на кръвта: Силно понижаване на червените кръвни клетки, белите кръвни клетки и тромбоцитите
Нарушения на имунната система: Тежка алергична реакция, системен лупус еритематозес (заболяване, при което организъмът атакува собствените си клетки), ревматоиден артрит (автоимунно заболяване)
Хормонални нарушения: Диабетна кетоацидоза, усложнение при неконтролиран диабет
Психични разстройства и разстройства на нервната система: Самоубийство, психотични нарушения (тежки личностни разстройства и влошаване на нормалната социална активност), кома (тежка и продължителна загуба на съзнание), гърчове, лицева парализа (отслабване на лицевите мускули)
Нарушения на очите: Възпаление и оток на зрителния нерв, възпаление на ретината, язва на роговицата
Нарушения на сърцето и кръвоносните съдове: Инфаркт, сърдечна недостатъчност, сърдечна болка, учестен сърдечен ритъм, ритъмни нарушения или възпаление на обвивката на сърцето и сърдечния мускул, мозъчен кръвоизлив и възпаление на кръвоносните съдове
Дихателни нарушения: Интерстициална пневмония (белодробно възпаление, включително с фатален изход), кръвни съсиреци в белите дробове
Нарушения на храносмилателната система: Язва на стомаха, възпаление на панкреаса
Чернодробни нарушения: Чернодробна недостатъчност, възпаление на жлъчния канал, мастна чернодробна дегенерация
Нарушения на мускулите и костите: Възпаление на мускулите
Нарушения на бъбреците: Бъбречна недостатъчност
Наранявания или отравяния: Предозиране на веществото

Много редки нежелани реакции при комбинирано лечение на Pegasys и рибавирин:(може да засегнат до 1 на 10 000 души) са:

Нарушения на кръвта: Апластична анемия (недостатъчно производство от костния мозък на червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити)
Нарушения на имунната система: Идиопатична (или тромботична) тромбоцитопенична пурпура (повишени кръвонасядания, кървене, намален брой на тромбоцитите, анемия и изразена слабост)
Нарушения на очите: Загуба на зрението
Нарушения на кожата: Токсична епидермална некролиза/синдром на Stevens-Johnson/еритема мултиформе (спектър от обриви с различна тежест, включително водещи до смърт, които може да протичат с образуване на мехури в устата, носа, очите и по други лигавици и обелване на засегнатия участък на кожата), ангиоедем (подуване на кожата и лигавицата)

Нежелани реакции с неизвестна честота:

Нарушения на кръвта: Чиста аплазия на червените кръвни клетки (тежка форма на анемия, при която образуването на червени кръвни клетки е намалено или спряло); тя може да доведе до симптоми като чувство на умора с липса на енергия
Нарушения на имунната система: Болест на Vogt-Koyanagi-Harada – рядко заболяване, характеризиращо се със загуба на зрението, слуха и пигментация на кожата; отхвърляне на чернодробна и бъбречна присадка

Психични разстройства и разстройства на нервната система: Мания (епизоди на силно изразено повишено настроение) и биполярни разстройства (епизоди на силно изразено повишено настроение, редуващи се с тъга и отчаяние), мисли за застрашаване живота на околните, инсулт
Нарушения на очите: Рядка форма на отлепване на ретината с течност в ретината
Нарушения на сърцето и кръвоносните съдове: Периферна исхемия (недостатъчно кръвоснабдяване на крайниците)
Нарушения на храносмилателната система: Исхемичен колит (недостатъчно кръвоснабдяване на червата)
Нарушения на мускулите и костите: Сериозно мускулно увреждане и болка

Когато Pegasys се прилага самостоятелно при пациенти с хепатит В или С, вероятността да възникнат някои от тези реакции е по-малка. Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхранявате Pegasys

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че флаконът или опаковката са повредени, ако разтворът е мътен, в него плуват частици или ако лекарството има друг цвят освен безцветен до бледожълт.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Pegasys

- Активното вещество е пегинтерферон алфа-2а. Всеки флакон с 1,0 ml разтвор съдържа 135 микрограма пегинтерферон алфа-2а.
- Другите съставки са: натриев хлорид, полисорбат 80, бензилов алкохол, натриев ацетат, оцетна киселина и вода за инжекции.

Как изглежда Pegasys и какво съдържа опаковката

Pegasys е инжекционен разтвор във флакон (1 ml). Предлага се в опаковки, съдържащи 1 или 4 флакона с еднократна доза. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

Производител

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str.1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(Ara Renju Unit/Вижте United Kingdom)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Как да инжектирате Pegasys

Следните инструкции обясняват как да използвате Pegasys флакони с еднократна доза, за да го инжектирате на себе си или на Вашето дете. Моля, прочетете инструкциите внимателно и ги спазвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или неговият/нейният помощник ще Ви обяснят как да си поставяте инжекциите.

Приготвяне

Измийте грижливо ръцете си, преди да започнете да използвате което и да е от нещата.

Преди да започнете, набавете необходимите неща:

Включени в опаковката:

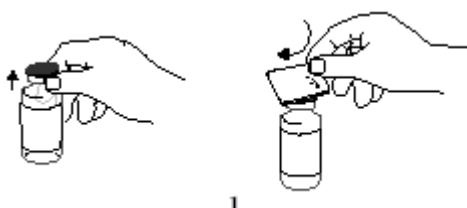
- флакон Pegasys с инжекционен разтвор

Невключени в опаковката:

- спринцовка от 1 ml
- дълга игла за изтегляне на Pegasys от флакона
- къса игла за подкожната инжекция
- почистващ тампон
- малка превръзка или стерилна марля
- залепваща превръзка
- контейнер за отпадъците

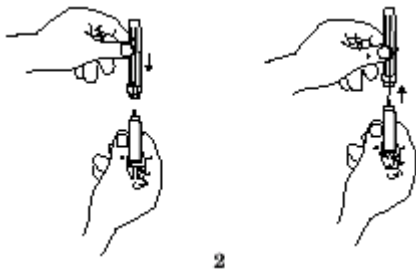
Измерване на дозата на Pegasys

- Махнете защитната капачка от флакона Pegasys (1).

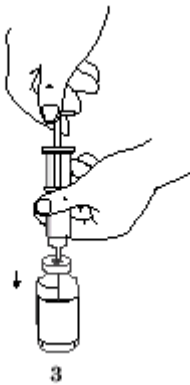


- Почистете гумената тапа на флакона с почистващ тампон. Можете да запазите тампона, за да почистите участъка от кожата, където ще инжектирате Pegasys.

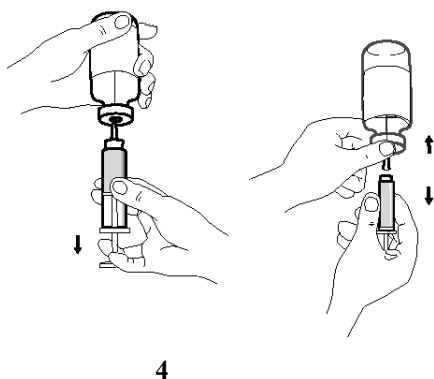
- Извадете спринцовката от опаковката. Не докосвайте върха на спринцовката.
- Вземете дългата игла и я закрепете здраво на върха на спринцовката (2).



- Махнете предпазителя на иглата, без да докосвате иглата и задръжте спринцовката с иглата в ръката си.
- Вкарайте иглата през гумената тапа във флакона Pegasys (3).



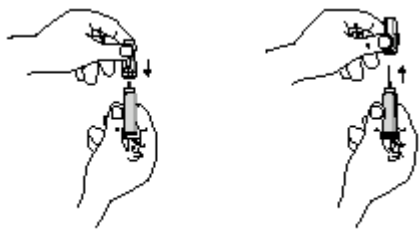
- Дръжте флакона и спринцовката в едната ръка и обърнете флакона и спринцовката с дъното нагоре (4).



Когато спринцовката сочи нагоре, уверете се, че върхът на иглата е в разтвора Pegasys. Другата Ви ръка ще бъде свободна, за да движите буталото на спринцовката.

- Бавно издърпайте буталото, като изтеглите в спринцовката малко повече от дозата, която Ви е предписал Вашият лекар.
- Дръжте спринцовката с иглата във флакона, обърнати нагоре, махнете спринцовката от дългата игла, като продължавате да държите иглата във флакона, без да докосвате върха на спринцовката.

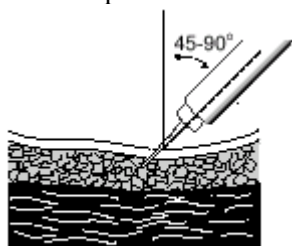
- Вземете късата игла и я закрепете здраво на върха на спринцовката (5).



- Махнете предпазителя на иглата.
- Проверете за наличие на въздушни мехурчета в спринцовката. Ако видите мехурчета, издърпайте буталото малко назад. За да отстраните въздушните мехурчета от спринцовката, дръжте спринцовката с иглата нагоре. Почукайте внимателно спринцовката, за да се придвижат мехурчетата към върха. Натиснете буталото бавно нагоре до правилната доза. Поставете отново предпазителя върху иглата и оставете спринцовката в хоризонтално положение, докато се приготвите да я използвате.
- Оставете разтворът да достигне стайна температура преди инжектирането или затоплете спринцовката между дланите си.
- Огледайте развора преди да го инжектирате: не го използвайте, ако цветът му е променен или има частици в него. Вече сте готови да инжектирате дозата.

Инжектиране на развора

- Изберете мястото за инжектиране на корема или бедрото (с изключение на областта около пъпа или талията). Променяйте мястото на инжектиране всеки път.
- С почистващ тампон почистете и дезинфекцирайте кожата на мястото, където ще се постави инжекцията.
- Почакайте докато мястото изсъхне.
- Махнете предпазителя на иглата.
- С едната ръка защитете гънка на кожата. С другата си ръка хванете спринцовката, както бихте хванали молив.
- Вкарайте иглата изцяло в кожната гънка под ъгъл от 45° до 90° (6).



- Инжектирайте развора, като леко натискате буталото до края.
- Извадете иглата от кожата.
- Ако е необходимо, притиснете за няколко секунди мястото на инжектиране с малка превръзка или стерилна марля.

Не масажирате мястото на инжектиране. Ако има кръвене, покрийте със залепваща се превръзка.

Изхвърляне на материалите от инжекцията

Спринцовката, иглата и всички материали, използвани за инжектирането, са предназначени за еднократна употреба и трябва да се изхвърлят след инжектирането. Изхвърлете спринцовката и иглата по безопасен начин в затворен контейнер. Попитайте Вашия лекар, болницата или фармацевта за подходящ контейнер.

Листовка: информация за потребителя

Pegasys 180 микрограма инжекционен разтвор Пегинтерферон алфа-2а (Peginterferon alfa-2a)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Pegasys и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Pegasys
3. Как да използвате Pegasys
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Pegasys
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Pegasys и за какво се използва

Pegasys съдържа активното вещество пегинтерферон алфа-2а, който е интерферон с продължително действие. Интерферонът е белтък, който променя отговора на имунната система на организма, като му помага да се пребори с инфекциите и тежките заболявания. Pegasys се използва за лечение на хроничен хепатит В или хроничен хепатит С при възрастни. Използва се също и за лечение на хроничен хепатит С при деца и юноши на възраст 5 години и по-големи, които не са лекувани преди. Както хроничен хепатит В, така и хроничен хепатит С, са вирусни инфекции на черния дроб.

Хроничен хепатит В: Обикновено Pegasys се прилага самостоятелно.

Хроничен хепатит С: За това лечение е най-добре Pegasys да се прилага в комбинация с рибавирин. Pegasys се прилага самостоятелно, само ако не можете да приемате рибавирин поради някаква причина.

Ако получавате комбинирано лечение с Pegasys и рибавирин, трябва да прочетете също и листовката за пациента на рибавирин.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Pegasys

Не използвайте Pegasys

- ако сте алергични към пегинтерферон алфа-2а, към някой интерферон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако някога сте имали сърдечен пристъп или сте били приети в болница заради силна болка в гърдите през последните шест месеца.
- ако имате т. нар. аутоимунен хепатит.
- ако имате напреднало чернодробно заболяване и черният Ви дроб не работи както трябва (напр. кожата Ви е пожълтяла).
- ако пациентът е дете под 3-годишна възраст.

- ако пациентът е дете, което е имало сериозни психични заболявания, като например тежка депресия или мисли за самоубийство.
- ако сте инфектирани едновременно с вируса на хепатит С и с човешкия имунодефицитен вирус и черният Ви дроб не работи както трябва (напр. кожата Ви е пожълтяла).
- ако се лекувате с телбивудин, лекарство за хепатит В инфекция (вижте „Други лекарства и Pegasys“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Pegasys

- ако сте имали тежко нервно или психично разстройство.
- ако някога сте страдали от депресия или развиете симптоми, свързани с депресия (напр. чувство на тъга, потиснатост и др.) по време на лечение с Pegasys (вижте точка 4).
- ако планирате да забременеете, обсъдете това с Вашия лекар, преди да започнете да използвате Pegasys (вижте „Бременност, кърмене и фертилитет“).
- ако имате псориазис, той може да се влоши по време на лечение с Pegasys.
- ако имате друг проблем с черния дроб освен хепатит В или С.
- ако имате диабет или високо кръвно налягане, Вашият лекар може да Ви посъветва да се подложите на преглед при очен лекар.
- ако забележите промяна в зрението си.
- при прилагане на Pegasys, може временно да сте изложени на по-голям риск от развитие на инфекция. Попитайте Вашия лекар, ако мислите, че сте развили инфекция (напр. пневмония).
- ако развиете симптоми, свързани с простудно заболяване или друга инфекция на дихателните пътища (като кашлица, висока температура или някакво затруднение в дишането).
- ако получите някакви признаци на кървене или необичайно кръвонасядане, незабавно се консултирайте с Вашия лекар.
- ако развиете признаци на тежка алергична реакция (като затруднения в дишането, хрипове или уртикария) докато вземате това лекарство, незабавно потърсете лекарска помощ.
- ако Ви е казано, че имате VKH синдром или комбинация от оплаквания от скованост на врата, главоболие, загуба на цвят на кожата или косата, нарушения на очите (напр. замъглено зрение) и/или слухови аномалии (напр. шум в ушите).
- ако имате заболяване на щитовидната жлеза, което не се контролира добре с лекарства.
- ако някога сте имали анемия.
- ако имате трансплантиран орган (черен дроб или бъбрек) или имате планирана трансплантация в близко бъдеще.
- ако сте инфектирани едновременно с HIV и се лекувате с лекарствени продукти против HIV.
- ако сте прекъснали предишно лечение за хепатит С поради анемия или нисък брой кръвни клетки.

По време на лечението Вашият лекар ще назначава редовно кръвни изследвания, за да проверява за промени в белите кръвни клетки (клетките, които се борят с инфекцията), червените кръвни клетки (клетките, които пренасят кислород), тромбоцитите (съсирващите кръвта клетки), чернодробната функция или за промени в други лабораторни стойности.

Има съобщения за нарушения на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъбите, при пациенти, получаващи комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин. Освен това, сухотата в устата може да има увреждащ ефект върху зъбите и лигавицата на устата по време на продължително лечение с комбинацията от Pegasys и рибавирин. Вие трябва да миете зъбите си щателно два пъти дневно и да се подлагате на редовни стоматологични прегледи. При някои пациенти може да се наблюдава също и повръщане. Ако получите такава реакция, непременно изплакнете добре устата си след това.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца под 5-годишна възраст. То не е изпитвано в комбинация с рибавирин при тези деца. Pegasys не трябва да се дава на деца под 3-годишна възраст, тъй като съдържа бензилов алкохол и може да предизвика токсични реакции и алергични реакции при тези деца.

- Ако Вашето дете има или някога е имало психично разстройство, говорете с Вашия лекар, който ще наблюдава детето Ви за признаци или симптоми на депресия (вижте точка 4).
- При прилагане на Pegasys, Вашето дете може да има забавен растеж и развитие (вижте точка 4).

Други лекарства и Pegasys

Не използвайте Pegasys, ако приемате телбивудин (вижте „Не използвайте Pegasys”), тъй като комбинацията от тези лекарства повишава риска от развитие на периферна невропатия (скованост, изтръпване и/или чувство на парене в ръцете и/или краката). Поради това, комбинацията на Pegasys с телбивудин е противопоказана. Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако се лекувате с телбивудин.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате лекарства за астма, защото може да се наложи да се промени дозата на лекарството за астма.

Пациенти, които имат също и HIV инфекция. Кажете на Вашия лекар, ако Ви се прилага лечение против HIV. Лактацидоза и влошаване на чернодробната функция са нежелани реакции, свързани с Високо активна антиретровирусна терапия (ВААРТ), лечение за HIV. Ако получавате ВААРТ, добавянето на Pegasys + рибавирин може да увеличи риска от лактацидоза или чернодробна недостатъчност. Вашият лекар ще Ви наблюдава за признаци и симптоми на тези състояния. Пациенти, получаващи зидовудин в комбинация с рибавирин и алфа интерферони, са изложени на повишен риск от развитие на анемия. Пациенти, получаващи азатиоприн в комбинация с рибавирин и пегинтерферон, са изложени на повишен риск от развитие на тежки кръвни нарушения. Моля, непременно прочетете и листовката за пациента на рибавирин.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Когато Pegasys се прилага в комбинация с рибавирин, пациентите - и мъже, и жени, трябва да предприемат специални предпазни мерки при полов контакт дори и при най-малка вероятност от забременяване, тъй като рибавирин може да бъде много вреден за нероденото бебе:

- ако сте **жена** с детероден потенциал и приемате Pegasys в комбинация с рибавирин, трябва да си правите тестове за бременност и те да бъдат отрицателни преди лечението, всеки месец по време на лечението и 4 месеца след спиране на лечението. Трябва да използвате ефективни методи за предпазване от забременяване по време на лечението и в продължение на 4 месеца след това. Тези въпроси може да обсъдите с Вашия лекар.
- ако сте **мъж** и приемате Pegasys в комбинация с рибавирин, не трябва да имате полов контакт с бременна жена, освен ако не използвате презерватив. Това ще намали вероятността рибавирин да премине в организма на жената. Ако партньорката Ви не е бременна в момента, но е с детероден потенциал, тя трябва да се изследва за бременност всеки месец по време на лечението и в продължение на 7 месеца след спирането му. Вие или Вашата партньорка трябва да използвате ефективни методи за предпазване от забременяване по време на лечението и 7 месеца след това. Тези въпроси може да обсъдите с Вашия лекар.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди употребата на което и да е лекарство. Не е известно дали това лекарство се отделя в кърмата. Поради това, не трябва да кърмите бебето си, ако се лекувате с Pegasys. При комбинирано лечение с рибавирин, обърнете внимание на съответната информация за лекарствените продукти, съдържащи рибавирин.

Шофиране и работа с машини

Не трябва да шофирате и да работите с машини, ако се чувствате сънливи, уморени или объркани, докато вземате Pegasys.

Pegasys съдържа бензилов алкохол

Да не се прилага при недоносени бебета, новородени или деца под 3 годишна възраст. Може да предизвика токсични реакции и алергични реакции при кърмачета и деца до 3-годишна възраст.

3. Как да използвате Pegasys

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозирание на Pegasys

Вашият лекар е определил точната доза Pegasys и ще Ви каже колко често да го прилагате. Ако е необходимо, дозата може да се промени по време на лечението. Не надхвърляйте препоръчителната доза.

Pegasys, приложен самостоятелно или в комбинация с рибавирин, обикновено се прилага в доза 180 микрограма веднъж седмично.

Продължителността на комбинираното лечение варира от 4 до 18 месеца в зависимост от вида на вируса, с който сте инфектирани, от отговора към лечението и от това дали сте се лекували преди. Моля, консултирайте се с Вашия лекар и спазвайте препоръчителната продължителност на лечение.

Обикновено инжекцията с Pegasys се прави преди лягане.

Употреба при деца (на възраст 5 години и повече) и юноши

Вашият лекар е определил точната доза на Pegasys за Вашето дете и ще Ви каже колко често да го използвате. Обичайната доза на Pegasys, приложен самостоятелно или в комбинация с рибавирин, се изчислява въз основа на ръста и теглото на Вашето дете. Ако е необходимо, дозата може да се промени по време на лечението. Препоръчва се при деца и юноши да се използват предварително напълнени спринцовки Pegasys, тъй като те дават възможност за коригиране на дозата. Не надхвърляйте препоръчителната доза.

Продължителността на комбинираното лечение при деца е от 6 до 12 месеца, в зависимост от вида на вируса, с който е инфектирано Вашето дете и отговора към прилаганата терапия. Моля проверете с Вашия лекар и следвайте препоръките за продължителност на лечението. Инжектирането на Pegasys обикновено е преди лягане.

Pegasys е предназначен да се прилага подкожно (под кожата). Това означава, че Pegasys се инжектира с къса игла в мастната тъкан под кожата на корема или бедрото. Ако сами си инжектирате това лекарство, ще Ви се обясни как да го правите. Подробни инструкции са дадени в края на тази листовка (вижте „Как да инжектирате Pegasys”).

Използвайте Pegasys точно както Ви е казал Вашият лекар и толкова време, колкото е предписал.

Ако имате чувството, че ефектът на Pegasys е твърде силен или твърде слаб, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт.

Комбинирано лечение с рибавирин при хроничен хепатит С

В случай на комбинирано лечение с Pegasys и рибавирин, моля, спазвайте схемата на прилагане, препоръчана от Вашия лекар.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Pegasys

Свържете се с Вашия лекар или фармацевт колкото е възможно по-бързо.

Ако сте пропуснали да използвате Pegasys

Ако се сетите, че сте пропуснали инжекцията си 1 или 2 дни след като е трябвало да се направи, трябва да си инжектирате препоръчителната доза колкото е възможно по-бързо. Направете следващата инжекция на следващия редовно планиран ден.

Ако се сетите, че сте пропуснали инжекцията си 3 до 5 дни след като е трябвало да се направи, трябва да си инжектирате препоръчителната доза колкото е възможно по-бързо.

Правете следващите инжекции с интервал от 5 дни, докато се върнете към редовно планирания ден от седмицата.

Например: Редовната Ви седмична инжекция Pegasys е в понеделник. В петък Ви се сещате, че сте забравили да си направите инжекция в понеделник (4 дни закъснение). Трябва да си инжектирате редовно планираната доза незабавно в петък и да направите следващата инжекция в сряда (5 дни след инжекцията в петък). Следващата Ви инжекция ще бъде в понеделник, 5 дни след инжекцията в сряда. Сега вече сте се върнали към редовно планирания Ви ден и трябва да продължите с инжекциите си всеки понеделник.

Ако се сетите, че сте пропуснали инжекцията си 6 дни след като е трябвало да се направи, трябва да изчакате и да си инжектирате дозата на следващия ден, Вашият редовно планиран ден.

Свържете се Вашия лекар или фармацевт, ако Ви трябва помощ, за да определите как да се справите с пропуснатата доза Pegasys.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои хора получават депресия, когато приемат Pegasys самостоятелно или в комбинирано лечение с рибавирин и понякога хората са имали мисли за самоубийство или агресивно поведение (поякото насочено към други хора, напр. мисли за заплашване на живота на другите). Някои пациенти наистина са извършили самоубийство. Непременно потърсете спешна помощ, ако забележите, че ставате потиснати или се появяват мисли за самоубийство, или имате промени в поведението. Може да помолите член от семейството или близък приятел да Ви помогне да следите внимателно за признаци на депресия или за промени в поведението Ви.

Растеж и развитие (при деца и юноши):

При лечение с Pegasys в комбинация с рибавирин, продължаващо до 1 година, някои деца и юноши не растат или наддават на тегло, както се очаква. Някои от децата не достигат предвидения ръст в рамките на две години след завършване на лечението и това може да засегне окончателния им ръст в зряла възраст.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции: силна болка в гръдния кош; продължителна кашлица; неритмична сърдечна дейност; затруднение в дишането; объркване; депресия; силна болка в стомаха; кръв в изпражненията (или черни, смолисти на цвят изпражнения); силно кървене от носа; висока температура или студени тръпки, проблеми със зрението. Тези нежелани реакции може да се окажат сериозни и да се нуждаете от спешна медицинска помощ.

Много чести нежелани реакции при комбинирането на Pegasys с рибавирин (може да засегнат повече от 1 на 10 души) са:

Метаболитни нарушения: Загуба на апетит

Психични разстройства и разстройства на нервната система: Депресивно настроение (унилоост, самосъжаление или отчаяние), тревожност, безсъние, главоболие, затруднение при концентриране и замаяност

Дихателни нарушения: Кашлица, задух

Нарушения на храносмилателната система: Диария, гадене, болка в корема

Нарушения на кожата: Косопад и кожни реакции (включително сърбеж, дерматит и суха кожа)

Нарушения на мускулите и костите: Болка в ставите и мускулите

Общи нарушения: Повишена температура, слабост, умора, треперене, студени тръпки, болка, дразнене на мястото на инжектиране и раздразнителност (лесна избухливост)

Чести нежелани реакции при комбинирано лечение на Pegasys и рибавирин:(може да засегнат до 1 на 10 души) са:

Инфекции: Гъбични, вирусни и бактериални инфекции. Инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, гъбична инфекция на устата и херпес (вирусна инфекция, която възниква с периодична честота и засяга устните, устата)

Нарушения на кръвта: Намален брой тромбоцити (което засяга способността за кръвосъсирване), анемия (намален брой червени кръвни клетки) и подути лимфни жлези

Хормонални нарушения: Хипер- и хипофункция на щитовидна жлеза

Психични разстройства и разстройства на нервната система: Промени в настроението/емоциите, агресивност, нервност, намалено полово влечение, отслабване на паметта, припадък, мускулна слабост, мигрена, изтръпване, мравучкане, чувство на парене, треперене, нарушение на вкуса, кошмари, сънливост

Нарушения на очите: Замъглено зрение, очна болка, възпаление на очите и сухота в очите

Нарушения на ушите: Световъртеж, болка в ушите

Нарушения на сърцето и кръвоносните съдове: Ускорена сърдечна честота, сърцебиене, подуване на крайниците, зачервяване на кожата

Дихателни нарушения: Задух при физическо усилие, кървене от носа, възпаление на носа и гърлото, инфекция на носа и синусите (кухините в черепните и лицевите кости), хрема, болки в гърлото

Нарушения на храносмилателната система: Повръщане, храносмилателни разстройства, затруднено преглъщане, разязвяване в устата, кървене на венците, възпаление на езика и устата, образуване на газове (прекомерно количество на въздух или газове), сухота в устата и загуба на тегло

Нарушения на кожата: Обрив, засилено изпотяване, псориазис, уртикария, екзема, чувствителност към светлина, нощно изпотяване

Нарушения на мускулите и костите: Болка в гърба, възпаление на ставите, мускулна слабост, болка в костите, болка в шията, мускулна болка, мускулни спазми

Нарушения на възпроизводителната система: Импотентност (неспособност за задържане на ерекция)

Общи нарушения: Болка в гърдите, грипоподобно заболяване, неразположение (когато не се чувствате добре), летаргия, горещи вълни, жажда

Нечести нежелани реакции при комбинирано лечение на Pegasys и рибавирин.(може да засегнат до 1 на 100 души) са:

Инфекции: Белодробна инфекция, кожни инфекции

Неоплазми – доброкачествени и злокачествени нарушения: Гумор в черния дроб

Нарушения на имунната система: Саркоидоза (възпалени тъканни области по тялото), възпаление на щитовидната жлеза

Хормонални нарушения: Диабет (високи стойности на захар в кръвта)

Метаболитни нарушения: Обезводняване

Психични разстройства и разстройства на нервната система: Мисли за самоубийство, халюцинации (тежки личностни разстройства и влошаване на нормалната социална активност), периферна невропатия (нарушение на нервите на крайниците)

Нарушения на очите: Кръвоизлив в ретината (задния сегмент на окото)

Нарушения на ушите: Загуба на слуха
Нарушения на сърцето и кръвоносните съдове: Повишено кръвно налягане
Дихателни нарушения: Хрипове
Нарушения на храносмилателната система: Кървене от стомашно-чревния тракт
Чернодробни нарушения: Нарушена чернодробна функция

Редки нежелани реакции при комбинирано лечение на Pegasys и рибавирин:(може да засегнат до 1 на 1 000 души) са:

Инфекции: Сърдечна инфекция, инфекция на външното ухо
Нарушения на кръвта: Силно понижаване на червените кръвни клетки, белите кръвни клетки и тромбоцитите
Нарушения на имунната система: Тежка алергична реакция, системен лупус еритематозес (заболяване, при което организъмът атакува собствените си клетки), ревматоиден артрит (автоимунно заболяване)
Хормонални нарушения: Диабетна кетоацидоза, усложнение при неконтролиран диабет
Психични разстройства и разстройства на нервната система: Самоубийство, психотични нарушения (тежки личностни разстройства и влошаване на нормалната социална активност), кома (тежка и продължителна загуба на съзнание), гърчове, лицева парализа (отслабване на лицевите мускули)
Нарушения на очите: Възпаление и оток на зрителния нерв, възпаление на ретината, язва на роговицата
Нарушения на сърцето и кръвоносните съдове: Инфаркт, сърдечна недостатъчност, сърдечна болка, учестен сърдечен ритъм, ритъмни нарушения или възпаление на обвивката на сърцето и сърдечния мускул, мозъчен кръвоизлив и възпаление на кръвоносните съдове
Дихателни нарушения: Интерстициална пневмония (белодробно възпаление, включително с фатален изход), кръвни съсиреци в белите дробове
Нарушения на храносмилателната система: Язва на стомаха, възпаление на панкреаса
Чернодробни нарушения: Чернодробна недостатъчност, възпаление на жлъчния канал, мастна чернодробна дегенерация
Нарушения на мускулите и костите: Възпаление на мускулите
Нарушения на бъбреците: Бъбречна недостатъчност
Наранявания или отравяния: Предозиране на веществото

Много редки нежелани реакции при комбинирано лечение на Pegasys и рибавирин:(може да засегнат до 1 на 10 000 души) са:

Нарушения на кръвта: Апластична анемия (недостатъчно производство от костния мозък на червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити)
Нарушения на имунната система: Идиопатична (или тромботична) тромбоцитопенична пурпура (повишени кръвонасядания, кървене, намален брой на тромбоцитите, анемия и изразена слабост)
Нарушения на очите: Загуба на зрението
Нарушения на кожата: Токсична епидермална некролиза/синдром на Stevens-Johnson/еритема мултиформе (спектър от обриви с различна тежест, включително водещи до смърт, които може да протичат с образуване на мехури в устата, носа, очите и по други лигавици и обелване на засегнатия участък на кожата), ангиоедем (подуване на кожата и лигавицата)

Нежелани реакции с неизвестна честота:

Нарушения на кръвта: Чиста аплазия на червените кръвни клетки (тежка форма на анемия, при която образуването на червени кръвни клетки е намалено или спряло); тя може да доведе до симптоми като чувство на умора с липса на енергия
Нарушения на имунната система: Болест на Vogt-Koyanagi-Harada – рядко заболяване, характеризиращо се със загуба на зрението, слуха и пигментация на кожата; отхвърляне на чернодробна и бъбречна присадка

Психични разстройства и разстройства на нервната система: Мания (епизоди на силно изразено повишено настроение) и биполярни разстройства (епизоди на силно изразено повишено настроение, редуващи се с тъга и отчаяние), мисли за застрашаване живота на околните, инсулт
Нарушения на очите: Рядка форма на отлепване на ретината с течност в ретината
Нарушения на сърцето и кръвоносните съдове: Периферна исхемия (недостатъчно кръвоснабдяване на крайниците)
Нарушения на храносмилателната система: Исхемичен колит (недостатъчно кръвоснабдяване на червата)
Нарушения на мускулите и костите: Сериозно мускулно увреждане и болка

Когато Pegasys се прилага самостоятелно при пациенти с хепатит В или С, вероятността да възникнат някои от тези реакции е по-малка. Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхранявате Pegasys

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че флаконът или опаковката са повредени, ако разтворът е мътен, в него плуват частици или ако лекарството има друг цвят освен безцветен до бледожълт.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Pegasys

- Активното вещество е пегинтерферон алфа-2а. Всеки флакон с 1,0 ml разтвор съдържа 180 микрограма пегинтерферон алфа-2а.
- Другите съставки са: натриев хлорид, полисорбат 80, бензилов алкохол, натриев ацетат, оцетна киселина и вода за инжекции.

Как изглежда Pegasys и какво съдържа опаковката

Pegasys е инжекционен разтвор във флакон (1 ml). Предлага се в опаковки, съдържащи 1 или 4 флакона с еднократна доза. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

Производител

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str.1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(Ara Renju Unit/Вижте United Kingdom)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7 039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Как да инжектирате Pegasys

Следните инструкции обясняват как да използвате Pegasys флакони с еднократна доза, за да го инжектирате на себе си или на Вашето дете. Моля, прочетете инструкциите внимателно и ги спазвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или неговият/нейният помощник ще Ви обяснят как да си поставяте инжекциите.

Приготвяне

Измийте грижливо ръцете си, преди да започнете да използвате което и да е от нещата.

Преди да започнете, набавете необходимите неща:

Включени в опаковката:

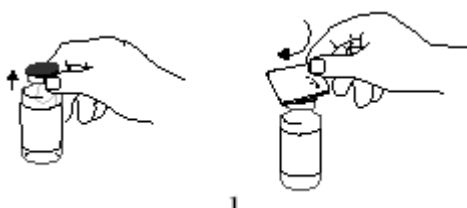
- флакон Pegasys с инжекционен разтвор

Невключени в опаковката:

- спринцовка от 1 ml
- дълга игла за изтегляне на Pegasys от флакона
- къса игла за подкожната инжекция
- почистващ тампон
- малка превръзка или стерилна марля
- залепваща превръзка
- контейнер за отпадъците

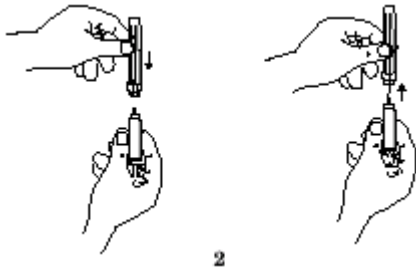
Измерване на дозата на Pegasys

- Махнете защитната капачка от флакона Pegasys (1).

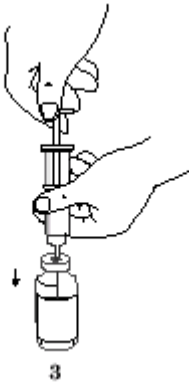


- Почистете гумената тапа на флакона с почистващ тампон. Можете да запазите тампона, за да почистите участъка от кожата, където ще инжектирате Pegasys.

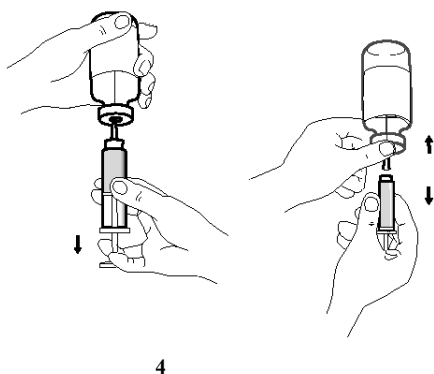
- Извадете спринцовката от опаковката. Не докосвайте върха на спринцовката.
- Вземете дългата игла и я закрепете здраво на върха на спринцовката (2).



- Махнете предпазителя на иглата, без да докосвате иглата и задръжте спринцовката с иглата в ръката си.
- Вкарайте иглата през гумената тапа във флакона Pegasys (3).



- Дръжте флакона и спринцовката в едната ръка и обърнете флакона и спринцовката с дъното нагоре (4).



Когато спринцовката сочи нагоре, уверете се, че връхът на иглата е в разтвора Pegasys. Другата Ви ръка ще бъде свободна, за да движите буталото на спринцовката.

- Бавно издърпайте буталото, като изтеглите в спринцовката малко повече от дозата, която Ви е предписал Вашият лекар.
- Дръжте спринцовката с иглата във флакона, обърнати нагоре, махнете спринцовката от дългата игла, като продължавате да държите иглата във флакона, без да докосвате върха на спринцовката.

- Вземете късата игла и я закрепете здраво на върха на спринцовката (5).

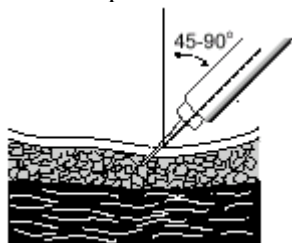


5

- Махнете предпазителя на иглата.
- Проверете за наличие на въздушни мехурчета в спринцовката. Ако видите мехурчета, издърпайте буталото малко назад. За да отстраните въздушните мехурчета от спринцовката, дръжте спринцовката с иглата нагоре. Почукайте внимателно спринцовката, за да се придвижат мехурчетата към върха. Натиснете буталото бавно нагоре до правилната доза. Поставете отново предпазителя върху иглата и оставете спринцовката в хоризонтално положение, докато се приготвите да я използвате.
- Оставете разтворът да достигне стайна температура преди инжектирането или затоплете спринцовката между дланите си.
- Огледайте разтвора преди да го инжектирате: не го използвайте, ако цветът му е променен или има частици в него. Вече сте готови да инжектирате дозата.

Инжектиране на разтвора

- Изберете мястото за инжектиране на корема или бедрото (с изключение на областта около пъпа или талията). Променяйте мястото на инжектиране всеки път.
- С почистващ тампон почистете и дезинфекцирайте кожата на мястото, където ще се постави инжекцията.
- Почакайте докато мястото изсъхне.
- Махнете предпазителя на иглата.
- С едната ръка защитете гънка на кожата. С другата си ръка хванете спринцовката, както бихте хванали молив.
- Вкарайте иглата изцяло в кожната гънка под ъгъл от 45° до 90° (6).



6

- Инжектирайте разтвора, като леко натискате буталото до края.
- Извадете иглата от кожата.
- Ако е необходимо, притиснете за няколко секунди мястото на инжектиране с малка превръзка или стерилна марля.

Не масажирате мястото на инжектиране. Ако има кръвене, покрийте със залепваща се превръзка.

Изхвърляне на материалите от инжекцията

Спринцовката, иглата и всички материали, използвани за инжектирането, са предназначени за еднократна употреба и трябва да се изхвърлят след инжектирането. Изхвърлете спринцовката и иглата по безопасен начин в затворен контейнер. Попитайте Вашия лекар, болницата или фармацевта за подходящ контейнер.

Листовка: информация за потребителя

Pegasys 90 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка Пегинтерферон алфа-2а (Peginterferon alfa-2a)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Pegasys и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Pegasys
3. Как да използвате Pegasys
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Pegasys
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Pegasys и за какво се използва

Pegasys съдържа активното вещество пегинтерферон алфа-2а, който е интерферон с продължително действие. Интерферонът е белтък, който променя отговора на имунната система на организма, като му помага да се пребори с инфекциите и тежките заболявания. Pegasys се използва за лечение на хроничен хепатит В или хроничен хепатит С при възрастни. Използва се също и за лечение на хроничен хепатит С при деца и юноши на възраст 5 години и по-големи, които не са лекувани преди. Както хроничен хепатит В, така и хроничен хепатит С, са вирусни инфекции на черния дроб.

Хроничен хепатит В: Обикновено Pegasys се прилага самостоятелно.

Хроничен хепатит С: За това лечение е най-добре Pegasys да се прилага в комбинация с рибавирин. Pegasys се прилага самостоятелно, само ако не можете да приемате рибавирин поради някаква причина.

Ако получавате комбинирано лечение с Pegasys и рибавирин, трябва да прочетете също и листовката за пациента на рибавирин.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Pegasys

Не използвайте Pegasys

- ако сте алергични към пегинтерферон алфа-2а, към някой интерферон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако някога сте имали сърдечен пристъп или сте били приети в болница заради силна болка в гърдите през последните шест месеца.
- ако имате т. нар. аутоимунен хепатит.
- ако имате напреднало чернодробно заболяване и черният Ви дроб не работи както трябва (напр. кожата Ви е пожълтяла).
- ако пациентът е дете под 3-годишна възраст.

- ако пациентът е дете, което е имало сериозни психични заболявания, като например тежка депресия или мисли за самоубийство.
- ако сте инфектирани едновременно с вируса на хепатит С и с човешкия имунодефицитен вирус, и черният Ви дроб не работи както трябва (напр. кожата Ви е пожълтяла).
- ако се лекувате с телбивудин, лекарство за хепатит В инфекция (вижте „Други лекарства и Pegasys“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Pegasys

- ако сте имали тежко нервно или психично разстройство.
- ако някога сте страдали от депресия или развиете симптоми, свързани с депресия (напр. чувство на тъга, потиснатост и др.) по време на лечение с Pegasys (вижте точка 4).
- ако планирате да забременеете, обсъдете това с Вашия лекар, преди да започнете да използвате Pegasys (вижте „Бременност, кърмене и фертилитет“).
- ако имате псориазис, той може да се влоши по време на лечение с Pegasys.
- ако имате друг проблем с черния дроб освен хепатит В или С.
- ако имате диабет или високо кръвно налягане, Вашият лекар може да Ви посъветва да се подложите на преглед при очен лекар.
- ако забележите промяна в зрението си.
- при прилагане на Pegasys, може временно да сте изложени на по-голям риск от развитие на инфекция. Попитайте Вашия лекар, ако мислите, че сте развили инфекция (напр. пневмония).
- ако развиете симптоми, свързани с простудно заболяване или друга инфекция на дихателните пътища (като кашлица, висока температура или някакво затруднение в дишането).
- ако получите някакви признаци на кървене или необичайно кръвонасядане, незабавно се консултирайте с Вашия лекар.
- ако развиете признаци на тежка алергична реакция (като затруднения в дишането, хрипове или уртикария) докато вземате това лекарство, незабавно потърсете лекарска помощ.
- ако Ви е казано, че имате VKH синдром или комбинация от оплаквания от скованост на врата, главоболие, загуба на цвят на кожата или косата, нарушения на очите (напр. замъглено зрение) и/или слухови аномалии (напр. шум в ушите).
- ако имате заболяване на щитовидната жлеза, което не се контролира добре с лекарства.
- ако някога сте имали анемия.
- ако имате трансплантиран орган (черен дроб или бъбрек) или имате планирана трансплантация в близко бъдеще.
- ако сте инфектирани едновременно с HIV и се лекувате с лекарствени продукти против HIV.
- ако сте прекъснали предишно лечение за хепатит С поради анемия или нисък брой кръвни клетки.

По време на лечението Вашият лекар ще назначава редовно кръвни изследвания, за да проверява за промени в белите кръвни клетки (клетките, които се борят с инфекцията), червените кръвни клетки (клетките, които пренасят кислород), тромбоцитите (съсирващите кръвта клетки), чернодробната функция или за промени в други лабораторни стойности.

Има съобщения за нарушения на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъбите, при пациенти, получаващи комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин. Освен това, сухотата в устата може да има увреждащ ефект върху зъбите и лигавицата на устата по време на продължително лечение с комбинацията от Pegasys и рибавирин. Вие трябва да миете зъбите си щателно два пъти дневно и да се подлагате на редовни стоматологични прегледи. При някои пациенти може да се наблюдава също и повръщане. Ако получите такава реакция, непременно изплакнете добре устата си след това.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца под 5-годишна възраст. То не е изпитвано в комбинация с рибавирин при тези деца. Pegasys не трябва да се дава на деца под 3-годишна възраст, тъй като съдържа бензилов алкохол и може да предизвика токсични реакции и алергични реакции при тези деца.

- Ако Вашето дете има или някога е имало психично разстройство, говорете с Вашия лекар, който ще наблюдава детето Ви за признаци или симптоми на депресия (вижте точка 4).
- При прилагане на Pegasys, Вашето дете може да има забавен растеж и развитие (вижте точка 4).

Други лекарства и Pegasys

Не използвайте Pegasys, ако приемате телбивудин (вижте „Не използвайте Pegasys”), тъй като комбинацията от тези лекарства повишава риска от развитие на периферна невропатия (скованост, изтръпване и/или чувство на парене в ръцете и/или краката). Поради това, комбинацията на Pegasys с телбивудин е противопоказана. Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако се лекувате с телбивудин.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате лекарства за астма, защото може да се наложи да се промени дозата на лекарството за астма.

Пациенти, които имат също и HIV инфекция. Кажете на Вашия лекар, ако Ви се прилага лечение против HIV. Лактацидоза и влошаване на чернодробната функция са нежелани реакции, свързани с Високо активна антиретровирусна терапия (ВААРТ), лечение за HIV. Ако получавате ВААРТ, добавянето на Pegasys + рибавирин може да увеличи риска от лактацидоза или чернодробна недостатъчност. Вашият лекар ще Ви наблюдава за признаци и симптоми на тези състояния. Пациенти, получаващи зидовудин в комбинация с рибавирин и алфа интерферони, са изложени на повишен риск от развитие на анемия. Пациенти, получаващи азатиоприн в комбинация с рибавирин и пегинтерферон, са изложени на повишен риск от развитие на тежки кръвни нарушения. Моля, непременно прочетете и листовката за пациента на рибавирин.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

При проучвания при бременни животни интерфероните понякога са предизвиквали аборт.

Ефектът върху бременността при хора не е известен.

Когато Pegasys се прилага в комбинация с рибавирин, пациентите - и мъже, и жени, трябва да предприемат специални предпазни мерки при полов контакт дори и при най-малка вероятност от забременяване, тъй като рибавирин може да бъде много вреден за нероденото бебе:

- ако сте **жена** с детероден потенциал и приемате Pegasys в комбинация с рибавирин, трябва да си правите тестове за бременност и те да бъдат отрицателни преди лечението, всеки месец по време на лечението и 4 месеца след спиране на лечението. Трябва да използвате ефективни методи за предпазване от забременяване по време на лечението и в продължение на 4 месеца след това. Тези въпроси може да обсъдите с Вашия лекар.
- ако сте **мъж** и приемате Pegasys в комбинация с рибавирин, не трябва да имате полов контакт с бременна жена, освен ако не използвате презерватив. Това ще намали вероятността рибавирин да премине в организма на жената. Ако партньорката Ви не е бременна в момента, но е с детероден потенциал, тя трябва да се изследва за бременност всеки месец по време на лечението и в продължение на 7 месеца след спирането му. Вие или Вашата партньорка трябва да използвате ефективни методи за предпазване от забременяване по време на лечението и 7 месеца след това. Тези въпроси може да обсъдите с Вашия лекар.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди употребата на което и да е лекарство. Не е известно дали това лекарство се отделя в кърмата. Поради това, не трябва да кърмите бебето

си, ако се лекувате с Pegasys. При комбинирано лечение с рибавирин, обърнете внимание на съответната информация за лекарствените продукти, съдържащи рибавирин.

Шофиране и работа с машини

Не трябва да шофирате и да работите с машини, ако се чувствате сънливи, уморени или объркани, докато вземате Pegasys.

Pegasys съдържа бензилов алкохол

Да не се прилага при недоносени бебета, новородени или деца до 3 годишна възраст. Може да предизвика токсични реакции и алергични реакции при кърмачета и деца до 3-годишна възраст.

3. Как да използвате Pegasys

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозирание на Pegasys

Вашият лекар е определил точната доза Pegasys и ще Ви каже колко често да го прилагате. Ако е необходимо, дозата може да се промени по време на лечението. Не надхвърляйте препоръчителната доза.

Pegasys, приложен самостоятелно или в комбинация с рибавирин, обикновено се прилага в доза 180 микрограма веднъж седмично.

Продължителността на комбинираното лечение варира от 4 до 18 месеца в зависимост от вида на вируса, с който сте инфектирани, от отговора към лечението и от това дали сте се лекували преди. Моля, консултирайте се с Вашия лекар и спазвайте препоръчителната продължителност на лечение.

Обикновено инжекцията с Pegasys се прави преди лягане.

Употреба при деца (на възраст 5 години и повече) и юноши

Вашият лекар е определил точната доза на Pegasys за Вашето дете и ще Ви каже колко често да го използвате. Обичайната доза на Pegasys, приложен самостоятелно или в комбинация с рибавирин, се изчислява въз основа на ръста и теглото на Вашето дете. Ако е необходимо, дозата може да се промени по време на лечението. Препоръчва се при деца и юноши да се използват предварително напълнени спринцовки Pegasys, тъй като те дават възможност за коригиране на дозата. Не надхвърляйте препоръчителната доза.

Продължителността на комбинираното лечение при деца е от 6 до 12 месеца, в зависимост от вида на вируса, с който е инфектирано Вашето дете и отговора към прилаганата терапия. Моля проверете с Вашия лекар и следвайте препоръките за продължителност на лечението. Инжектирането на Pegasys обикновено е преди лягане.

Pegasys е предназначен да се прилага подкожно (под кожата). Това означава, че Pegasys се инжектира с къса игла в мастната тъкан под кожата на корема или бедрото. Ако сами си инжектирате това лекарство, ще Ви се обясни как да го правите. Подробни инструкции са дадени в края на тази листовка (вижте „Как да инжектирате Pegasys”).

Използвайте Pegasys точно както Ви е казал Вашият лекар и толкова време, колкото е предписал.

Ако имате чувството, че ефектът на Pegasys е твърде силен или твърде слаб, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт.

Комбинирано лечение с рибавирин при хроничен хепатит С

В случай на комбинирано лечение с Pegasys и рибавирин, моля, спазвайте схемата на прилагане, препоръчана от Вашия лекар.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Pegasys:

Свържете се с Вашия лекар или фармацевт колкото е възможно по-бързо.

Ако сте пропуснали да използвате Pegasys:

Ако се сетите, че сте пропуснали инжекцията си 1 или 2 дни след като е трябвало да се направи, трябва да си инжектирате препоръчителната доза колкото е възможно по-бързо.

Направете следващата инжекция на следващия редовно планиран ден.

Ако се сетите, че сте пропуснали инжекцията си 3 до 5 дни след като е трябвало да се направи, трябва да си инжектирате препоръчителната доза колкото е възможно по-бързо.

Правете следващите инжекции с интервал от 5 дни, докато се върнете към редовно планирания ден от седмицата.

Например: Редовната Ви седмична инжекция Pegasys е в понеделник. В петък Вие се сещате, че сте забравили да си направите инжекция в понеделник (4 дни закъснение).

Трябва да си инжектирате редовно планираната доза незабавно в петък и да направите следващата инжекция в сряда (5 дни след инжекцията в петък). Следващата Ви инжекция ще бъде в понеделник, 5 дни след инжекцията в сряда. Сега вече сте се върнали към редовно планирания Ви ден и трябва да продължите с инжекциите си всеки понеделник.

Ако се сетите, че сте пропуснали инжекцията си 6 дни след като е трябвало да се направи, трябва да изчакате и да си инжектирате дозата на следващия ден, Вашият редовно планиран ден.

Свържете се Вашия лекар или фармацевт, ако Ви трябва помощ, за да определите как да се справите с пропуснатата доза Pegasys.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои хора получават депресия, когато приемат Pegasys самостоятелно или в комбинирано лечение с рибавирин и понякога хората са имали мисли за самоубийство или агресивно поведение (понякога насочено към други хора, напр. мисли за заплашване на живота на другите). Някои пациенти наистина са извършили самоубийство. Непременно потърсете спешна помощ, ако забележите, че ставате потиснати или се появяват мисли за самоубийство, или имате промени в поведението. Може да помолите член от семейството или близък приятел да Ви помогне да следите внимателно за признаци на депресия или за промени в поведението Ви.

Растеж и развитие (при деца и юноши):

При лечение с с Pegasys в комбинация с рибавирин, продължаващо до 1 година, някои деца и юноши не растат или наддават на тегло, както се очаква. Някои от децата не достигат предвидения ръст в рамките на две години след завършване на лечението и това може да засегне окончателния им ръст в зряла възраст.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции: силна болка в гръдния кош; продължителна кашлица; неритмична сърдечна дейност; затруднение в дишането; объркване; депресия; силна болка в стомаха; кръв в изпражненията (или черни, смолисти на цвят изпражнения); силно кървене от носа; висока температура или студени тръпки, проблеми със зрението. Тези нежелани реакции може да се окажат сериозни и да се нуждаете от спешна медицинска помощ.

Много чести нежелани реакции при комбинирането на Pegasys с рибавирин (може да засегнат повече от 1 на 10 души) са:

Метаболитни нарушения: Загуба на апетит.

Психични разстройства и разстройства на нервната система: Депресивно настроение (унилоост, самосъжаление или отчаяние), тревожност, безсъние, главоболие, затруднение при концентриране и замаяност

Дихателни нарушения: Кашлица, задух

Нарушения на храносмилателната система: Диария, гадене, болка в корема

Нарушения на кожата: Косопад и кожни реакции (включително сърбеж, дерматит и суха кожа)

Нарушения на мускулите и костите: Болка в ставите и мускулите

Общи нарушения: Повишена температура, слабост, умора, треперене, студени тръпки, болка, дразнене на мястото на инжектиране и раздразнителност (лесна избухливост)

Чести нежелани реакции при комбинирано лечение на Pegasys и рибавирин (може да засегнат до 1 на 10 души) са:

Инфекции: Гъбични, вирусни и бактериални инфекции. Инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, гъбична инфекция на устата и херпес (вирусна инфекция, която възниква с периодична честота и засяга устните, устата)

Нарушения на кръвта: Намален брой тромбоцити (което засяга способността за кръвосъсирване), анемия (намален брой червени кръвни клетки) и подути лимфни жлези

Хормонални нарушения: Хипер- и хипофункция на щитовидна жлеза

Психични разстройства и разстройства на нервната система: Промени в настроението/емоциите, агресивност, нервност, намалено полово влечение, отслабване на паметта, припадък, мускулна слабост, мигрена, изтръпване, мравучкане, чувство на парене, треперене, нарушение на вкуса, кошмари, сънливост

Нарушения на очите: Замъглено зрение, очна болка, възпаление на очите и сухота в очите

Нарушения на ушите: Световъртеж, болка в ушите

Нарушения на сърцето и кръвоносните съдове: Ускорена сърдечна честота, сърцебиене, подуване на крайниците, зачервяване на кожата

Дихателни нарушения: Задух при физическо усилие, кървене от носа, възпаление на носа и гърлото, инфекция на носа и синусите (кухините в черепните и лицевите кости), хрема, болки в гърлото

Нарушения на храносмилателната система: Повръщане, храносмилателни разстройства, затруднено преглъщане, разязвяване в устата, кървене на венците, възпаление на езика и устата, образуване на газове (прекомерно количество на въздух или газове), сухота в устата и загуба на тегло

Нарушения на кожата: Обрив, засилено изпотяване, псориазис, уртикария, екзема, чувствителност към светлина, нощно изпотяване

Нарушения на мускулите и костите: Болка в гърба, възпаление на ставите, мускулна слабост, болка в костите, болка в шията, мускулна болка, мускулни спазми

Нарушения на възпроизводителната система: Импотентност (неспособност за задържане на ерекция)

Общи нарушения: Болка в гърдите, грипоподобно заболяване, неразположение (когато не се чувствате добре), летаргия, горещи вълни, жажда

Нечести нежелани реакции при комбинирано лечение на Pegasys и рибавирин (може да засегнат до 1 на 100 души) са:

Инфекции: Белодробна инфекция, кожни инфекции

Неоплазми – доброкачествени и злокачествени нарушения: Тумор в черния дроб

Нарушения на имунната система: Саркоидоза (възпалени тъканни области по тялото), възпаление на щитовидната жлеза

Хормонални нарушения: Диабет (високи стойности на захар в кръвта)

Метаболитни нарушения: Обезводняване

Психични разстройства и разстройства на нервната система: Мисли за самоубийство, халюцинации (тежки личностни разстройства и влошаване на нормалната социална активност), периферна невропатия (нарушение на нервите на крайниците)
Нарушения на очите: Кървоизлив в ретината (задния сегмент на окото)
Нарушения на ушите: Загуба на слуха
Нарушения на сърцето и кръвоносните съдове: Повишено кръвно налягане
Дихателни нарушения: Хрипове
Нарушения на храносмилателната система: Кървене от стомашно-чревния тракт
Чернодробни нарушения: Нарушена чернодробна функция

Редки нежелани реакции при комбинирано лечение на Pegasys и рибавирин (може да засегнат до 1 на 1 000 души) са:

Инфекции: Сърдечна инфекция, инфекция на външното ухо
Нарушения на кръвта: Силно понижаване на червените кръвни клетки, белите кръвни клетки и тромбоцитите
Нарушения на имунната система: Тежка алергична реакция, системен лупус еритематодес (заболяване, при което организъмът атакува собствените си клетки), ревматоиден артрит (автоимунно заболяване)
Хормонални нарушения: Диабетна кетоацидоза, усложнение при неконтролиран диабет
Психични разстройства и разстройства на нервната система: Самоубийство, психотични нарушения (тежки личностни разстройства и влошаване на нормалната социална активност), кома (тежка и продължителна загуба на съзнание), гърчове, лицева парализа (отслабване на лицевите мускули)
Нарушения на очите: Възпаление и оток на зрителния нерв, възпаление на ретината, язва на роговицата
Нарушения на сърцето и кръвоносните съдове: Инфаркт, сърдечна недостатъчност, сърдечна болка, учестен сърдечен ритъм, ритъмни нарушения или възпаление на обвивката на сърцето и сърдечния мускул, мозъчен кръвоизлив и възпаление на кръвоносните съдове
Дихателни нарушения: Интерстициална пневмония (белодробно възпаление, включително с фатален изход), кръвни съсиреци в белите дробове
Нарушения на храносмилателната система: Язва на стомаха, възпаление на панкреаса
Чернодробни нарушения: Чернодробна недостатъчност, възпаление на жлъчния канал, мастна чернодробна дегенерация
Нарушения на мускулите и костите: Възпаление на мускулите
Нарушения на бъбреците: Бъбречна недостатъчност
Наранявания или отравяния: Предозиране на веществото

Много редки нежелани реакции при комбинирано лечение на Pegasys и рибавирин (може да засегнат до 1 на 10 000 души) са:

Нарушения на кръвта: Апластична анемия (недостатъчно производство от костния мозък на червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити)
Нарушения на имунната система: Идиопатична (или тромботична) тромбоцитопенична пурпура (повишени кръвонасядания, кървене, намален брой на тромбоцитите, анемия и изразена слабост)
Нарушения на очите: Загуба на зрението
Нарушения на кожата: Токсична епидермална некролиза/синдром на Stevens-Johnson/еритема мултиформе (спектър от обриви с различна тежест, включително водещи до смърт, които може да протичат с образуване на мехури в устата, носа, очите и по други лигавици и обелване на засегнатия участък на кожата), ангиоедем (подуване на кожата и лигавиците)

Нежелани реакции с неизвестна честота:

Нарушения на кръвта: Чиста аплазия на червените кръвни клетки (тежка форма на анемия, при която образуването на червени кръвни клетки е намалено или спряло); тя може да доведе до симптоми като чувство на умора с липса на енергия

Нарушения на имунната система: Болест на Vogt-Koyanagi-Harada – рядко заболяване, характеризиращо се със загуба на зрението, слуха и пигментация на кожата; отхвърляне на чернодробна и бъбречна присадка

Психични разстройства и разстройства на нервната система: Мания (епизоди на силно изразено повишено настроение) и биполярни разстройства (епизоди на силно изразено повишено настроение, редуващи се с тъга и отчаяние), мисли за застрашаване живота на околните, инсулт

Нарушения на очите: Рядка форма на отлепване на ретината с течност в ретината

Нарушения на сърцето и кръвоносните съдове: Периферна исхемия (недостатъчно кръвоснабдяване на крайниците)

Нарушения на храносмилателната система: Исхемичен колит (недостатъчно кръвоснабдяване на червата)

Нарушения на мускулите и костите: Сериозно мускулно увреждане и болка

Когато Pegasys се прилага самостоятелно при пациенти с хепатит В или С, вероятността да възникнат някои от тези реакции е по-малка. Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхранявате Pegasys

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката на спринцовката или иглата е повредена, ако разтворът е мътен, в него плуват частици или ако лекарството има друг цвят освен безцветен до бледожълт.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Pegasys

- Активното вещество е пегинтерферон алфа-2а. Всяка предварително напълнена спринцовка с 0,5 ml разтвор съдържа 90 микрограма пегинтерферон алфа-2а.
- Другите съставки са: натриев хлорид, полисорбат 80, бензилов алкохол, натриев ацетат, оцетна киселина и вода за инжекции.

Как изглежда Pegasys и какво съдържа опаковката

Pegasys е инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (0,5 ml) с отделна инжекционна игла. Спринцовката е обозначена с деления, съответстващи на 90 микрограма (µg), 65 µg, 45 µg, 30 µg, 20 µg и 10 µg. Предлага се в опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена спринцовка.

Притежател на разрешението за употреба

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

Производител

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str.1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(Ara Renju Unit/вижте United Kingdom)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Как да инжектирате Pegasys

Следните инструкции обясняват как да използвате Pegasys предварително напълнени спринцовки, за да го инжектирате на себе си или на Вашето дете. Моля, прочетете инструкциите внимателно и ги спазвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или неговият/нейният помощник ще Ви обяснят как да си поставяте инжекциите.

Приготвяне

Измийте грижливо ръцете си, преди да започнете да използвате което и да е от нещата.

Преди да започнете, набавете необходимите неща:

Включени в опаковката:

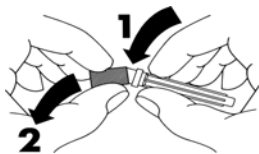
- предварително напълнена спринцовка Pegasys
- инжекционна игла

Невключени в опаковката:

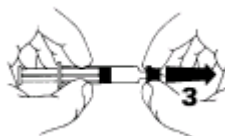
- почистващ тампон
- малка превръзка или стерилна марля
- залепваща превръзка
- контейнер за отпадъците

Приготвяне на спринцовката и иглата за инжектиране

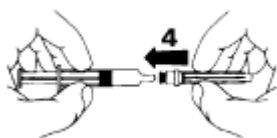
- Махнете защитната капачка, която покрива задната част на иглата (1-2).



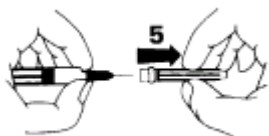
- Махнете гумената капачка от спринцовката (3). Не докосвайте върха на спринцовката.



- Закрепете здраво иглата на върха на спринцовката (4).



- Махнете предпазителя от иглата на спринцовката (5).



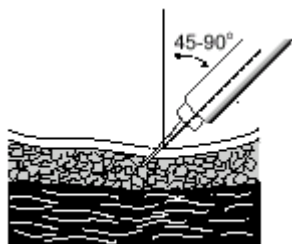
- За да отстраните въздушните мехурчета от спринцовката, дръжте спринцовката с иглата нагоре. Почукайте внимателно спринцовката, за да се придвижат мехурчетата към върха. Натиснете буталото бавно нагоре до правилната доза. Поставете отново предпазителя върху иглата и оставете спринцовката в хоризонтално положение, докато се пригответе да я използвате.
- Оставете разтворът да достигне стайна температура преди инжектирането или затоплете спринцовката между дланите си.
- Огледайте разтвора преди да го инжектирате: не го използвайте, ако цветът му е променен или има частици в него.

Вече сте готови да инжектирате дозата.

Инжектиране на разтвора

- Изберете мястото за инжектиране на корема или бедрото (с изключение на областта около пъпа или талията). Променяйте мястото на инжектиране всеки път.
- С почистващ тампон почистете и дезинфекцирайте кожата на мястото, където ще се постави инжекцията.
- Почакайте докато мястото изсъхне.
- Махнете предпазителя на иглата.
- С едната ръка защитете гънка на кожата. С другата си ръка хванете спринцовката, както бихте хванали молив.

- Вкарайте иглата изцяло в кожната гънка под ъгъл от 45° до 90° (6).



6

- Инжектирайте разтвора, като леко натискате буталото до края.
- Извадете иглата от кожата.
- Ако е необходимо, притиснете за няколко секунди мястото на инжектиране с малка превръзка или стерилна марля.

Не масажирате мястото на инжектиране. Ако има кръвене, покрийте със залепваща се превръзка.

Изхвърляне на материалите от инжекцията

Спринцовката, иглата и всички материали, използвани за инжектирането, са предназначени за еднократна употреба и трябва да се изхвърлят след инжектирането. Изхвърлете спринцовката и иглата по безопасен начин в затворен контейнер. Попитайте Вашия лекар, болницата или фармацевта за подходящ контейнер.

Листовка: информация за потребителя

Pegasys 135 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка Пегинтерферон алфа-2а (Peginterferon alfa-2a)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Pegasys и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Pegasys
3. Как да използвате Pegasys
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Pegasys
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Pegasys и за какво се използва

Pegasys съдържа активното вещество пегинтерферон алфа-2а, който е интерферон с продължително действие. Интерферонът е белтък, който променя отговора на имунната система на организма, като му помага да се пребори с инфекциите и тежките заболявания. Pegasys се използва за лечение на хроничен хепатит В или хроничен хепатит С при възрастни. Използва се също и за лечение на хроничен хепатит С при деца и юноши на възраст 5 години и по-големи, които не са лекувани преди. Както хроничен хепатит В, така и хроничен хепатит С, са вирусни инфекции на черния дроб.

Хроничен хепатит В: Обикновено Pegasys се прилага самостоятелно.

Хроничен хепатит С: За това лечение е най-добре Pegasys да се прилага в комбинация с рибавирин. Pegasys се прилага самостоятелно, само ако не можете да приемате рибавирин поради някаква причина.

Ако получавате комбинирано лечение с Pegasys и рибавирин, трябва да прочетете също и листовката за пациента на рибавирин.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Pegasys

Не използвайте Pegasys

- ако сте алергични към пегинтерферон алфа-2а, към някой интерферон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако някога сте имали сърдечен пристъп или сте били приети в болница заради силна болка в гърдите през последните шест месеца.
- ако имате т. нар. аутоимунен хепатит.
- ако имате напреднало чернодробно заболяване и черният Ви дроб не работи както трябва (напр. кожата Ви е пожълтяла).
- ако пациентът е дете под 3-годишна възраст.

- ако пациентът е дете, което е имало сериозни психични заболявания, като например тежка депресия или мисли за самоубийство.
- ако сте инфектирани едновременно с вируса на хепатит С и с човешкия имунодефицитен вирус, и черният Ви дроб не работи както трябва (напр. кожата Ви е пожълтяла).
- ако се лекувате с телбивудин, лекарство за хепатит В инфекция (вижте „Други лекарства и Pegasys“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Pegasys

- ако сте имали тежко нервно или психично разстройство.
- ако някога сте страдали от депресия или развиете симптоми, свързани с депресия (напр. чувство на тъга, потиснатост и др.) по време на лечение с Pegasys (вижте точка 4).
- ако планирате да забременеете, обсъдете това с Вашия лекар, преди да започнете да използвате Pegasys (вижте „Бременност, кърмене и фертилитет“).
- ако имате псориазис, той може да се влоши по време на лечение с Pegasys.
- ако имате друг проблем с черния дроб освен хепатит В или С.
- ако имате диабет или високо кръвно налягане, Вашият лекар може да Ви посъветва да се подложите на преглед при очен лекар.
- ако забележите промяна в зрението си.
- при прилагане на Pegasys, може временно да сте изложени на по-голям риск от развитие на инфекция. Попитайте Вашия лекар, ако мислите, че сте развили инфекция (напр. пневмония).
- ако развиете симптоми, свързани с простудно заболяване или друга инфекция на дихателните пътища (като кашлица, висока температура или някакво затруднение в дишането).
- ако получите някакви признаци на кървене или необичайно кръвонасядане, незабавно се консултирайте с Вашия лекар.
- ако развиете признаци на тежка алергична реакция (като затруднения в дишането, хрипове или уртикария) докато вземате това лекарство, незабавно потърсете лекарска помощ.
- ако Ви е казано, че имате VКН синдром или комбинация от оплаквания от скованост на врата, главоболие, загуба на цвят на кожата или косата, нарушения на очите (напр. замъглено зрение) и/или слухови аномалии (напр. шум в ушите).
- ако имате заболяване на щитовидната жлеза, което не се контролира добре с лекарства.
- ако някога сте имали анемия.
- ако имате трансплантиран орган (черен дроб или бъбрек) или имате планирана трансплантация в близко бъдеще.
- ако сте инфектирани едновременно с HIV и се лекувате с лекарствени продукти против HIV.
- ако сте прекъснали предишно лечение за хепатит С поради анемия или нисък брой кръвни клетки.

По време на лечението Вашият лекар ще назначава редовно кръвни изследвания, за да проверява за промени в белите кръвни клетки (клетките, които се борят с инфекцията), червените кръвни клетки (клетките, които пренасят кислород), тромбоцитите (съсирващите кръвта клетки), чернодробната функция или за промени в други лабораторни стойности.

Има съобщения за нарушения на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъбите, при пациенти, получаващи комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин. Освен това, сухотата в устата може да има увреждащ ефект върху зъбите и лигавицата на устата по време на продължително лечение с комбинацията от Pegasys и рибавирин. Вие трябва да миете зъбите си щателно два пъти дневно и да се подлагате на редовни стоматологични прегледи. При някои пациенти може да се наблюдава също и повръщане. Ако получите такава реакция, непременно изплакнете добре устата си след това.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца под 5-годишна възраст. То не е изпитвано в комбинация с рибавирин при тези деца. Pegasys не трябва да се дава на деца под 3-годишна възраст, тъй като съдържа бензилов алкохол и може да предизвика токсични реакции и алергични реакции при тези деца.

- Ако Вашето дете има или някога е имало психично разстройство, говорете с Вашия лекар, който ще наблюдава детето Ви за признаци или симптоми на депресия (вижте точка 4).
- При прилагане на Pegasys, Вашето дете може да има забавен растеж и развитие (вижте точка 4).

Други лекарства и Pegasys

Не използвайте Pegasys, ако приемате телбивудин (вижте „Не използвайте Pegasys”), тъй като комбинацията от тези лекарства повишава риска от развитие на периферна невропатия (скованост, изтръпване и/или чувство на парене в ръцете и/или краката). Поради това, комбинацията на Pegasys с телбивудин е противопоказана. Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако се лекувате с телбивудин.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате лекарства за астма, защото може да се наложи да се промени дозата на лекарството за астма.

Пациенти, които имат също и HIV инфекция. Кажете на Вашия лекар, ако Ви се прилага лечение против HIV. Лактацидоза и влошаване на чернодробната функция са нежелани реакции, свързани с Високо активна антиретровирусна терапия (ВААРТ), лечение за HIV. Ако получавате ВААРТ, добавянето на Pegasys + рибавирин може да увеличи риска от лактацидоза или чернодробна недостатъчност. Вашият лекар ще Ви наблюдава за признаци и симптоми на тези състояния. Пациенти, получаващи зидовудин в комбинация с рибавирин и алфа интерферони, са изложени на повишен риск от развитие на анемия. Пациенти, получаващи азатиоприн в комбинация с рибавирин и пегинтерферон, са изложени на повишен риск от развитие на тежки кръвни нарушения. Моля, непременно прочетете и листовката за пациента на рибавирин.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Когато Pegasys се прилага в комбинация с рибавирин, пациентите - и мъже, и жени, трябва да предприемат специални предпазни мерки при полов контакт дори и при най-малка вероятност от забременяване, тъй като рибавирин може да бъде много вреден за нероденото бебе:

- ако сте **жена** с детероден потенциал и приемате Pegasys в комбинация с рибавирин, трябва да си правите тестове за бременност и те да бъдат отрицателни преди лечението, всеки месец по време на лечението и 4 месеца след спиране на лечението. Трябва да използвате ефективни методи за предпазване от забременяване по време на лечението и в продължение на 4 месеца след това. Тези въпроси може да обсъдите с Вашия лекар.
- ако сте **мъж** и приемате Pegasys в комбинация с рибавирин, не трябва да имате полов контакт с бременна жена, освен ако не използвате презерватив. Това ще намали вероятността рибавирин да премине в организма на жената. Ако партньорката Ви не е бременна в момента, но е с детероден потенциал, тя трябва да се изследва за бременност всеки месец по време на лечението и в продължение на 7 месеца след спирането му. Вие или Вашата партньорка трябва да използвате ефективни методи за предпазване от забременяване по време на лечението и 7 месеца след това. Тези въпроси може да обсъдите с Вашия лекар.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди употребата на което и да е лекарство. Не е известно дали това лекарство се отделя в кърмата. Поради това, не трябва да кърмите бебето си, ако се лекувате с Pegasys. При комбинирано лечение с рибавирин, обърнете внимание на съответната информация за лекарствените продукти, съдържащи рибавирин.

Шофиране и работа с машини

Не трябва да шофирате и да работите с машини, ако се чувствате сънливи, уморени или объркани, докато вземате Pegasys.

Pegasys съдържа бензилов алкохол

Да не се прилага при недоносени бебета, новородени или деца под 3 годишна възраст. Може да предизвика токсични реакции и алергични реакции при кърмачета и деца до 3-годишна възраст.

3. Как да използвате Pegasys

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозирание на Pegasys

Вашият лекар е определил точната доза Pegasys и ще Ви каже колко често да го прилагате. Ако е необходимо, дозата може да се промени по време на лечението. Не надхвърляйте препоръчителната доза.

Pegasys, приложен самостоятелно или в комбинация с рибавирин, обикновено се прилага в доза 180 микрограма веднъж седмично.

Продължителността на комбинираното лечение варира от 4 до 18 месеца в зависимост от вида на вируса, с който сте инфектирани, от отговора към лечението и от това дали сте се лекували преди. Моля, консултирайте се с Вашия лекар и спазвайте препоръчителната продължителност на лечение.

Обикновено инжекцията с Pegasys се прави преди лягане.

Употреба при деца (на възраст 5 години и повече) и юноши

Вашият лекар е определил точната доза на Pegasys за Вашето дете и ще Ви каже колко често да го използвате. Обичайната доза на Pegasys, приложен самостоятелно или в комбинация с рибавирин, се изчислява въз основа на ръста и теглото на Вашето дете. Ако е необходимо, дозата може да се промени по време на лечението. Препоръчва се при деца и юноши да се използват предварително напълнени спринцовки Pegasys, тъй като те дават възможност за коригиране на дозата. Не надхвърляйте препоръчителната доза.

Продължителността на комбинираното лечение при деца е от 6 до 12 месеца, в зависимост от вида на вируса, с който е инфектирано Вашето дете и отговора към прилаганата терапия. Моля проверете с Вашия лекар и следвайте препоръките за продължителност на лечението. Инжектирането на Pegasys обикновено е преди лягане.

Pegasys е предназначен да се прилага подкожно (под кожата). Това означава, че Pegasys се инжектира с къса игла в мастната тъкан под кожата на корема или бедрото. Ако сами си инжектирате това лекарство, ще Ви се обясни как да го правите. Подробни инструкции са дадени в края на тази листовка (вижте „Как да инжектирате Pegasys”).

Използвайте Pegasys точно както Ви е казал Вашият лекар и толкова време, колкото е предписал.

Ако имате чувството, че ефектът на Pegasys е твърде силен или твърде слаб, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт.

Комбинирано лечение с рибавирин при хроничен хепатит С

В случай на комбинирано лечение с Pegasys и рибавирин, моля, спазвайте схемата на прилагане, препоръчана от Вашия лекар.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Pegasys

Свържете се с Вашия лекар или фармацевт колкото е възможно по-бързо.

Ако сте пропуснали да използвате Pegasys

Ако се сетите, че сте пропуснали инжекцията си 1 или 2 дни след като е трябвало да се направи, трябва да си инжектирате препоръчителната доза колкото е възможно по-бързо. Направете следващата инжекция на следващия редовно планиран ден.

Ако се сетите, че сте пропуснали инжекцията си 3 до 5 дни след като е трябвало да се направи, трябва да си инжектирате препоръчителната доза колкото е възможно по-бързо.

Правете следващите инжекции с интервал от 5 дни, докато се върнете към редовно планирания ден от седмицата.

Например: Редовната Ви седмична инжекция Pegasys е в понеделник. В петък Вие се сещате, че сте забравили да си направите инжекция в понеделник (4 дни закъснение). Трябва да си инжектирате редовно планираната доза незабавно в петък и да направите следващата инжекция в сряда (5 дни след инжекцията в петък). Следващата Ви инжекция ще бъде в понеделник, 5 дни след инжекцията в сряда. Сега вече сте се върнали към редовно планирания Ви ден и трябва да продължите с инжекциите си всеки понеделник.

Ако се сетите, че сте пропуснали инжекцията си 6 дни след като е трябвало да се направи, трябва да изчакате и да си инжектирате дозата на следващия ден, Вашият редовно планиран ден.

Свържете се Вашия лекар или фармацевт, ако Ви трябва помощ, за да определите как да се справите с пропуснатата доза Pegasys.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои хора получават депресия, когато приемат Pegasys самостоятелно или в комбинирано лечение с рибавирин и понякога хората са имали мисли за самоубийство или агресивно поведение (появяват се мисли за заплашване на живота на другите). Някои пациенти наистина са извършили самоубийство. Непременно потърсете спешна помощ, ако забележите, че ставате потиснати или се появяват мисли за самоубийство, или имате промени в поведението. Може да помолите член от семейството или близък приятел да Ви помогне да следите внимателно за признаци на депресия или за промени в поведението Ви.

Растеж и развитие (при деца и юноши):

При лечение с Pegasys в комбинация с рибавирин, продължаващо до 1 година, някои деца и юноши не растат или наддават на тегло, както се очаква. Някои от децата не достигат предвидения ръст в рамките на две години след завършване на лечението и това може да засегне окончателния им ръст в зряла възраст.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции: силна болка в гръдния кош; продължителна кашлица; неритмична сърдечна дейност; затруднение в дишането; объркване; депресия; силна болка в стомаха; кръв в изпражненията (или черни, смолисти на цвят изпражнения); силно кървене от носа; висока температура или студени тръпки, проблеми със зрението. Тези нежелани реакции може да се окажат сериозни и да се нуждаете от спешна медицинска помощ.

Много чести нежелани реакции при комбинирането на Pegasys с рибавирин (може да засегнат повече от 1 на 10 души) са:

Метаболитни нарушения: Загуба на апетит

Психични разстройства и разстройства на нервната система: Депресивно настроение (унилоост, самосъжаление или отчаяние), тревожност, безсъние, главоболие, затруднение при концентриране и замаяност

Дихателни нарушения: Кашлица, задух

Нарушения на храносмилателната система: Диария, гадене, болка в корема

Нарушения на кожата: Косопад и кожни реакции (включително сърбеж, дерматит и суха кожа)

Нарушения на мускулите и костите: Болка в ставите и мускулите

Общи нарушения: Повишена температура, слабост, умора, треперене, студени тръпки, болка, дразнене на мястото на инжектиране и раздразнителност (лесна избухливост)

Чести нежелани реакции при комбинирано лечение на Pegasys и рибавирин:(може да засегнат до 1 на 10 души) са:

Инфекции: Гъбични, вирусни и бактериални инфекции. Инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, гъбична инфекция на устата и херпес (вирусна инфекция, която възниква с периодична честота и засяга устните, устата)

Нарушения на кръвта: Намален брой тромбоцити (което засяга способността за кръвосъсирване), анемия (намален брой червени кръвни клетки) и подути лимфни жлези

Хормонални нарушения: Хипер- и хипофункция на щитовидна жлеза

Психични разстройства и разстройства на нервната система: Промени в настроението/емоциите, агресивност, нервност, намалено полово влечение, отслабване на паметта, припадък, мускулна слабост, мигрена, изтръпване, мравучкане, чувство на парене, треперене, нарушение на вкуса, кошмари, сънливост

Нарушения на очите: Замъглено зрение, очна болка, възпаление на очите и сухота в очите

Нарушения на ушите: Световъртеж, болка в ушите

Нарушения на сърцето и кръвоносните съдове: Ускорена сърдечна честота, сърцебиене, подуване на крайниците, зачервяване на кожата

Дихателни нарушения: Задух при физическо усилие, кървене от носа, възпаление на носа и гърлото, инфекция на носа и синусите (кухините в черепните и лицевите кости), хрема, болки в гърлото

Нарушения на храносмилателната система: Повръщане, храносмилателни разстройства, затруднено преглъщане, разязвяване в устата, кървене на венците, възпаление на езика и устата, образуване на газове (прекомерно количество на въздух или газове), сухота в устата и загуба на тегло

Нарушения на кожата: Обрив, засилено изпотяване, псориазис, уртикария, екзема, чувствителност към светлина, нощно изпотяване

Нарушения на мускулите и костите: Болка в гърба, възпаление на ставите, мускулна слабост, болка в костите, болка в шията, мускулна болка, мускулни спазми

Нарушения на възпроизводителната система: Импотентност (неспособност за задържане на ерекция)

Общи нарушения: Болка в гърдите, грипоподобно заболяване, неразположение (когато не се чувствате добре), летаргия, горещи вълни, жажда

Нечести нежелани реакции при комбинирано лечение на Pegasys и рибавирин.(може да засегнат до 1 на 100 души) са:

Инфекции: Белодробна инфекция, кожни инфекции

Неоплазми – доброкачествени и злокачествени нарушения: Гумор в черния дроб

Нарушения на имунната система: Саркоидоза (възпалени тъканни области по тялото), възпаление на щитовидната жлеза

Хормонални нарушения: Диабет (високи стойности на захар в кръвта)

Метаболитни нарушения: Обезводняване

Психични разстройства и разстройства на нервната система: Мисли за самоубийство, халюцинации (тежки личностни разстройства и влошаване на нормалната социална активност), периферна невропатия (нарушение на нервите на крайниците)

Нарушения на очите: Кръвоизлив в ретината (задния сегмент на окото)

Нарушения на ушите: Загуба на слуха
Нарушения на сърцето и кръвоносните съдове: Повишено кръвно налягане
Дихателни нарушения: Хрипове
Нарушения на храносмилателната система: Кървене от стомашно-чревния тракт
Чернодробни нарушения: Нарушена чернодробна функция

Редки нежелани реакции при комбинирано лечение на Pegasys и рибавирин:(може да засегнат до 1 на 1 000 души) са:

Инфекции: Сърдечна инфекция, инфекция на външното ухо
Нарушения на кръвта: Силно понижаване на червените кръвни клетки, белите кръвни клетки и тромбоцитите
Нарушения на имунната система: Тежка алергична реакция, системен лупус еритематодес (заболяване, при което организъмът атакува собствените си клетки), ревматоиден артрит (автоимунно заболяване)
Хормонални нарушения: Диабетна кетоацидоза, усложнение при неконтролиран диабет
Психични разстройства и разстройства на нервната система: Самоубийство, психотични нарушения (тежки личностни разстройства и влошаване на нормалната социална активност), кома (тежка и продължителна загуба на съзнание), гърчове, лицева парализа (отслабване на лицевите мускули)
Нарушения на очите: Възпаление и оток на зрителния нерв, възпаление на ретината, язва на роговицата
Нарушения на сърцето и кръвоносните съдове: Инфаркт, сърдечна недостатъчност, сърдечна болка, учестен сърдечен ритъм, ритъмни нарушения или възпаление на обвивката на сърцето и сърдечния мускул, мозъчен кръвоизлив и възпаление на кръвоносните съдове
Дихателни нарушения: Интерстициална пневмония (белодробно възпаление, включително с фатален изход), кръвни съсиреци в белите дробове
Нарушения на храносмилателната система: Язва на стомаха, възпаление на панкреаса
Чернодробни нарушения: Чернодробна недостатъчност, възпаление на жлъчния канал, мастна чернодробна дегенерация
Нарушения на мускулите и костите: Възпаление на мускулите
Нарушения на бъбреците: Бъбречна недостатъчност
Наранявания или отравяния: Предозиране на веществото

Много редки нежелани реакции при комбинирано лечение на Pegasys и рибавирин:(може да засегнат до 1 на 10 000 души) са:

Нарушения на кръвта: Апластична анемия (недостатъчно производство от костния мозък на червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити)
Нарушения на имунната система: Идиопатична (или тромботична) тромбоцитопенична пурпура (повишени кръвонасядания, кървене, намален брой на тромбоцитите, анемия и изразена слабост)
Нарушения на очите: Загуба на зрението
Нарушения на кожата: Токсична епидермална некролиза/синдром на Stevens-Johnson/еритема мултиформе (спектър от обриви с различна тежест, включително водещи до смърт, които може да протичат с образуване на мехури в устата, носа, очите и по други лигавици и обелване на засегнатия участък на кожата), ангиоедем (подуване на кожата и лигавицата)

Нежелани реакции с неизвестна честота:

Нарушения на кръвта: Чиста аплазия на червените кръвни клетки (тежка форма на анемия, при която образуването на червени кръвни клетки е намалено или спряло); тя може да доведе до симптоми като чувство на умора с липса на енергия
Нарушения на имунната система: Болест на Vogt-Koyanagi-Harada – рядко заболяване, характеризиращо се със загуба на зрението, слуха и пигментация на кожата; отхвърляне на чернодробна и бъбречна присадка

Психични разстройства и разстройства на нервната система: Мания (епизоди на силно изразено повишено настроение) и биполярни разстройства (епизоди на силно изразено повишено настроение, редуващи се с тъга и отчаяние), мисли за застрашаване живота на околните, инсулт
Нарушения на очите: Рядка форма на отлепване на ретината с течност в ретината
Нарушения на сърцето и кръвоносните съдове: Периферна исхемия (недостатъчно кръвоснабдяване на крайниците)
Нарушения на храносмилателната система: Исхемичен колит (недостатъчно кръвоснабдяване на червата)
Нарушения на мускулите и костите: Сериозно мускулно увреждане и болка

Когато Pegasys се прилага самостоятелно при пациенти с хепатит В или С, вероятността да възникнат някои от тези реакции е по-малка. Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхранявате Pegasys

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката на спринцовката или иглата е повредена, ако разтворът е мътен, в него плуват частици или ако лекарството има друг цвят освен безцветен до бледожълт.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Pegasys

- Активното вещество е пегинтерферон алфа-2а. Всяка предварително напълнена спринцовка с 0,5 ml разтвор съдържа 135 микрограма пегинтерферон алфа-2а.
- Другите съставки са: натриев хлорид, полисорбат 80, бензилов алкохол, натриев ацетат, оцетна киселина и вода за инжекции.

Как изглежда Pegasys и какво съдържа опаковката

Pegasys е инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (0,5 ml) с отделна инжекционна игла. Спринцовката е обозначена с деления, съответстващи на 135 микрограма (µg), 90 µg и 45 µg. Предлага в опаковки, съдържащи 1, 4 или 12 предварително напълнени спринцовки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

Производител

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str.1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(Ara Renju Unit/Вижте United Kingdom)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7 039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Как да инжектирате Pegasys

Следните инструкции обясняват как да използвате Pegasys предварително напълнени спринцовки, за да го инжектирате на себе си или на Вашето дете. Моля, прочетете инструкциите внимателно и ги спазвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или неговият/нейният помощник ще Ви обяснят как да си поставяте инжекциите.

Приготвяне

Измийте грижливо ръцете си, преди да започнете да използвате което и да е от нещата.

Преди да започнете, набавете необходимите неща:

Включени в опаковката:

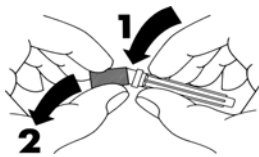
- предварително напълнена спринцовка Pegasys
- инжекционна игла

Невключени в опаковката:

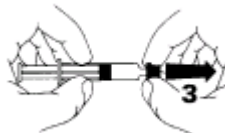
- почистващ тампон
- малка превръзка или стерилна марля
- залепваща превръзка
- контейнер за отпадъците

Приготвяне на спринцовката и иглата за инжектиране

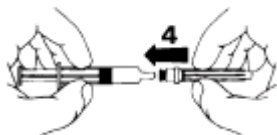
- Махнете защитната капачка, която покрива задната част на иглата (1-2).



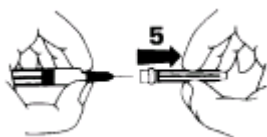
- Махнете гумената капачка от спринцовката (3). Не докосвайте върха на спринцовката.



- Закрепете здраво иглата на върха на спринцовката (4).



- Махнете предпазителя от иглата на спринцовката (5).



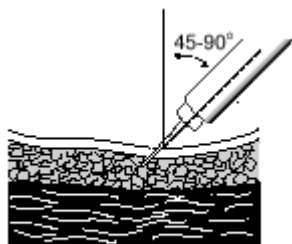
- За да отстраните въздушните мехурчета от спринцовката, дръжте спринцовката с иглата нагоре. Почукайте внимателно спринцовката, за да се придвижат мехурчетата към върха. Натиснете буталото бавно нагоре до правилната доза. Поставете отново предпазителя върху иглата и оставете спринцовката в хоризонтално положение, докато се пригответе да я използвате.
- Оставете разтворът да достигне стайна температура преди инжектирането или затоплете спринцовката между дланите си.
- Огледайте разтвора преди да го инжектирате: не го използвайте, ако цветът му е променен или има частици в него.

Вече сте готови да инжектирате дозата.

Инжектиране на разтвора

- Изберете мястото за инжектиране на корема или бедрото (с изключение на областта около пъпа или талията). Променяйте мястото на инжектиране всеки път.
- С почистващ тампон почистете и дезинфекцирайте кожата на мястото, където ще се постави инжекцията.
- Почакайте докато мястото изсъхне.
- Махнете предпазителя на иглата.
- С едната ръка защитете гънка на кожата. С другата си ръка хванете спринцовката, както бихте хванали молив.

- Вкарайте иглата изцяло в кожната гънка под ъгъл от 45° до 90° (6).



6

- Инжектирайте разтвора, като леко натискате буталото до края.
- Извадете иглата от кожата.
- Ако е необходимо, притиснете за няколко секунди мястото на инжектиране с малка превръзка или стерилна марля.

Не масажирате мястото на инжектиране. Ако има кървене, покрийте със залепваща се превръзка.

Изхвърляне на материалите от инжекцията

Спринцовката, иглата и всички материали, използвани за инжектирането, са предназначени за еднократна употреба и трябва да се изхвърлят след инжектирането. Изхвърлете спринцовката и иглата по безопасен начин в затворен контейнер. Попитайте Вашия лекар, болницата или фармацевта за подходящ контейнер.

Листовка: информация за потребителя

Pegasys 180 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка Пегинтерферон алфа-2а (Peginterferon alfa-2a)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Pegasys и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Pegasys
3. Как да използвате Pegasys
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Pegasys
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Pegasys и за какво се използва

Pegasys съдържа активното вещество пегинтерферон алфа-2а, който е интерферон с продължително действие. Интерферонът е белтък, който променя отговора на имунната система на организма, като му помага да се пребори с инфекциите и тежките заболявания. Pegasys се използва за лечение на хроничен хепатит В или хроничен хепатит С при възрастни. Използва се също и за лечение на хроничен хепатит С при деца и юноши на възраст 5 години и по-големи, които не са лекувани преди. Както хроничен хепатит В, така и хроничен хепатит С, са вирусни инфекции на черния дроб.

Хроничен хепатит В: Обикновено Pegasys се прилага самостоятелно.

Хроничен хепатит С: За това лечение е най-добре Pegasys да се прилага в комбинация с рибавирин. Pegasys се прилага самостоятелно, само ако не можете да приемате рибавирин поради някаква причина.

Ако получавате комбинирано лечение с Pegasys и рибавирин, трябва да прочетете също и листовката за пациента на рибавирин.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Pegasys

Не използвайте Pegasys

- ако сте алергични към пегинтерферон алфа-2а, към някой интерферон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако някога сте имали сърдечен пристъп или сте били приети в болница заради силна болка в гърдите през последните шест месеца.
- ако имате т. нар. аутоимунен хепатит.
- ако имате напреднало чернодробно заболяване и черният Ви дроб не работи както трябва (напр. кожата Ви е пожълтяла).
- ако пациентът е дете под 3-годишна възраст.

- ако пациентът е дете, което е имало сериозни психични заболявания, като например тежка депресия или мисли за самоубийство.
- ако сте инфектирани едновременно с вируса на хепатит С и с човешкия имунодефицитен вирус, и черният Ви дроб не работи както трябва (напр. кожата Ви е пожълтяла).
- ако се лекувате с телбивудин, лекарство за хепатит В инфекция (вижте „Други лекарства и Pegasys“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Pegasys

- ако сте имали тежко нервно или психично разстройство.
- ако някога сте страдали от депресия или развиете симптоми, свързани с депресия (напр. чувство на тъга, потиснатост и др.) по време на лечение с Pegasys (вижте точка 4).
- ако планирате да забременеете, обсъдете това с Вашия лекар, преди да започнете да използвате Pegasys (вижте „Бременност, кърмене и фертилитет“).
- ако имате псориазис, той може да се влоши по време на лечение с Pegasys.
- ако имате друг проблем с черния дроб освен хепатит В или С.
- ако имате диабет или високо кръвно налягане, Вашият лекар може да Ви посъветва да се подложите на преглед при очен лекар.
- ако забележите промяна в зрението си.
- при прилагане на Pegasys, може временно да сте изложени на по-голям риск от развитие на инфекция. Попитайте Вашия лекар, ако мислите, че сте развили инфекция (напр. пневмония).
- ако развиете симптоми, свързани с простудно заболяване или друга инфекция на дихателните пътища (като кашлица, висока температура или някакво затруднение в дишането).
- ако получите някакви признаци на кървене или необичайно кръвонасядане, незабавно се консултирайте с Вашия лекар.
- ако развиете признаци на тежка алергична реакция (като затруднения в дишането, хрипове или уртикария) докато вземате това лекарство, незабавно потърсете лекарска помощ.
- ако Ви е казано, че имате VKH синдром или комбинация от оплаквания от скованост на врата, главоболие, загуба на цвят на кожата или косата, нарушения на очите (напр. замъглено зрение) и/или слухови аномалии (напр. шум в ушите).
- ако имате заболяване на щитовидната жлеза, което не се контролира добре с лекарства.
- ако някога сте имали анемия.
- ако имате трансплантиран орган (черен дроб или бъбрек) или имате планирана трансплантация в близко бъдеще.
- ако сте инфектирани едновременно с HIV и се лекувате с лекарствени продукти против HIV.
- ако сте прекъснали предишно лечение за хепатит С поради анемия или нисък брой кръвни клетки.

По време на лечението Вашият лекар ще назначава редовно кръвни изследвания, за да проверява за промени в белите кръвни клетки (клетките, които се борят с инфекцията), червените кръвни клетки (клетките, които пренасят кислород), тромбоцитите (съсирващите кръвта клетки), чернодробната функция или за промени в други лабораторни стойности.

Има съобщения за нарушения на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъбите, при пациенти, получаващи комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин. Освен това, сухотата в устата може да има увреждащ ефект върху зъбите и лигавицата на устата по време на продължително лечение с комбинацията от Pegasys и рибавирин. Вие трябва да миете зъбите си щателно два пъти дневно и да се подлагате на редовни стоматологични прегледи. При някои пациенти може да се наблюдава също и повръщане. Ако получите такава реакция, непременно изплакнете добре устата си след това.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца под 5-годишна възраст. То не е изпитвано в комбинация с рибавирин при тези деца. Pegasys не трябва да се дава на деца под 3-годишна възраст, тъй като съдържа бензилов алкохол и може да предизвика токсични реакции и алергични реакции при тези деца.

- Ако Вашето дете има или някога е имало психично разстройство, говорете с Вашия лекар, който ще наблюдава детето Ви за признаци или симптоми на депресия (вижте точка 4).
- При прилагане на Pegasys, Вашето дете може да има забавен растеж и развитие (вижте точка 4).

Други лекарства и Pegasys

Не използвайте Pegasys, ако приемате телбивудин (вижте „Не използвайте Pegasys”), тъй като комбинацията от тези лекарства повишава риска от развитие на периферна невропатия (скованост, изтръпване и/или чувство на парене в ръцете и/или краката). Поради това, комбинацията на Pegasys с телбивудин е противопоказана. Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако се лекувате с телбивудин.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате лекарства за астма, защото може да се наложи да се промени дозата на лекарството за астма.

Пациенти, които имат също и HIV инфекция. Кажете на Вашия лекар, ако Ви се прилага лечение против HIV. Лактацидоза и влошаване на чернодробната функция са нежелани реакции, свързани с Високо активна антиретровирусна терапия (ВААРТ), лечение за HIV. Ако получавате ВААРТ, добавянето на Pegasys + рибавирин може да увеличи риска от лактацидоза или чернодробна недостатъчност. Вашият лекар ще Ви наблюдава за признаци и симптоми на тези състояния. Пациенти, получаващи зидовудин в комбинация с рибавирин и алфа интерферони, са изложени на повишен риск от развитие на анемия. Пациенти, получаващи азатиоприн в комбинация с рибавирин и пегинтерферон, са изложени на повишен риск от развитие на тежки кръвни нарушения. Моля, непременно прочетете и листовката за пациента на рибавирин.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Когато Pegasys се прилага в комбинация с рибавирин, пациентите - и мъже, и жени, трябва да предприемат специални предпазни мерки при полов контакт дори и при най-малка вероятност от забременяване, тъй като рибавирин може да бъде много вреден за нероденото бебе:

- ако сте **жена** с детероден потенциал и приемате Pegasys в комбинация с рибавирин, трябва да си правите тестове за бременност и те да бъдат отрицателни преди лечението, всеки месец по време на лечението и 4 месеца след спиране на лечението. Трябва да използвате ефективни методи за предпазване от забременяване по време на лечението и в продължение на 4 месеца след това. Тези въпроси може да обсъдите с Вашия лекар.
- ако сте **мъж** и приемате Pegasys в комбинация с рибавирин, не трябва да имате полов контакт с бременна жена, освен ако не използвате презерватив. Това ще намали вероятността рибавирин да премине в организма на жената. Ако партньорката Ви не е бременна в момента, но е с детероден потенциал, тя трябва да се изследва за бременност всеки месец по време на лечението и в продължение на 7 месеца след спирането му. Вие или Вашата партньорка трябва да използвате ефективни методи за предпазване от забременяване по време на лечението и 7 месеца след това. Тези въпроси може да обсъдите с Вашия лекар.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди употребата на което и да е лекарство. Не е известно дали това лекарство се отделя в кърмата. Поради това, не трябва да кърмите бебето си, ако се лекувате с Pegasys. При комбинирано лечение с рибавирин, обърнете внимание на съответната информация за лекарствените продукти, съдържащи рибавирин.

Шофиране и работа с машини

Не трябва да шофирате и да работите с машини, ако се чувствате сънливи, уморени или объркани, докато вземате Pegasys.

Pegasys съдържа бензилов алкохол

Да не се прилага при недоносени бебета, новородени или деца под 3 годишна възраст. Може да предизвика токсични реакции и алергични реакции при кърмачета и деца до 3-годишна възраст.

3. Как да използвате Pegasys

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозирание на Pegasys

Вашият лекар е определил точната доза Pegasys и ще Ви каже колко често да го прилагате. Ако е необходимо, дозата може да се промени по време на лечението. Не надхвърляйте препоръчителната доза.

Pegasys, приложен самостоятелно или в комбинация с рибавирин, обикновено се прилага в доза 180 микрограма веднъж седмично.

Продължителността на комбинираното лечение варира от 4 до 18 месеца в зависимост от вида на вируса, с който сте инфектирани, от отговора към лечението и от това дали сте се лекували преди. Моля, консултирайте се с Вашия лекар и спазвайте препоръчителната продължителност на лечение.

Обикновено инжекцията с Pegasys се прави преди лягане.

Употреба при деца (на възраст 5 години и повече) и юноши

Вашият лекар е определил точната доза на Pegasys за Вашето дете и ще Ви каже колко често да го използвате. Обичайната доза на Pegasys, приложен самостоятелно или в комбинация с рибавирин, се изчислява въз основа на ръста и теглото на Вашето дете. Ако е необходимо, дозата може да се промени по време на лечението. Препоръчва се при деца и юноши да се използват предварително напълнени спринцовки Pegasys, тъй като те дават възможност за коригиране на дозата. Не надхвърляйте препоръчителната доза.

Продължителността на комбинираното лечение при деца е от 6 до 12 месеца, в зависимост от вида на вируса, с който е инфектирано Вашето дете и отговора към прилаганата терапия. Моля проверете с Вашия лекар и следвайте препоръките за продължителност на лечението. Инжектирането на Pegasys обикновено е преди лягане.

Pegasys е предназначен да се прилага подкожно (под кожата). Това означава, че Pegasys се инжектира с къса игла в мастната тъкан под кожата на корема или бедрото. Ако сами си инжектирате това лекарство, ще Ви се обясни как да го правите. Подробни инструкции са дадени в края на тази листовка (вижте „Как да инжектирате Pegasys”).

Използвайте Pegasys точно както Ви е казал Вашият лекар и толкова време, колкото е предписал.

Ако имате чувството, че ефектът на Pegasys е твърде силен или твърде слаб, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт.

Комбинирано лечение с рибавирин при хроничен хепатит С

В случай на комбинирано лечение с Pegasys и рибавирин, моля, спазвайте схемата на прилагане, препоръчана от Вашия лекар.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Pegasys

Свържете се с Вашия лекар или фармацевт колкото е възможно по-бързо.

Ако сте пропуснали да използвате Pegasys

Ако се сетите, че сте пропуснали инжекцията си 1 или 2 дни след като е трябвало да се направи, трябва да си инжектирате препоръчителната доза колкото е възможно по-бързо. Направете следващата инжекция на следващия редовно планиран ден.

Ако се сетите, че сте пропуснали инжекцията си 3 до 5 дни след като е трябвало да се направи, трябва да си инжектирате препоръчителната доза колкото е възможно по-бързо.

Правете следващите инжекции с интервал от 5 дни, докато се върнете към редовно планирания ден от седмицата.

Например: Редовната Ви седмична инжекция Pegasys е в понеделник. В петък Вие се сещате, че сте забравили да си направите инжекция в понеделник (4 дни закъснение). Трябва да си инжектирате редовно планираната доза незабавно в петък и да направите следващата инжекция в сряда (5 дни след инжекцията в петък). Следващата Ви инжекция ще бъде в понеделник, 5 дни след инжекцията в сряда. Сега вече сте се върнали към редовно планирания Ви ден и трябва да продължите с инжекциите си всеки понеделник.

Ако се сетите, че сте пропуснали инжекцията си 6 дни след като е трябвало да се направи, трябва да изчакате и да си инжектирате дозата на следващия ден, Вашият редовно планиран ден.

Свържете се Вашия лекар или фармацевт, ако Ви трябва помощ, за да определите как да се справите с пропуснатата доза Pegasys.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои хора получават депресия, когато приемат Pegasys самостоятелно или в комбинирано лечение с рибавирин и понякога хората са имали мисли за самоубийство или агресивно поведение (появяване на насочено към други хора, напр. мисли за заплашване на живота на другите). Някои пациенти наистина са извършили самоубийство. Непременно потърсете спешна помощ, ако забележите, че ставате потиснати или се появяват мисли за самоубийство, или имате промени в поведението. Може да помолите член от семейството или близък приятел да Ви помогне да следите внимателно за признаци на депресия или за промени в поведението Ви.

Растеж и развитие (при деца и юноши):

При лечение с Pegasys в комбинация с рибавирин, продължаващо до 1 година, някои деца и юноши не растат или наддават на тегло, както се очаква. Някои от децата не достигат предвидения ръст в рамките на две години след завършване на лечението и това може да засегне окончателния им ръст в зряла възраст.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции: силна болка в гръдния кош; продължителна кашлица; неритмична сърдечна дейност; затруднение в дишането; объркване; депресия; силна болка в стомаха; кръв в изпражненията (или черни, смолисти на цвят изпражнения); силно кървене от носа; висока температура или студени тръпки, проблеми със зрението. Тези нежелани реакции може да се окажат сериозни и да се нуждаете от спешна медицинска помощ.

Много чести нежелани реакции при комбинирането на Pegasys с рибавирин (може да засегнат повече от 1 на 10 души) са:

Метаболитни нарушения: Загуба на апетит

Психични разстройства и разстройства на нервната система: Депресивно настроение (унилоост, самосъжаление или отчаяние), тревожност, безсъние, главоболие, затруднение при концентриране и замаяност

Дихателни нарушения: Кашлица, задух

Нарушения на храносмилателната система: Диария, гадене, болка в корема

Нарушения на кожата: Косопад и кожни реакции (включително сърбеж, дерматит и суха кожа)

Нарушения на мускулите и костите: Болка в ставите и мускулите

Общи нарушения: Повишена температура, слабост, умора, треперене, студени тръпки, болка, дразнене на мястото на инжектиране и раздразнителност (лесна избухливост)

Чести нежелани реакции при комбинирано лечение на Pegasys и рибавирин:(може да засегнат до 1 на 10 души) са:

Инфекции: Гъбични, вирусни и бактериални инфекции. Инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, гъбична инфекция на устата и херпес (вирусна инфекция, която възниква с периодична честота и засяга устните, устата)

Нарушения на кръвта: Намален брой тромбоцити (което засяга способността за кръвосъсирване), анемия (намален брой червени кръвни клетки) и подути лимфни жлези

Хормонални нарушения: Хипер- и хипофункция на щитовидна жлеза

Психични разстройства и разстройства на нервната система: Промени в настроението/емоциите, агресивност, нервност, намалено полово влечение, отслабване на паметта, припадък, мускулна слабост, мигрена, изтръпване, мравучкане, чувство на парене, треперене, нарушение на вкуса, кошмари, сънливост

Нарушения на очите: Замъглено зрение, очна болка, възпаление на очите и сухота в очите

Нарушения на ушите: Световъртеж, болка в ушите

Нарушения на сърцето и кръвоносните съдове: Ускорена сърдечна честота, сърцебиене, подуване на крайниците, зачервяване на кожата

Дихателни нарушения: Задух при физическо усилие, кървене от носа, възпаление на носа и гърлото, инфекция на носа и синусите (кухините в черепните и лицевите кости), хрема, болки в гърлото

Нарушения на храносмилателната система: Повръщане, храносмилателни разстройства, затруднено преглъщане, разязвяване в устата, кървене на венците, възпаление на езика и устата, образуване на газове (прекомерно количество на въздух или газове), сухота в устата и загуба на тегло

Нарушения на кожата: Обрив, засилено изпотяване, псориазис, уртикария, екзема, чувствителност към светлина, нощно изпотяване

Нарушения на мускулите и костите: Болка в гърба, възпаление на ставите, мускулна слабост, болка в костите, болка в шията, мускулна болка, мускулни спазми

Нарушения на възпроизводителната система: Импотентност (неспособност за задържане на ерекция)

Общи нарушения: Болка в гърдите, грипоподобно заболяване, неразположение (когато не се чувствате добре), летаргия, горещи вълни, жажда

Нечести нежелани реакции при комбинирано лечение на Pegasys и рибавирин.(може да засегнат до 1 на 100 души) са:

Инфекции: Белодробна инфекция, кожни инфекции

Неоплазми – доброкачествени и злокачествени нарушения: Гумор в черния дроб

Нарушения на имунната система: Саркоидоза (възпалени тъканни области по тялото), възпаление на щитовидната жлеза

Хормонални нарушения: Диабет (високи стойности на захар в кръвта)

Метаболитни нарушения: Обезводняване

Психични разстройства и разстройства на нервната система: Мисли за самоубийство, халюцинации (тежки личностни разстройства и влошаване на нормалната социална активност), периферна невропатия (нарушение на нервите на крайниците)

Нарушения на очите: Кръвоизлив в ретината (задния сегмент на окото)

Нарушения на ушите: Загуба на слуха
Нарушения на сърцето и кръвоносните съдове: Повишено кръвно налягане
Дихателни нарушения: Хрипове
Нарушения на храносмилателната система: Кървене от стомашно-чревния тракт
Чернодробни нарушения: Нарушена чернодробна функция

Редки нежелани реакции при комбинирано лечение на Pegasys и рибавирин:(може да засегнат до 1 на 1 000 души) са:

Инфекции: Сърдечна инфекция, инфекция на външното ухо
Нарушения на кръвта: Силно понижаване на червените кръвни клетки, белите кръвни клетки и тромбоцитите
Нарушения на имунната система: Тежка алергична реакция, системен лупус еритематозес (заболяване, при което организъмът атакува собствените си клетки), ревматоиден артрит (автоимунно заболяване)
Хормонални нарушения: Диабетна кетоацидоза, усложнение при неконтролиран диабет
Психични разстройства и разстройства на нервната система: Самоубийство, психотични нарушения (тежки личностни разстройства и влошаване на нормалната социална активност), кома (тежка и продължителна загуба на съзнание), гърчове, лицева парализа (отслабване на лицевите мускули)
Нарушения на очите: Възпаление и оток на зрителния нерв, възпаление на ретината, язва на роговицата
Нарушения на сърцето и кръвоносните съдове: Инфаркт, сърдечна недостатъчност, сърдечна болка, учестен сърдечен ритъм, ритъмни нарушения или възпаление на обвивката на сърцето и сърдечния мускул, мозъчен кръвоизлив и възпаление на кръвоносните съдове
Дихателни нарушения: Интерстициална пневмония (белодробно възпаление, включително с фатален изход), кръвни съсиреци в белите дробове
Нарушения на храносмилателната система: Язва на стомаха, възпаление на панкреаса
Чернодробни нарушения: Чернодробна недостатъчност, възпаление на жлъчния канал, мастна чернодробна дегенерация
Нарушения на мускулите и костите: Възпаление на мускулите
Нарушения на бъбреците: Бъбречна недостатъчност
Наранявания или отравяния: Предозиране на веществото

Много редки нежелани реакции при комбинирано лечение на Pegasys и рибавирин:(може да засегнат до 1 на 10 000 души) са:

Нарушения на кръвта: Апластична анемия (недостатъчно производство от костния мозък на червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити)
Нарушения на имунната система: Идиопатична (или тромботична) тромбоцитопенична пурпура (повишени кръвонасядания, кървене, намален брой на тромбоцитите, анемия и изразена слабост)
Нарушения на очите: Загуба на зрението
Нарушения на кожата: Токсична епидермална некролиза/синдром на Stevens-Johnson/еритема мултиформе (спектър от обриви с различна тежест, включително водещи до смърт, които може да протичат с образуване на мехури в устата, носа, очите и по други лигавици и обелване на засегнатия участък на кожата), ангиоедем (подуване на кожата и лигавицата)

Нежелани реакции с неизвестна честота:

Нарушения на кръвта: Чиста аплазия на червените кръвни клетки (тежка форма на анемия, при която образуването на червени кръвни клетки е намалено или спряло); тя може да доведе до симптоми като чувство на умора с липса на енергия
Нарушения на имунната система: Болест на Vogt-Koyanagi-Harada – рядко заболяване, характеризиращо се със загуба на зрението, слуха и пигментация на кожата; отхвърляне на чернодробна и бъбречна присадка

Психични разстройства и разстройства на нервната система: Мания (епизоди на силно изразено повишено настроение) и биполярни разстройства (епизоди на силно изразено повишено настроение, редуващи се с тъга и отчаяние), мисли за застрашаване живота на околните, инсулт
Нарушения на очите: Рядка форма на отлепване на ретината с течност в ретината
Нарушения на сърцето и кръвоносните съдове: Периферна исхемия (недостатъчно кръвоснабдяване на крайниците)
Нарушения на храносмилателната система: Исхемичен колит (недостатъчно кръвоснабдяване на червата)
Нарушения на мускулите и костите: Сериозно мускулно увреждане и болка

Когато Pegasys се прилага самостоятелно при пациенти с хепатит В или С, вероятността да възникнат някои от тези реакции е по-малка. Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхранявате Pegasys

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката на спринцовката или иглата е повредена, ако разтворът е мътен, в него плуват частици или ако лекарството има друг цвят освен безцветен до бледожълт.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Pegasys

- Активното вещество е пегинтерферон алфа-2а. Всяка предварително напълнена спринцовка с 0,5 ml разтвор съдържа 180 микрограма пегинтерферон алфа-2а.
- Другите съставки са: натриев хлорид, полисорбат 80, бензилов алкохол, натриев ацетат, оцетна киселина и вода за инжекции.

Как изглежда Pegasys и какво съдържа опаковката

Pegasys е инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (0,5 ml) с отделна инжекционна игла. Спринцовката е обозначена с деления, съответстващи на 180 микрограма (µg), 135 µg и 90 µg. Предлага се в опаковки, съдържащи 1, 4 или 12 предварително напълнени спринцовки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

Производител

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str.1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(Ara Renju Unit/Вижте United Kingdom)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7 039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Как да инжектирате Pegasys

Следните инструкции обясняват как да използвате Pegasys предварително напълнени спринцовки, за да го инжектирате на себе си или на Вашето дете. Моля, прочетете инструкциите внимателно и ги спазвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или неговият/нейният помощник ще Ви обяснят как да си поставяте инжекциите.

Приготвяне

Измийте грижливо ръцете си, преди да започнете да използвате което и да е от нещата.

Преди да започнете, набавете необходимите неща:

Включени в опаковката:

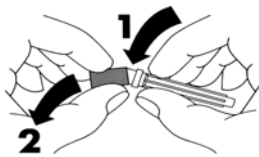
- предварително напълнена спринцовка Pegasys
- инжекционна игла

Невключени в опаковката:

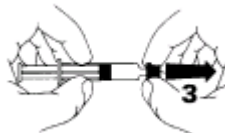
- почистващ тампон
- малка превръзка или стерилна марля
- залепваща превръзка
- контейнер за отпадъците

Приготвяне на спринцовката и иглата за инжектиране

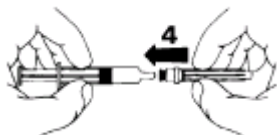
- Махнете защитната капачка, която покрива задната част на иглата (1-2).



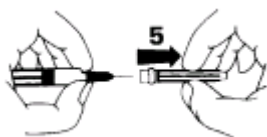
- Махнете гумената капачка от спринцовката (3). Не докосвайте върха на спринцовката.



- Закрепете здраво иглата на върха на спринцовката (4).



- Махнете предпазителя от иглата на спринцовката (5).

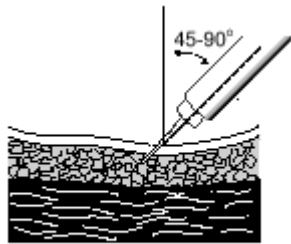


- За да отстраните въздушните мехурчета от спринцовката, дръжте спринцовката с иглата нагоре. Почукайте внимателно спринцовката, за да се придвижат мехурчетата към върха. Натиснете буталото бавно нагоре до правилната доза. Поставете отново предпазителя върху иглата и оставете спринцовката в хоризонтално положение, докато се пригответе да я използвате.
- Оставете разтворът да достигне стайна температура преди инжектирането или затоплете спринцовката между дланите си.
- Огледайте разтвора преди да го инжектирате: не го използвайте, ако цветът му е променен или има частици в него.

Вече сте готови да инжектирате дозата.

Инжектиране на разтвора

- Изберете мястото за инжектиране на корема или бедрото (с изключение на областта около пъпа или талията). Променяйте мястото на инжектиране всеки път.
- С почистващ тампон почистете и дезинфекцирайте кожата на мястото, където ще се постави инжекцията.
- Почакайте докато мястото изсъхне.
- Махнете предпазителя на иглата.
- С едната ръка защитете гънка на кожата. С другата си ръка хванете спринцовката, както бихте хванали молив.
- Вкарайте иглата изцяло в кожната гънка под ъгъл от 45° до 90° (6).



6

- Инжектирайте разтвора, като леко натискате буталото до края.
- Извадете иглата от кожата.
- Ако е необходимо, притиснете за няколко секунди мястото на инжектиране с малка превръзка или стерилна марля.

Не масажирате мястото на инжектиране. Ако има кървене, покрийте със залепваща се превръзка.

Изхвърляне на материалите от инжекцията

Спринцовката, иглата и всички материали, използвани за инжектирането, са предназначени за еднократна употреба и трябва да се изхвърлят след инжектирането. Изхвърлете спринцовката и иглата по безопасен начин в затворен контейнер. Попитайте Вашия лекар, болницата или фармацевта за подходящ контейнер.

Листовка: информация за потребителя

Pegasys 135 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка Пегинтерферон алфа-2а (Peginterferon alfa-2a)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Pegasys и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Pegasys
3. Как да използвате Pegasys
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Pegasys
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Pegasys и за какво се използва

Pegasys съдържа активното вещество пегинтерферон алфа-2а, който е интерферон с продължително действие. Интерферонът е белтък, който променя отговора на имунната система на организма, като му помага да се пребори с инфекциите и тежките заболявания. Pegasys се използва за лечение на хроничен хепатит В или хроничен хепатит С при възрастни. Използва се също и за лечение на хроничен хепатит С при деца и юноши на възраст 5 години и по-големи, които не са лекувани преди. Както хроничен хепатит В, така и хроничен хепатит С, са вирусни инфекции на черния дроб.

Хроничен хепатит В: Обикновено Pegasys се прилага самостоятелно.

Хроничен хепатит С: За това лечение е най-добре Pegasys да се прилага в комбинация с рибавирин. Pegasys се прилага самостоятелно, само ако не можете да приемате рибавирин поради някаква причина.

Ако получавате комбинирано лечение с Pegasys и рибавирин, трябва да прочетете също и листовката за пациента на рибавирин.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Pegasys

Не използвайте Pegasys

- ако сте алергични към пегинтерферон алфа-2а, към някой интерферон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако някога сте имали сърдечен пристъп или сте били приети в болница заради силна болка в гърдите през последните шест месеца.
- ако имате т. нар. аутоимунен хепатит.
- ако имате напреднало чернодробно заболяване и черният Ви дроб не работи както трябва (напр. кожата Ви е пожълтяла).
- ако пациентът е дете под 3-годишна възраст.

- ако пациентът е дете, което е имало сериозни психични заболявания, като например тежка депресия или мисли за самоубийство.
- ако сте инфектирани едновременно с вируса на хепатит С и с човешкия имунодефицитен вирус, и черният Ви дроб не работи както трябва (напр. кожата Ви е пожълтяла).
- ако се лекувате с телбивудин, лекарство за хепатит В инфекция (вижте „Други лекарства и Pegasys“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Pegasys

- ако сте имали тежко нервно или психично разстройство.
- ако някога сте страдали от депресия или развиете симптоми, свързани с депресия (напр. чувство на тъга, потиснатост и др.) по време на лечение с Pegasys (вижте точка 4).
- ако планирате да забременеете, обсъдете това с Вашия лекар, преди да започнете да използвате Pegasys (вижте „Бременност, кърмене и фертилитет“).
- ако имате псориазис, той може да се влоши по време на лечение с Pegasys.
- ако имате друг проблем с черния дроб освен хепатит В или С.
- ако имате диабет или високо кръвно налягане, Вашият лекар може да Ви посъветва да се подложите на преглед при очен лекар.
- ако забележите промяна в зрението си.
- при прилагане на Pegasys, може временно да сте изложени на по-голям риск от развитие на инфекция. Попитайте Вашия лекар, ако мислите, че сте развили инфекция (напр. пневмония).
- ако развиете симптоми, свързани с простудно заболяване или друга инфекция на дихателните пътища (като кашлица, висока температура или някакво затруднение в дишането).
- ако получите някакви признаци на кървене или необичайно кръвонасядане, незабавно се консултирайте с Вашия лекар.
- ако развиете признаци на тежка алергична реакция (като затруднения в дишането, хрипове или уртикария) докато вземате това лекарство, незабавно потърсете лекарска помощ.
- ако Ви е казано, че имате VKH синдром или комбинация от оплаквания от скованост на врата, главоболие, загуба на цвят на кожата или косата, нарушения на очите (напр. замъглено зрение) и/или слухови аномалии (напр. шум в ушите).
- ако имате заболяване на щитовидната жлеза, което не се контролира добре с лекарства.
- ако някога сте имали анемия.
- ако имате трансплантиран орган (черен дроб или бъбрек) или имате планирана трансплантация в близко бъдеще.
- ако сте инфектирани едновременно с HIV и се лекувате с лекарствени продукти против HIV.
- ако сте прекъснали предишно лечение за хепатит С поради анемия или нисък брой кръвни клетки.

По време на лечението Вашият лекар ще назначава редовно кръвни изследвания, за да проверява за промени в белите кръвни клетки (клетките, които се борят с инфекцията), червените кръвни клетки (клетките, които пренасят кислород), тромбоцитите (съсирващите кръвта клетки), чернодробната функция или за промени в други лабораторни стойности.

Има съобщения за нарушения на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъбите, при пациенти, получаващи комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин. Освен това, сухотата в устата може да има увреждащ ефект върху зъбите и лигавицата на устата по време на продължително лечение с комбинацията от Pegasys и рибавирин. Вие трябва да миете зъбите си щателно два пъти дневно и да се подлагате на редовни стоматологични прегледи. При някои пациенти може да се наблюдава също и повръщане. Ако получите такава реакция, непременно изплакнете добре устата си след това.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца под 5-годишна възраст. То не е изпитвано в комбинация с рибавирин при тези деца. Pegasys не трябва да се дава на деца под 3-годишна възраст, тъй като съдържа бензилов алкохол и може да предизвика токсични реакции и алергични реакции при тези деца.

- Ако Вашето дете има или някога е имало психично разстройство, говорете с Вашия лекар, който ще наблюдава детето Ви за признаци или симптоми на депресия (вижте точка 4).
- При прилагане на Pegasys, Вашето дете може да има забавен растеж и развитие (вижте точка 4).

Други лекарства и Pegasys

Не използвайте Pegasys, ако приемате телбивудин (вижте „Не използвайте Pegasys”), тъй като комбинацията от тези лекарства повишава риска от развитие на периферна невропатия (скованост, изтръпване и/или чувство на парене в ръцете и/или краката). Поради това, комбинацията на Pegasys с телбивудин е противопоказана. Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако се лекувате с телбивудин.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате лекарства за астма, защото може да се наложи да се промени дозата на лекарството за астма.

Пациенти, които имат също и HIV инфекция. Кажете на Вашия лекар, ако Ви се прилага лечение против HIV. Лактацидоза и влошаване на чернодробната функция са нежелани реакции, свързани с Високо активна антиретровирусна терапия (ВААРТ), лечение за HIV. Ако получавате ВААРТ, добавянето на Pegasys + рибавирин може да увеличи риска от лактацидоза или чернодробна недостатъчност. Вашият лекар ще Ви наблюдава за признаци и симптоми на тези състояния. Пациенти, получаващи зидовудин в комбинация с рибавирин и алфа интерферони, са изложени на повишен риск от развитие на анемия. Пациенти, получаващи азатиоприн в комбинация с рибавирин и пегинтерферон, са изложени на повишен риск от развитие на тежки кръвни нарушения. Моля, непременно прочетете и листовката за пациента на рибавирин.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Когато Pegasys се прилага в комбинация с рибавирин, пациентите - и мъже, и жени, трябва да предприемат специални предпазни мерки при полов контакт дори и при най-малка вероятност от забременяване, тъй като рибавирин може да бъде много вреден за нероденото бебе:

- ако сте **жена** с детероден потенциал и приемате Pegasys в комбинация с рибавирин, трябва да си правите тестове за бременност и те да бъдат отрицателни преди лечението, всеки месец по време на лечението и 4 месеца след спиране на лечението. Трябва да използвате ефективни методи за предпазване от забременяване по време на лечението и в продължение на 4 месеца след това. Тези въпроси може да обсъдите с Вашия лекар.
- ако сте **мъж** и приемате Pegasys в комбинация с рибавирин, не трябва да имате полов контакт с бременна жена, освен ако не използвате презерватив. Това ще намали вероятността рибавирин да премине в организма на жената. Ако партньорката Ви не е бременна в момента, но е с детероден потенциал, тя трябва да се изследва за бременност всеки месец по време на лечението и в продължение на 7 месеца след спирането му. Вие или Вашата партньорка трябва да използвате ефективни методи за предпазване от забременяване по време на лечението и 7 месеца след това. Тези въпроси може да обсъдите с Вашия лекар.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди употребата на което и да е лекарство. Не е известно дали това лекарство се отделя в кърмата. Поради това, не трябва да кърмите бебето си, ако се лекувате с Pegasys. При комбинирано лечение с рибавирин, обърнете внимание на съответната информация за лекарствените продукти, съдържащи рибавирин.

Шофиране и работа с машини

Не трябва да шофирате и да работите с машини, ако се чувствате сънливи, уморени или объркани, докато вземате Pegasys.

Pegasys съдържа бензилов алкохол

Да не се прилага при недоносени бебета, новородени или деца под 3 годишна възраст. Може да предизвика токсични реакции и алергични реакции при кърмачета и деца до 3-годишна възраст.

3. Как да използвате Pegasys

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозирание на Pegasys

Вашият лекар е определил точната доза Pegasys и ще Ви каже колко често да го прилагате. Ако е необходимо, дозата може да се промени по време на лечението. Не надхвърляйте препоръчителната доза.

Pegasys, приложен самостоятелно или в комбинация с рибавирин, обикновено се прилага в доза 180 микрограма веднъж седмично.

Продължителността на комбинираното лечение варира от 4 до 18 месеца в зависимост от вида на вируса, с който сте инфектирани, от отговора към лечението и от това дали сте се лекували преди. Моля, консултирайте се с Вашия лекар и спазвайте препоръчителната продължителност на лечение.

Обикновено инжекцията с Pegasys се прави преди лягане.

Употреба при деца (на възраст 5 години и повече) и юноши

Вашият лекар е определил точната доза на Pegasys за Вашето дете и ще Ви каже колко често да го използвате. Обичайната доза на Pegasys, приложен самостоятелно или в комбинация с рибавирин, се изчислява въз основа на ръста и теглото на Вашето дете. Ако е необходимо, дозата може да се промени по време на лечението. Препоръчва се при деца и юноши да се използват предварително напълнени спринцовки Pegasys, тъй като те дават възможност за коригиране на дозата. Pegasys предварително напълнени писалки не трябва да се използва при деца и юноши, които се нуждаят от дози, по-малки от 135 микрограма. Не надхвърляйте препоръчителната доза.

Продължителността на комбинираното лечение при деца е от 6 до 12 месеца, в зависимост от вида на вируса, с който е инфектирано Вашето дете и отговора към прилаганата терапия. Моля проверете с Вашия лекар и следвайте препоръките за продължителност на лечението. Инжектирането на Pegasys обикновено е преди лягане.

Pegasys е предназначен да се прилага подкожно (под кожата). Това означава, че Pegasys се инжектира с къса игла в мастната тъкан под кожата на корема или бедрото. Ако сами си инжектирате това лекарство, ще Ви се обясни как да го правите. Подробни инструкции са дадени в края на тази листовка (вижте „Как да инжектирате Pegasys”).

Използвайте Pegasys точно както Ви е казал Вашият лекар и толкова време, колкото е предписал.

Ако имате чувството, че ефектът на Pegasys е твърде силен или твърде слаб, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт.

Комбинирано лечение с рибавирин при хроничен хепатит С

В случай на комбинирано лечение с Pegasys и рибавирин, моля, спазвайте схемата на прилагане, препоръчана от Вашия лекар.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Pegasys

Свържете се с Вашия лекар или фармацевт колкото е възможно по-бързо.

Ако сте пропуснали да използвате Pegasys

Ако се сетите, че сте пропуснали инжекцията си 1 или 2 дни след като е трябвало да се направи, трябва да си инжектирате препоръчителната доза колкото е възможно по-бързо.

Направете следващата инжекция на следващия редовно планиран ден.

Ако се сетите, че сте пропуснали инжекцията си 3 до 5 дни след като е трябвало да се направи, трябва да си инжектирате препоръчителната доза колкото е възможно по-бързо.

Правете следващите инжекции с интервал от 5 дни, докато се върнете към редовно планирания ден от седмицата.

Например: Редовната Ви седмична инжекция Pegasys е в понеделник. В петък Вие се сещате, че сте забравили да си направите инжекция в понеделник (4 дни закъснение).

Трябва да си инжектирате редовно планираната доза незабавно в петък и да направите следващата инжекция в сряда (5 дни след инжекцията в петък). Следващата Ви инжекция ще бъде в понеделник, 5 дни след инжекцията в сряда. Сега вече сте се върнали към редовно планирания Ви ден и трябва да продължите с инжекциите си всеки понеделник.

Ако се сетите, че сте пропуснали инжекцията си 6 дни след като е трябвало да се направи, трябва да изчакате и да си инжектирате дозата на следващия ден, Вашият редовно планиран ден.

Свържете се Вашия лекар или фармацевт, ако Ви трябва помощ, за да определите как да се справите с пропуснатата доза Pegasys.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои хора получават депресия, когато приемат Pegasys самостоятелно или в комбинирано лечение с рибавирин и понякога хората са имали мисли за самоубийство или агресивно поведение (появяват се мисли за заплашване на живота на другите). Някои пациенти наистина са извършили самоубийство. Непременно потърсете спешна помощ, ако забележите, че ставате потиснати или се появяват мисли за самоубийство, или имате промени в поведението. Може да помолите член от семейството или близък приятел да Ви помогне да следите внимателно за признаци на депресия или за промени в поведението Ви.

Растеж и развитие (при деца и юноши):

При лечение с Pegasys в комбинация с рибавирин, продължаващо до 1 година, някои деца и юноши не растат или наддават на тегло, както се очаква. Някои от децата не достигат предвидения ръст в рамките на две години след завършване на лечението и това може да засегне окончателния им ръст в зряла възраст.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции: силна болка в гръдния кош; продължителна кашлица; неритмична сърдечна дейност; затруднение в дишането; объркване; депресия; силна болка в стомаха; кръв в изпражненията (или черни, смолисти на цвят изпражнения); силно кървене от носа; висока температура или студени тръпки, проблеми със зрението. Тези нежелани реакции може да се окажат сериозни и да се нуждаете от спешна медицинска помощ.

Много чести нежелани реакции при комбинирането на Pegasys с рибавирин (може да засегнат повече от 1 на 10 души) са:

Метаболитни нарушения: Загуба на апетит

Психични разстройства и разстройства на нервната система: Депресивно настроение (унилоост, самосъжаление или отчаяние), тревожност, безсъние, главоболие, затруднение при концентриране и замаяност

Дихателни нарушения: Кашлица, задух

Нарушения на храносмилателната система: Диария, гадене, болка в корема

Нарушения на кожата: Косопад и кожни реакции (включително сърбеж, дерматит и суха кожа)

Нарушения на мускулите и костите: Болка в ставите и мускулите

Общи нарушения: Повишена температура, слабост, умора, треперене, студени тръпки, болка, дразнене на мястото на инжектиране и раздразнителност (лесна избухливост)

Чести нежелани реакции при комбинирано лечение на Pegasys и рибавирин:(може да засегнат до 1 на 10 души) са:

Инфекции: Гъбични, вирусни и бактериални инфекции. Инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, гъбична инфекция на устата и херпес (вирусна инфекция, която възниква с периодична честота и засяга устните, устата)

Нарушения на кръвта: Намален брой тромбоцити (което засяга способността за кръвосъсирване), анемия (намален брой червени кръвни клетки) и подути лимфни жлези

Хормонални нарушения: Хипер- и хипофункция на щитовидна жлеза

Психични разстройства и разстройства на нервната система: Промени в настроението/емоциите, агресивност, нервност, намалено полово влечение, отслабване на паметта, припадък, мускулна слабост, мигрена, изтръпване, мравучкане, чувство на парене, треперене, нарушение на вкуса, кошмари, сънливост

Нарушения на очите: Замъглено зрение, очна болка, възпаление на очите и сухота в очите

Нарушения на ушите: Световъртеж, болка в ушите

Нарушения на сърцето и кръвоносните съдове: Ускорена сърдечна честота, сърцебиене, подуване на крайниците, зачервяване на кожата

Дихателни нарушения: Задух при физическо усилие, кървене от носа, възпаление на носа и гърлото, инфекция на носа и синусите (кухините в черепните и лицевите кости), хрема, болки в гърлото

Нарушения на храносмилателната система: Повръщане, храносмилателни разстройства, затруднено преглъщане, разязвяване в устата, кървене на венците, възпаление на езика и устата, образуване на газове (прекомерно количество на въздух или газове), сухота в устата и загуба на тегло

Нарушения на кожата: Обрив, засилено изпотяване, псориазис, уртикария, екзема, чувствителност към светлина, нощно изпотяване

Нарушения на мускулите и костите: Болка в гърба, възпаление на ставите, мускулна слабост, болка в костите, болка в шията, мускулна болка, мускулни спазми

Нарушения на възпроизводителната система: Импотентност (неспособност за задържане на ерекция)

Общи нарушения: Болка в гърдите, грипоподобно заболяване, неразположение (когато не се чувствате добре), летаргия, горещи вълни, жажда

Нечести нежелани реакции при комбинирано лечение на Pegasys и рибавирин.(може да засегнат до 1 на 100 души) са:

Инфекции: Белодробна инфекция, кожни инфекции

Неоплазми – доброкачествени и злокачествени нарушения: Тумор в черния дроб

Нарушения на имунната система: Саркоидоза (възпалени тъканни области по тялото), възпаление на щитовидната жлеза

Хормонални нарушения: Диабет (високи стойности на захар в кръвта)

Метаболитни нарушения: Обезводняване

Психични разстройства и разстройства на нервната система: Мисли за самоубийство, халюцинации (тежки личностни разстройства и влошаване на нормалната социална активност), периферна невропатия (нарушение на нервите на крайниците)
Нарушения на очите: Кървоизлив в ретината (задния сегмент на окото)
Нарушения на ушите: Загуба на слуха
Нарушения на сърцето и кръвоносните съдове: Повишено кръвно налягане
Дихателни нарушения: Хрипове
Нарушения на храносмилателната система: Кървене от стомашно-чревния тракт
Чернодробни нарушения: Нарушена чернодробна функция

Редки нежелани реакции при комбинирано лечение на Pegasys и рибавирин:(може да засегнат до 1 на 1 000 души) са:

Инфекции: Сърдечна инфекция, инфекция на външното ухо
Нарушения на кръвта: Силно понижаване на червените кръвни клетки, белите кръвни клетки и тромбоцитите
Нарушения на имунната система: Тежка алергична реакция, системен лупус еритематодес (заболяване, при което организъмът атакува собствените си клетки), ревматоиден артрит (автоимунно заболяване)
Хормонални нарушения: Диабетна кетоацидоза, усложнение при неконтролиран диабет
Психични нарушения и нарушения на нервната система: Самоубийство, психотични нарушения (тежки личностни разстройства и влошаване на нормалната социална активност), кома (тежка и продължителна загуба на съзнание), гърчове, лицева парализа (отслабване на лицевите мускули)
Нарушения на очите: Възпаление и оток на зрителния нерв, възпаление на ретината, язва на роговицата
Нарушения на сърцето и кръвоносните съдове: Инфаркт, сърдечна недостатъчност, сърдечна болка, учестен сърдечен ритъм, ритъмни нарушения или възпаление на обвивката на сърцето и сърдечния мускул, мозъчен кръвоизлив и възпаление на кръвоносните съдове
Дихателни нарушения: Интерстициална пневмония (белодробно възпаление, включително с фатален изход), кръвни съсиреци в белите дробове
Нарушения на храносмилателната система: Язва на стомаха, възпаление на панкреаса
Чернодробни нарушения: Чернодробна недостатъчност, възпаление на жлъчния канал, мастна чернодробна дегенерация
Нарушения на мускулите и костите: Възпаление на мускулите
Нарушения на бъбреците: Бъбречна недостатъчност
Наранявания или отравяния: Предозиране на веществото

Много редки нежелани реакции при комбинирано лечение на Pegasys и рибавирин:(може да засегнат до 1 на 10 000 души) са:

Нарушения на кръвта: Апластична анемия (недостатъчно производство от костния мозък на червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити)
Нарушения на имунната система: Идиопатична (или тромботична) тромбоцитопенична пурпура (повишени кръвонасядания, кървене, намален брой на тромбоцитите, анемия и изразена слабост)
Нарушения на очите: Загуба на зрението
Нарушения на кожата: Токсична епидермална некролиза/синдром на Stevens-Johnson/еритема мултиформе (спектър от обриви с различна тежест, включително водещи до смърт, които може да протичат с образуване на мехури в устата, носа, очите и по други лигавици и обелване на засегнатия участък на кожата), ангиоедем (подуване на кожата и лигавицата)

Нежелани реакции с неизвестна честота:

Нарушения на кръвта: Чиста аплазия на червените кръвни клетки (тежка форма на анемия, при която образуването на червени кръвни клетки е намалено или спряло); тя може да доведе до симптоми като чувство на умора с липса на енергия

Нарушения на имунната система: Болест на Vogt-Koyanagi-Harada – рядко заболяване, характеризиращо се със загуба на зрението, слуха и пигментация на кожата; отхвърляне на чернодробна и бъбречна присадка

Психични разстройства и разстройства на нервната система: Мания (епизоди на силно изразено повишено настроение) и биполярни разстройства (епизоди на силно изразено повишено настроение, редуващи се с тъга и отчаяние), мисли за застрашаване живота на околните, инсулт

Нарушения на очите: Рядка форма на отлепване на ретината с течност в ретината

Нарушения на сърцето и кръвоносните съдове: Периферна исхемия (недостатъчно кръвоснабдяване на крайниците)

Нарушения на храносмилателната система: Исхемичен колит (недостатъчно кръвоснабдяване на червата)

Нарушения на мускулите и костите: Сериозно мускулно увреждане и болка

Когато Pegasys се прилага самостоятелно при пациенти с хепатит В или С, вероятността да възникнат някои от тези реакции е по-малка. Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхранявате Pegasys

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че предварително напълнената писалка или опаковката е повредена, ако разтворът е мътен, в него плуват частици или ако лекарството има друг цвят освен безцветен до бледожълт.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Pegasys

- Активното вещество е пегинтерферон алфа-2а. Всяка предварително напълнена писалка с 0,5 ml разтвор съдържа 135 микрограма пегинтерферон алфа-2а.
- Другите съставки са: натриев хлорид, полисорбат 80, бензилов алкохол, натриев ацетат, оцетна киселина и вода за инжекции.

Как изглежда Pegasys и какво съдържа опаковката

Pegasys е инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (0,5 ml). Предлага се в опаковки, съдържащи 1, 4 или 12 предварително напълнени писалки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пунати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

Производител

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str.1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(Ara Renju Unit/Вижте United Kingdom)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7 039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Как да инжектирате Pegasys

Важно е да се прочетат, да се разберат и спазват тези указания, така че Вие или Вашият болногледач да използва предварително напълнената писалка правилно. Тези указания не заменят Вашето обучение от медицински специалист. Задайте на медицинския специалист всички въпроси, които имате. Не се опитвайте да си поставяте сами инжекция, докато не сте сигурни, че разбирате как да използвате предварително напълнената писалка.

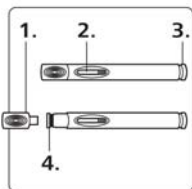
Pegasys предварително напълнена писалка е предназначен за употреба в домашни условия от пациенти, които са инструктирани както трябва. Устройството е само за еднократна употреба и след това трябва да се изхвърли.

Не трябва да:

- правите опит да отворите или да разглобите предварително напълнената писалка.
- я излагате на прекомерен натиск или удар.
- я употребявате през облекло, покриващо кожата.
- я употребявате, ако предварително напълнената писалка изглежда повредена.
- я употребявате, ако лекарството е мътно, с променен цвят или има твърди частици в него.
- я разклащате.
- махате капачката, докато не сте готови за инжектиране.
- се опитвате да използвате повторно предварително напълнената писалка.
- манипулирате с предпазителя на иглата преди, по време на или след употреба, тъй като той е предпазно устройство.

Компоненти на предварително напълнената писалка

1. Капачка
2. Прозорче
3. Активиращ бутон
4. Предпазител на иглата (видима само когато капачката е махната в стъпка 5)



От какво ще имате нужда:

Pegasys предварително напълнена писалка

Тампон със спирт

Непробиваем контейнер с капак за безопасно изхвърляне на използваните писалки

Списък на подточките за Какво да се прави:

- 1) Проверете визуално предварително напълнената писалка
- 2) Оставете предварително напълнената писалка да достигне стайна температура
- 3) Почистете ръцете си
- 4) Изберете и подгответе мястото на инжектиране
- 5) Махнете капачката
- 6) Поставете предварително напълнената писалка върху мястото на инжектиране
- 7) Направете инжекцията
- 8) Изхвърлете предварително напълнената писалка

1) Проверете визуално предварително напълнената писалка

Извадете предварително напълнената писалка от хладилника. Не я разклащайте.

Проверете визуално предварително напълнената писалка и лекарството през прозорчето.

Изхвърлете предварително напълнената писалка и използвайте друга, ако:

- лекарството е мътно
- лекарството съдържа твърди частици
- лекарството има друг цвят, а не е безцветно или бледо жълто
- някоя част от предварително напълнената писалка изглежда повредена
- датата на изтичане на срока на годност е минала. Вие ще намерите тази дата върху кутията и върху етикета на самата предварително напълнена писалка.

Дръжте защитната капачка върху предварително напълнената писалка до Стъпка 5.

2) Оставете предварително напълнената писалка да достигне стайна температура

Оставете съхраняваната в хладилник предварително напълнена писалка да достигне стайна температура за около 20 минути. Не затопляйте предварително напълнената писалка по никакъв друг начин.

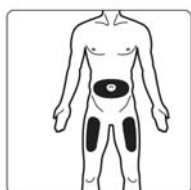
3) Почистете ръцете си

Измийте си добре ръцете със сапун и вода.

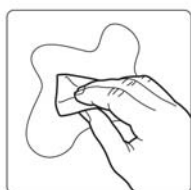


4) Изберете и подгответе мястото на инжектиране

Изберете място на корема или бедрото (вижте картината). Избягвайте областта на пъпа и участъци, които могат да се раздразнят от колан или ластик. Трябва да използвате всеки път различно място за поставяне на инжекция.



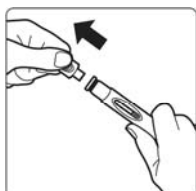
Почистете участъка с тампон със спирт и оставете тампона настрана, за да изтриете отново мястото след инжектирането, ако е необходимо. Оставете кожата да изсъхне за 10 секунди. Не докосвайте почистения участък преди инжектирането.



5) Махнете капачката

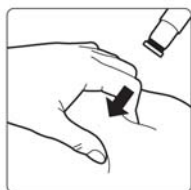
Хванете предварително напълнената писалка здраво с една ръка и издърпайте защитната капачка с другата ръка.

ЗАБЕЛЕЖКА: Капачката съдържа хлабаво прикрепена метална тръбичка. След като капачката се махне, предварително напълнената писалка трябва да се използва веднага. Ако не се използва до 5 минути, предварително напълнената писалка трябва да се изхвърли и да се използва нова. Никога не прикрепяйте отново защитната капачка след отстраняването ѝ.



6) Поставете предварително напълнената писалка върху мястото на инжектиране

Хванете удобно предварително напълнената писалка в ръката си. Със свободната си ръка хванете и задръжте кожна гънка на мястото на инжектиране, така че предпазителят на иглата да лежи върху кожната гънка стабилно и сигурно.

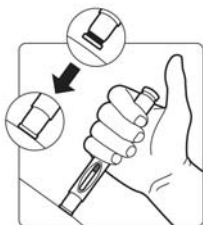


Поставете предварително напълнената писалка в изправено положение върху кожна гънка под прав ъгъл (90°) на мястото на инжектиране.

ЗАБЕЛЕЖКА: Не се опитвайте все още да натискате активирация бутон.

Натиснете предварително напълнената писалка здраво към кожата, докато предпазителят на иглата се избута напълно навътре в писалката.

→ *Предварително напълнената писалка сега е отключена и е готова за инжектиране.*



7) Поставете инжекцията

Докато държите предварително напълнената писалка здраво на място, натиснете активирация бутон с палеца си и **веднага освободете бутона.**

→ *Звук като "щракване" ще отбележи началото на инжектирането.*

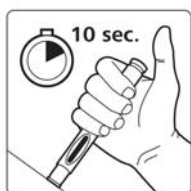
→ *Червеният индикатор ще се придвижи надолу в прозорчето с напредването на инжектирането.*



Задръжте предварително напълнената писалка притисната към кожата за **10 секунди**, за да завърши инжектирането.

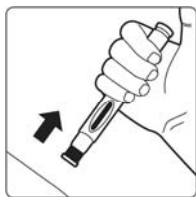
→ *Трябва да чуете второ „щракване“, когато активирацият бутон отскача назад.*

→ *Прозорчето сега ще стане цялото червено.*



Уверете се, че сте махнали палеца си от активирация бутон. Вдигнете предварително напълнената писалка право нагоре (ъгъл от 90°).

→ Предпазителят на иглата автоматично ще излезе и ще я заключи, за да Ви предпази от наранявания от иглата.



ВНИМАНИЕ:

Ако прозорчето не е изпълнено изцяло с червения индикатор,

- предпазителят на иглата може да не я е заключил.
- Не пипайте върха на предварително напълнената писалка, тъй като може да се убодете.
- може да не сте получили цяла доза.
- Не се опитвайте да използвате предварително напълнената писалка отново
- Не повтаряйте инжекцията
- Свържете се непременно с медицинския специалист.

След инжектирането:

Избършете мястото на инжектиране с тампона със спирт, ако е необходимо.



8) Изхвърлете предварително напълнената писалка

Указанията по-долу трябва да се използват като общо ръководство за правилно изхвърляне:

Не е необходимо да поставяте отново капачката. Сложете използваната предварително напълнена писалка и капачката в непробиваем контейнер за еднократна употреба, който може да получите в аптеката или от медицинския специалист. Съхранявайте контейнера през цялото време на място, недостъпно за деца. Изхвърлете пълния контейнер според указанията на Вашия медицински специалист или фармацевта.



Листовка: информация за потребителя

Pegasys 180 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка Пегинтерферон алфа-2а (Peginterferon alfa-2a)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Pegasys и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Pegasys
3. Как да използвате Pegasys
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Pegasys
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Pegasys и за какво се използва

Pegasys съдържа активното вещество пегинтерферон алфа-2а, който е интерферон с продължително действие. Интерферонът е белтък, който променя отговора на имунната система на организма, като му помага да се пребори с инфекциите и тежките заболявания. Pegasys се използва за лечение на хроничен хепатит В или хроничен хепатит С при възрастни. Използва се също и за лечение на хроничен хепатит С при деца и юноши на възраст 5 години и по-големи, които не са лекувани преди. Както хроничен хепатит В, така и хроничен хепатит С, са вирусни инфекции на черния дроб.

Хроничен хепатит В: Обикновено Pegasys се прилага самостоятелно.

Хроничен хепатит С: За това лечение е най-добре Pegasys да се прилага в комбинация с рибавирин. Pegasys се прилага самостоятелно, само ако не можете да приемате рибавирин поради някаква причина.

Ако получавате комбинирано лечение с Pegasys и рибавирин, трябва да прочетете също и листовката за пациента на рибавирин.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Pegasys

Не използвайте Pegasys

- ако сте алергични към пегинтерферон алфа-2а, към някой интерферон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако някога сте имали сърдечен пристъп или сте били приети в болница заради силна болка в гърдите през последните шест месеца.
- ако имате т. нар. аутоимунен хепатит.
- ако имате напреднало чернодробно заболяване и черният Ви дроб не работи както трябва (напр. кожата Ви е пожълтяла).
- ако пациентът е дете под 3-годишна възраст.

- ако пациентът е дете, което е имало сериозни психични заболявания, като например тежка депресия или мисли за самоубийство.
- ако сте инфектирани едновременно с вируса на хепатит С и с човешкия имунодефицитен вирус, и черният Ви дроб не работи както трябва (напр. кожата Ви е пожълтяла).
- ако се лекувате с телбивудин, лекарство за хепатит В инфекция (вижте „Други лекарства и Pegasys“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Pegasys

- ако сте имали тежко нервно или психично разстройство.
- ако някога сте страдали от депресия или развиете симптоми, свързани с депресия (напр. чувство на тъга, потиснатост и др.) по време на лечение с Pegasys (вижте точка 4).
- ако планирате да забременеете, обсъдете това с Вашия лекар, преди да започнете да използвате Pegasys (вижте „Бременност, кърмене и фертилитет“).
- ако имате псориазис, той може да се влоши по време на лечение с Pegasys.
- ако имате друг проблем с черния дроб освен хепатит В или С.
- ако имате диабет или високо кръвно налягане, Вашият лекар може да Ви посъветва да се подложите на преглед при очен лекар.
- ако забележите промяна в зрението си.
- при прилагане на Pegasys, може временно да сте изложени на по-голям риск от развитие на инфекция. Попитайте Вашия лекар, ако мислите, че сте развили инфекция (напр. пневмония).
- ако развиете симптоми, свързани с простудно заболяване или друга инфекция на дихателните пътища (като кашлица, висока температура или някакво затруднение в дишането).
- ако получите някакви признаци на кървене или необичайно кръвонасядане, незабавно се консултирайте с Вашия лекар.
- ако развиете признаци на тежка алергична реакция (като затруднения в дишането, хрипове или уртикария) докато вземате това лекарство, незабавно потърсете лекарска помощ.
- ако Ви е казано, че имате VKH синдром или комбинация от оплаквания от скованост на врата, главоболие, загуба на цвят на кожата или косата, нарушения на очите (напр. замъглено зрение) и/или слухови аномалии (напр. шум в ушите).
- ако имате заболяване на щитовидната жлеза, което не се контролира добре с лекарства.
- ако някога сте имали анемия.
- ако имате трансплантиран орган (черен дроб или бъбрек) или имате планирана трансплантация в близко бъдеще.
- ако сте инфектирани едновременно с HIV и се лекувате с лекарствени продукти против HIV.
- ако сте прекъснали предишно лечение за хепатит С поради анемия или нисък брой кръвни клетки.

По време на лечението Вашият лекар ще назначава редовно кръвни изследвания, за да проверява за промени в белите кръвни клетки (клетките, които се борят с инфекцията), червените кръвни клетки (клетките, които пренасят кислород), тромбоцитите (съсирващите кръвта клетки), чернодробната функция или за промени в други лабораторни стойности.

Има съобщения за нарушения на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъбите, при пациенти, получаващи комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин. Освен това, сухотата в устата може да има увреждащ ефект върху зъбите и лигавицата на устата по време на продължително лечение с комбинацията от Pegasys и рибавирин. Вие трябва да миете зъбите си щателно два пъти дневно и да се подлагате на редовни стоматологични прегледи. При някои пациенти може да се наблюдава също и повръщане. Ако получите такава реакция, непременно изплакнете добре устата си след това.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца под 5-годишна възраст. То не е изпитвано в комбинация с рибавирин при тези деца. Pegasys не трябва да се дава на деца под 3-годишна възраст, тъй като съдържа бензилов алкохол и може да предизвика токсични реакции и алергични реакции при тези деца.

- Ако Вашето дете има или някога е имало психично разстройство, говорете с Вашия лекар, който ще наблюдава детето Ви за признаци или симптоми на депресия (вижте точка 4).
- При прилагане на Pegasys, Вашето дете може да има забавен растеж и развитие (вижте точка 4).

Други лекарства и Pegasys

Не използвайте Pegasys, ако приемате телбивудин (вижте „Не използвайте Pegasys”), тъй като комбинацията от тези лекарства повишава риска от развитие на периферна невропатия (скованост, изтръпване и/или чувство на парене в ръцете и/или краката). Поради това, комбинацията на Pegasys с телбивудин е противопоказана. Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако се лекувате с телбивудин.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате лекарства за астма, защото може да се наложи да се промени дозата на лекарството за астма.

Пациенти, които имат също и HIV инфекция. Кажете на Вашия лекар, ако Ви се прилага лечение против HIV. Лактацидоза и влошаване на чернодробната функция са нежелани реакции, свързани с Високо активна антиретровирусна терапия (ВААРТ), лечение за HIV. Ако получавате ВААРТ, добавянето на Pegasys + рибавирин може да увеличи риска от лактацидоза или чернодробна недостатъчност. Вашият лекар ще Ви наблюдава за признаци и симптоми на тези състояния. Пациенти, получаващи зидовудин в комбинация с рибавирин и алфа интерферони, са изложени на повишен риск от развитие на анемия. Пациенти, получаващи азатиоприн в комбинация с рибавирин и пегинтерферон, са изложени на повишен риск от развитие на тежки кръвни нарушения. Моля, непременно прочетете и листовката за пациента на рибавирин.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Когато Pegasys се прилага в комбинация с рибавирин, пациентите - и мъже, и жени, трябва да предприемат специални предпазни мерки при полов контакт дори и при най-малка вероятност от забременяване, тъй като рибавирин може да бъде много вреден за нероденото бебе:

- ако сте **жена** с детероден потенциал и приемате Pegasys в комбинация с рибавирин, трябва да си правите тестове за бременност и те да бъдат отрицателни преди лечението, всеки месец по време на лечението и 4 месеца след спиране на лечението. Трябва да използвате ефективни методи за предпазване от забременяване по време на лечението и в продължение на 4 месеца след това. Тези въпроси може да обсъдите с Вашия лекар.
- ако сте **мъж** и приемате Pegasys в комбинация с рибавирин, не трябва да имате полов контакт с бременна жена, освен ако не използвате презерватив. Това ще намали вероятността рибавирин да премине в организма на жената. Ако партньорката Ви не е бременна в момента, но е с детероден потенциал, тя трябва да се изследва за бременност всеки месец по време на лечението и в продължение на 7 месеца след спирането му. Вие или Вашата партньорка трябва да използвате ефективни методи за предпазване от забременяване по време на лечението и 7 месеца след това. Тези въпроси може да обсъдите с Вашия лекар.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди употребата на което и да е лекарство. Не е известно дали това лекарство се отделя в кърмата. Поради това, не трябва да кърмите бебето си, ако се лекувате с Pegasys. При комбинирано лечение с рибавирин, обърнете внимание на съответната информация за лекарствените продукти, съдържащи рибавирин.

Шофиране и работа с машини

Не трябва да шофирате и да работите с машини, ако се чувствате сънливи, уморени или объркани, докато вземате Pegasys.

Pegasys съдържа бензилов алкохол

Да не се прилага при недоносени бебета, новородени или деца под 3 годишна възраст. Може да предизвика токсични реакции и алергични реакции при кърмачета и деца до 3-годишна възраст.

3. Как да използвате Pegasys

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозирание на Pegasys

Вашият лекар е определил точната доза Pegasys и ще Ви каже колко често да го прилагате. Ако е необходимо, дозата може да се промени по време на лечението. Не надхвърляйте препоръчителната доза.

Pegasys, приложен самостоятелно или в комбинация с рибавирин, обикновено се прилага в доза 180 микрограма веднъж седмично.

Продължителността на комбинираното лечение варира от 4 до 18 месеца в зависимост от вида на вируса, с който сте инфектирани, от отговора към лечението и от това дали сте се лекували преди. Моля, консултирайте се с Вашия лекар и спазвайте препоръчителната продължителност на лечение.

Обикновено инжекцията с Pegasys се прави преди лягане.

Употреба при деца (на възраст 5 години и повече) и юноши

Вашият лекар е определил точната доза на Pegasys за Вашето дете и ще Ви каже колко често да го използвате. Обичайната доза на Pegasys, приложен самостоятелно или в комбинация с рибавирин, се изчислява въз основа на ръста и теглото на Вашето дете. Ако е необходимо, дозата може да се промени по време на лечението. Препоръчва се при деца и юноши да се използват предварително напълнени спринцовки Pegasys, тъй като те дават възможност за коригиране на дозата. Pegasys предварително напълнени писалки не трябва да се използва при деца и юноши, които се нуждаят от дози, по-малки от 180 микрограма. Не надхвърляйте препоръчителната доза.

Продължителността на комбинираното лечение при деца е от 6 до 12 месеца, в зависимост от вида на вируса, с който е инфектирано Вашето дете и отговора към прилаганата терапия. Моля проверете с Вашия лекар и следвайте препоръките за продължителност на лечението. Инжектирането на Pegasys обикновено е преди лягане.

Pegasys е предназначен да се прилага подкожно (под кожата). Това означава, че Pegasys се инжектира с къса игла в мастната тъкан под кожата на корема или бедрото. Ако сами си инжектирате това лекарство, ще Ви се обясни как да го правите. Подробни инструкции са дадени в края на тази листовка (вижте „Как да инжектирате Pegasys”).

Използвайте Pegasys точно както Ви е казал Вашият лекар и толкова време, колкото е предписал.

Ако имате чувството, че ефектът на Pegasys е твърде силен или твърде слаб, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт.

Комбинирано лечение с рибавирин при хроничен хепатит С

В случай на комбинирано лечение с Pegasys и рибавирин, моля, спазвайте схемата на прилагане, препоръчана от Вашия лекар.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Pegasys

Свържете се с Вашия лекар или фармацевт колкото е възможно по-бързо.

Ако сте пропуснали да използвате Pegasys

Ако се сетите, че сте пропуснали инжекцията си 1 или 2 дни след като е трябвало да се направи, трябва да си инжектирате препоръчителната доза колкото е възможно по-бързо.

Направете следващата инжекция на следващия редовно планиран ден.

Ако се сетите, че сте пропуснали инжекцията си 3 до 5 дни след като е трябвало да се направи, трябва да си инжектирате препоръчителната доза колкото е възможно по-бързо.

Правете следващите инжекции с интервал от 5 дни, докато се върнете към редовно планирания ден от седмицата.

Например: Редовната Ви седмична инжекция Pegasys е в понеделник. В петък Вие се сещате, че сте забравили да си направите инжекция в понеделник (4 дни закъснение).

Трябва да си инжектирате редовно планираната доза незабавно в петък и да направите следващата инжекция в сряда (5 дни след инжекцията в петък). Следващата Ви инжекция ще бъде в понеделник, 5 дни след инжекцията в сряда. Сега вече сте се върнали към редовно планирания Ви ден и трябва да продължите с инжекциите си всеки понеделник.

Ако се сетите, че сте пропуснали инжекцията си 6 дни след като е трябвало да се направи, трябва да изчакате и да си инжектирате дозата на следващия ден, Вашият редовно планиран ден.

Свържете се Вашия лекар или фармацевт, ако Ви трябва помощ, за да определите как да се справите с пропуснатата доза Pegasys.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои хора получават депресия, когато приемат Pegasys самостоятелно или в комбинирано лечение с рибавирин и понякога хората са имали мисли за самоубийство или агресивно поведение (пнякога насочено към други хора, напр. мисли за заплашване на живота на другите). Някои пациенти наистина са извършили самоубийство. Непременно потърсете спешна помощ, ако забележите, че ставате потиснати или се появяват мисли за самоубийство, или имате промени в поведението. Може да помолите член от семейството или близък приятел да Ви помогне да следите внимателно за признаци на депресия или за промени в поведението Ви.

Растеж и развитие (при деца и юноши):

При лечение с Pegasys в комбинация с рибавирин, продължаващо до 1 година, някои деца и юноши не растат или наддават на тегло, както се очаква. Някои от децата не достигат предвидения ръст в рамките на две години след завършване на лечението и това може да засегне окончателния им ръст в зряла възраст.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции: силна болка в гръдния кош; продължителна кашлица; неритмична сърдечна дейност; затруднение в дишането; объркване; депресия; силна болка в стомаха; кръв в изпражненията (или черни, смолисти на цвят изпражнения); силно кървене от носа; висока температура или студени тръпки, проблеми със зрението. Тези нежелани реакции може да се окажат сериозни и да се нуждаете от спешна медицинска помощ.

Много чести нежелани реакции при комбинирането на Pegasys с рибавирин (може да засегнат повече от 1 на 10 души) са:

Метаболитни нарушения: Загуба на апетит

Психични разстройства и разстройства на нервната система: Депресивно настроение (унилоост, самосъжаление или отчаяние), тревожност, безсъние, главоболие, затруднение при концентриране и замаяност

Дихателни нарушения: Кашлица, задух

Нарушения на храносмилателната система: Диария, гадене, болка в корема

Нарушения на кожата: Косопад и кожни реакции (включително сърбеж, дерматит и суха кожа)

Нарушения на мускулите и костите: Болка в ставите и мускулите

Общи нарушения: Повишена температура, слабост, умора, треперене, студени тръпки, болка, дразнене на мястото на инжектиране и раздразнителност (лесна избухливост)

Чести нежелани реакции при комбинирано лечение на Pegasys и рибавирин:(може да засегнат до 1 на 10 души) са:

Инфекции: Гъбични, вирусни и бактериални инфекции. Инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, гъбична инфекция на устата и херпес (вирусна инфекция, която възниква с периодична честота и засяга устните, устата)

Нарушения на кръвта: Намален брой тромбоцити (което засяга способността за кръвосъсирване), анемия (намален брой червени кръвни клетки) и подути лимфни жлези

Хормонални нарушения: Хипер- и хипофункция на щитовидна жлеза

Психични разстройства и разстройства на нервната система: Промени в настроението/емоциите, агресивност, нервност, намалено полово влечение, отслабване на паметта, припадък, мускулна слабост, мигрена, изтръпване, мравучкане, чувство на парене, треперене, нарушение на вкуса, кошмари, сънливост

Нарушения на очите: Замъглено зрение, очна болка, възпаление на очите и сухота в очите

Нарушения на ушите: Световъртеж, болка в ушите

Нарушения на сърцето и кръвоносните съдове: Ускорена сърдечна честота, сърцебиене, подуване на крайниците, зачервяване на кожата

Дихателни нарушения: Задух при физическо усилие, кървене от носа, възпаление на носа и гърлото, инфекция на носа и синусите (кухините в черепните и лицевите кости), хрема, болки в гърлото

Нарушения на храносмилателната система: Повръщане, храносмилателни разстройства, затруднено преглъщане, разязвяване в устата, кървене на венците, възпаление на езика и устата, образуване на газове (прекомерно количество на въздух или газове), сухота в устата и загуба на тегло

Нарушения на кожата: Обрив, засилено изпотяване, псориазис, уртикария, екзема, чувствителност към светлина, нощно изпотяване

Нарушения на мускулите и костите: Болка в гърба, възпаление на ставите, мускулна слабост, болка в костите, болка в шията, мускулна болка, мускулни спазми

Нарушения на възпроизводителната система: Импотентност (неспособност за задържане на ерекция)

Общи нарушения: Болка в гърдите, грипоподобно заболяване, неразположение (когато не се чувствате добре), летаргия, горещи вълни, жажда

Нечести нежелани реакции при комбинирано лечение на Pegasys и рибавирин.(може да засегнат до 1 на 100 души) са:

Инфекции: Белодробна инфекция, кожни инфекции

Неоплазми – доброкачествени и злокачествени нарушения: Тумор в черния дроб

Нарушения на имунната система: Саркоидоза (възпалени тъканни области по тялото), възпаление на щитовидната жлеза

Хормонални нарушения: Диабет (високи стойности на захар в кръвта)

Метаболитни нарушения: Обезводняване

Психични разстройства и разстройства на нервната система: Мисли за самоубийство, халюцинации (тежки личностни разстройства и влошаване на нормалната социална активност), периферна невропатия (нарушение на нервите на крайниците)
Нарушения на очите: Кръвоизлив в ретината (задния сегмент на окото)
Нарушения на ушите: Загуба на слуха
Нарушения на сърцето и кръвоносните съдове: Повишено кръвно налягане
Дихателни нарушения: Хрипове
Нарушения на храносмилателната система: Кървене от стомашно-чревния тракт
Чернодробни нарушения: Нарушена чернодробна функция

Редки нежелани реакции при комбинирано лечение на Pegasys и рибавирин:(може да засегнат до 1 на 1 000 души) са:

Инфекции: Сърдечна инфекция, инфекция на външното ухо
Нарушения на кръвта: Силно понижаване на червените кръвни клетки, белите кръвни клетки и тромбоцитите
Нарушения на имунната система: Тежка алергична реакция, системен лупус еритематодес (заболяване, при което организъмът атакува собствените си клетки), ревматоиден артрит (автоимунно заболяване)
Хормонални нарушения: Диабетна кетоацидоза, усложнение при неконтролиран диабет
Психични разстройства и разстройства на нервната система: Самоубийство, психотични нарушения (тежки личностни разстройства и влошаване на нормалната социална активност), кома (тежка и продължителна загуба на съзнание), гърчове, лицева парализа (отслабване на лицевите мускули)
Нарушения на очите: Възпаление и оток на зрителния нерв, възпаление на ретината, язва на роговицата
Нарушения на сърцето и кръвоносните съдове: Инфаркт, сърдечна недостатъчност, сърдечна болка, учестен сърдечен ритъм, ритъмни нарушения или възпаление на обвивката на сърцето и сърдечния мускул, мозъчен кръвоизлив и възпаление на кръвоносните съдове
Дихателни нарушения: Интерстициална пневмония (белодробно възпаление, включително с фатален изход), кръвни съсиреци в белите дробове
Нарушения на храносмилателната система: Язва на стомаха, възпаление на панкреаса
Чернодробни нарушения: Чернодробна недостатъчност, възпаление на жлъчния канал, мастна чернодробна дегенерация
Нарушения на мускулите и костите: Възпаление на мускулите
Нарушения на бъбреците: Бъбречна недостатъчност
Наранявания или отравяния: Предозиране на веществото

Много редки нежелани реакции при комбинирано лечение на Pegasys и рибавирин:(може да засегнат до 1 на 10 000 души) са:

Нарушения на кръвта: Апластична анемия (недостатъчно производство от костния мозък на червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити)
Нарушения на имунната система: Идиопатична (или тромботична) тромбоцитопенична пурпура (повишени кръвонасядания, кървене, намален брой на тромбоцитите, анемия и изразена слабост)
Нарушения на очите: Загуба на зрението
Нарушения на кожата: Токсична епидермална некролиза/синдром на Stevens-Johnson/еритема мултиформе (спектър от обриви с различна тежест, включително водещи до смърт, които може да протичат с образуване на мехури в устата, носа, очите и по други лигавици и обелване на засегнатия участък на кожата), ангиоедем (подуване на кожата и лигавицата)

Нежелани реакции с неизвестна честота:

Нарушения на кръвта: Чиста аплазия на червените кръвни клетки (тежка форма на анемия, при която образуването на червени кръвни клетки е намалено или спряло); тя може да доведе до симптоми като чувство на умора с липса на енергия

Нарушения на имунната система: Болест на Vogt-Koyanagi-Harada – рядко заболяване, характеризиращо се със загуба на зрението, слуха и пигментация на кожата; отхвърляне на чернодробна и бъбречна присадка

Психични разстройства и разстройства на нервната система: Мания (епизоди на силно изразено повишено настроение) и биполярни разстройства (епизоди на силно изразено повишено настроение, редуващи се с тъга и отчаяние), мисли за застрашаване живота на околните, инсулт

Нарушения на очите: Рядка форма на отлепване на ретината с течност в ретината

Нарушения на сърцето и кръвоносните съдове: Периферна исхемия (недостатъчно кръвоснабдяване на крайниците)

Нарушения на храносмилателната система: Исхемичен колит (недостатъчно кръвоснабдяване на червата)

Нарушения на мускулите и костите: Сериозно мускулно увреждане и болка

Когато Pegasys се прилага самостоятелно при пациенти с хепатит В или С, вероятността да възникнат някои от тези реакции е по-малка. Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхранявате Pegasys

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че предварително напълнената писалка или опаковката е повредена, ако разтворът е мътен, в него плуват частици или ако лекарството има друг цвят освен безцветен до бледожълт.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Pegasys

- Активното вещество е пегинтерферон алфа-2а. Всяка предварително напълнена писалка с 0,5 ml разтвор съдържа 180 микрограма пегинтерферон алфа-2а.
- Другите съставки са: натриев хлорид, полисорбат 80, бензилов алкохол, натриев ацетат, оцетна киселина и вода за инжекции.

Как изглежда Pegasys и какво съдържа опаковката

Pegasys е инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (0,5 ml). Предлага се в опаковки, съдържащи 1, 4 или 12 предварително напълнени писалки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

Производител

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str.1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(Ara Renju Unit/Вижте United Kingdom)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7 039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Как да инжектирате Pegasys

Важно е да се прочетат, да се разберат и спазват тези указания, така че Вие или Вашият болногледач да използва предварително напълнената писалка правилно. Тези указания не заменят Вашето обучение от медицински специалист. Задайте на медицинския специалист всички въпроси, които имате. Не се опитвайте да си поставяте сами инжекция, докато не сте сигурни, че разбирате как да използвате предварително напълнената писалка.

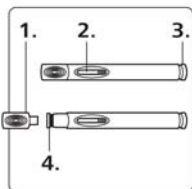
Pegasys предварително напълнена писалка е предназначен за употреба в домашни условия от пациенти, които са инструктирани както трябва. Устройството е само за еднократна употреба и след това трябва да се изхвърли.

Не трябва да:

- правите опит да отворите или да разглобите предварително напълнената писалка.
- я излагате на прекомерен натиск или удар.
- я употребявате през облекло, покриващо кожата.
- я употребявате, ако предварително напълнената писалка изглежда повредена.
- я употребявате, ако лекарството е мътно, с променен цвят или има твърди частици в него.
- я разклащате
- махате капачката, докато не сте готови за инжектиране.
- се опитвате да използвате повторно предварително напълнената писалка.
- манипулирате с предпазителя на иглата преди, по време на или след употреба, тъй като той е предпазно устройство.

Компоненти на предварително напълнената писалка

1. Капачка
2. Прозорче
3. Активиращ бутон
4. Предпазител на иглата (видима само когато капачката е махната в стъпка 5)



От какво ще имате нужда:

Pegasys предварително напълнена писалка

Тампон със спирт

Непробиваем контейнер с капак за безопасно изхвърляне на използваните писалки

Списък на подточките за Какво да се прави:

- 1) Проверете визуално предварително напълнената писалка
- 2) Оставете предварително напълнената писалка да достигне стайна температура
- 3) Почистете ръцете си
- 4) Изберете и подгответе мястото на инжектиране
- 5) Махнете капачката
- 6) Поставете предварително напълнената писалка върху мястото на инжектиране
- 7) Направете инжекцията
- 8) Изхвърлете предварително напълнената писалка

1) Проверете визуално предварително напълнената писалка

Извадете предварително напълнената писалка от хладилника. Не я разклащайте. Проверете визуално предварително напълнената писалка и лекарството през прозорчето.

Изхвърлете предварително напълнената писалка и използвайте друга, ако:

- лекарството е мътно
- лекарството съдържа твърди частици
- лекарството има друг цвят, а не е безцветно или бледо жълто
- някоя част от предварително напълнената писалка изглежда повредена
- датата на изтичане на срока на годност е минала. Вие ще намерите тази дата върху кутията и върху етикета на самата предварително напълнена писалка.

Дръжте защитната капачка върху предварително напълнената писалка до Стъпка 5.

2) Оставете предварително напълнената писалка да достигне стайна температура

Оставете съхраняваната в хладилник предварително напълнена писалка да достигне стайна температура за около 20 минути. Не затопляйте предварително напълнената писалка по никакъв друг начин.

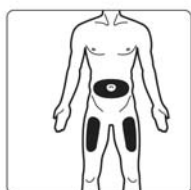
3) Почистете ръцете си

Измийте си добре ръцете със сапун и вода.

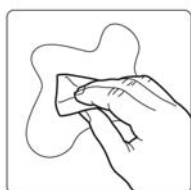


4) Изберете и подгответе мястото на инжектиране

Изберете място на корема или бедрото (вижте картината). Избягвайте областта на пъпа и участъци, които могат да се раздразнят от колан или ластик. Трябва да използвате всеки път различно място за поставяне на инжекция.



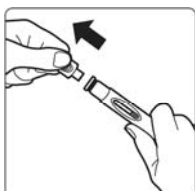
Почистете участъка с тампон със спирт и оставете тампона настрана, за да изтриете отново мястото след инжектирането, ако е необходимо. Оставете кожата да изсъхне за 10 секунди. Не докосвайте почистения участък преди инжектирането.



5) Махнете капачката

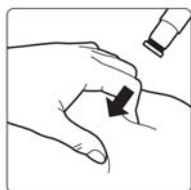
Хванете предварително напълнената писалка здраво с една ръка и издърпайте защитната капачка с другата ръка.

ЗАБЕЛЕЖКА: Капачката съдържа хлабаво прикрепена метална тръбичка. След като капачката се махне, предварително напълнената писалка трябва да се използва веднага. Ако не се използва до 5 минути, предварително напълнената писалка трябва да се изхвърли и да се използва нова. Никога не прикрепяйте отново защитната капачка след отстраняването ѝ.



6) Поставете предварително напълнената писалка върху мястото на инжектиране

Хванете удобно предварително напълнената писалка в ръката си. Със свободната си ръка хванете и задръжте кожна гънка на мястото на инжектиране, така че предпазителят на иглата да лежи върху кожната гънка стабилно и сигурно.

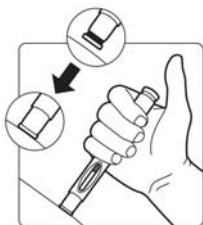


Поставете предварително напълнената писалка в изправено положение върху кожната гънка под прав ъгъл (90°) на мястото на инжектиране.

ЗАБЕЛЕЖКА: Не се опитвайте все още да натискате активирация бутон.

Натиснете предварително напълнената писалка здраво към кожата, докато предпазителят на иглата се избута напълно навътре в писалката.

→ *Предварително напълнената писалка сега е отключена и е готова за инжектиране.*



7) Поставете инжекцията

Докато държите предварително напълнената писалка здраво на място, натиснете активирация бутон с палеца си и **веднага освободете бутона.**

→ *Звук като "щракване" ще отбележи началото на инжектирането.*

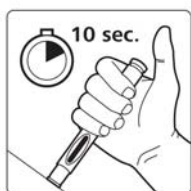
→ *Червеният индикатор ще се придвижи надолу в прозорчето с напредването на инжектирането.*



Задръжте предварително напълнената писалка притисната към кожата за **10 секунди**, за да завърши инжектирането.

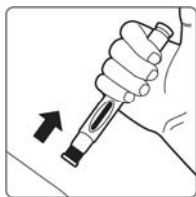
→ *Трябва да чуете второ "щракване", когато активирацият бутон отскача назад.*

→ *Прозорчето сега ще стане цялото червено.*



Уверете се, че сте махнали палеца си от активирация бутон. Вдигнете предварително напълнената писалка право нагоре (ъгъл от 90°).

→ Предпазителят на иглата автоматично ще излезе и ще я заключи, за да Ви предпази от наранявания от иглата.



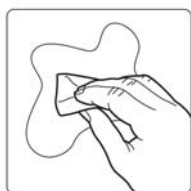
ВНИМАНИЕ:

Ако прозорчето не е изпълнено изцяло с червения индикатор,

- предпазителят на иглата може да не я е заключил.
- Не пипайте върха на предварително напълнената писалка, тъй като може да се убодете.
- може да не сте получили цяла доза.
- Не се опитвайте да използвате предварително напълнената писалка отново
- Не повтаряйте инжекцията
- Свържете се непременно с медицинския специалист.

След инжектирането:

Избършете мястото на инжектиране с тампона със спирт, ако е необходимо.



8) Изхвърлете предварително напълнената писалка

Указанията по-долу трябва да се използват като общо ръководство за правилно изхвърляне:

Не е необходимо да поставяте отново капачката. Сложете използваната предварително напълнена писалка и капачката в непробиваем контейнер за еднократна употреба, който може да получите в аптеката или от медицинския специалист. Съхранявайте контейнера през цялото време на място, недостъпно за деца. Изхвърлете пълния контейнер според указанията на Вашия медицински специалист или фармацевта.

