

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Pegasys 180 микрограма (мкг) инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВpeginterferon alfa-2a*180 µg
за един флакон от 1 мл от разтвора*рекомбинантен интерферон алфа-2а, произведен чрез генно инженерство от *Escherichia coli*, конюгиран с бис-[монометоксиполиетилен гликол] с молекулна маса M_n 40 000.

За помощните вещества виж 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Разтворът е прозрачен и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1. Терапевтични показания****Хроничен хепатит В:**

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

Хроничен хепатит С:

Pegasys е показан за лечение на хроничен хепатит С при възрастни, които са позитивни за HCV-RNA в серума, включително пациенти с компенсирана цироза и/или едновременна инфекция с клинично стабилен HIV (виж 4.4.).

Оптималният начин за приложение на Pegasys при пациенти с хроничен хепатит С е прилагането му в комбинация с рибавирин. Тази комбинация е показана при болни, които не са лекувани преди това, както и при пациенти, които преди това са отговаряли на лечение с алфа интерферон, но са получили рецидив след спиране на терапията.

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

4.2. Дозировка и метод на приложение

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

Когато Pegasys трябва да се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка и с кратката характеристика на продукта на рибавирин.

Доза, която трябва да се приложи, и продължителност на лечението

Хроничен хепатит В:

Препоръчаната доза на Pegasys при HBeAg-положителен и HBeAg-отрицателен хроничен хепатит В е 180 µg веднъж седмично чрез подкожно инжектиране в коремната стена или бедрото в продължение на 48 седмици.

Хроничен хепатит С:

Препоръчаната доза на Pegasys е 180 µg веднъж седмично чрез подкожно инжектиране в коремната стена или бедрото, приложена 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 храната.

Продължителност на лечението

Продължителността на комбинираното лечение на хроничен хепатит С с рибавирин зависи от генотипа на вируса. Терапията на болните, инфектирани с HCV с генотип-1 или генотип 4, независимо от вирусното натоварване, трябва да продължава 48 седмици.

Пациенти, инфектирани с HCV с генотип 2/3, независимо от вирусното натоварване, трябва да се лекуват в продължение на 24 седмици (виж Таблица 1).

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

Генотип	Доза на Pegasys	Доза на рибавирин	Продължителност
Генотип 1	180 микрограма	< 75 кг = 1000 мг	48 седмици
		≥ 75 кг = 1200 мг	48 седмици
Генотип 2/3	180 микрограма	800 мг	24 седмици

Обикновено се счита, че пациентите, инфектирани с генотип 4, са трудни за лечение, а данните от ограничени проучвания (n=66) са съпоставими с дозировката при лечение на болни с генотип 1. Когато се взема решение за продължителността на лечението, трябва да се има предвид и наличието на допълнителни рискови фактори. При пациенти, инфектирани с генотип 5 или 6, също трябва да се има предвид тази дозировка.

Препоръчаната продължителност на монотерапия с Pegasys е 48 седмици.

Едновременно инфектиране с HIV-HCV

Препоръчаната доза на Pegasys, самостоятелно или в комбинация с 800 mg рибавирин, е 180 µg веднъж седмично подкожно в продължение на 48 седмици, независимо от генотипа. Безопасността и ефективността на комбинираната терапия с рибавирин в дози по-високи от 800 mg дневно или продължителност на лечението под 48 седмици не са изследвани.

Предвидимост на отговора и липсата на отговор

Доказано е, че ранният вирусологичен отговор към седмица 12, определен като намаление на вирусното натоварване с 2 log или неоткриваеми нива на HCV RNA, имат прогностична стойност за продължителен отговор (виж Таблица 2 и 8).

Таблица 2. Прогностична стойност на вирусологичния отговор на седмица 12 при препоръчаната схема на дозиране при пациенти с комбинирана терапия с Pegasys

Генотип	Отрицателна			Положителна		
	Без отговор на седм. 12	Без продължителен отговор	Прогностична стойност	Отговор на седм. 12	Продължителен 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 продължителен отговор при пациенти, лекувани с Pegasys като монотерапия, е била 98%.

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

Коригиране на дозата при поява на нежелани реакции

Общи положения

Ако е необходимо коригиране на дозата поради умерени до тежки нежелани реакции (клинични и/или лабораторни находки), начално намаление на дозата до 135 µg обикновено е достатъчно. В някои случаи обаче е необходимо намаление до 90 или 45 µg. След отзвучаване на нежеланата реакция може да се обмисли връщане към или приблизително към първоначалната доза (виж 4.4. и 4.8.).

Хематологични (виж също Таблица 3)

Препоръчва се намаление 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 до повишение на АБН до $> 1000/\text{mm}^3$. Лечението първоначално трябва да се поднови с доза от 90 µg Pegasys и броят на неутрофилите да се проследява.

Препоръчва се намаление на дозата до 90 µg, 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: рибавирин трябва да се намали до 600 мг дневно (200 мг сутрин и 400 мг вечер) в един от следните случаи: (1) ако пациент без значително сърдечно-съдово заболяване получи понижение на хемоглобина до $< 10\text{ g/dL}$ и $\geq 8\text{ g/dL}$ или (2) ако пациент със стабилно сърдечно-съдово 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 сърдечно-съдово заболяване получи потвърдено понижение на хемоглобина до $< 8\text{ g/dL}$; (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 мг дневно рибавирин може да се възстанови, а след това да се увеличи до 800 мг дневно по усмотрение на лекуващия лекар. Връщането към първоначалната дозировка обаче не се препоръчва.

Таблица 3. Коригиране на дозата при поява на нежелани реакции (за повече указания виж също и горния текст)

	Намаление на рибавирин до 600 мг	Спиране на рибавирин	Намаление на Pegasys до 135/90/45 µg	Спиране на Pegasys	Спиране на комбинацията
Абсолютен брой			$< 750/\text{mm}^3$	$< 500/\text{mm}^3$	

неутрофили					
Брой тромбоцити			< 50 000/mm ³ > 25 000/mm ³		< 25 000/mm ³
Хемоглобин – при липса на сърдечно заболяване	< 10 g/dl и ≥ 8.5 g/dl	< 8.5 g/dl			
Хемоглобин – при стабилно сърдечно заболяване	намаляване с ≥ 2 g/dl по време на някоя от 4 седмици	< 12 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. Както и при другите алфа-интерферони обаче, повишение на ALT над изходните нива (ИН) е било наблюдавано при болни, лекувани с Pegasys, включително при пациенти с вирусологичен отговор. По време на клиничните изпитвания при 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 изходно ниво на ALT $\geq 10 \times \text{ULN}$) при 8 от 451 болни, 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 μg . Лечението трябва да се преустанови, ако ALT продължава да се повишава; независимо от намалението на дозата, съпътства се от повишение на билирубина или се появят данни за чернодробна декомпенсация (виж 4.4.).

При пациенти с хроничен хепатит В преходно рязко повишение на нивата на ALT, понякога превишаващо 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 (виж 4.4.).

Специални популации

Пациенти в напреднала възраст

Не е необходимо коригиране на препоръчаната дозировка от 180 мкг веднъж седмично, когато се започва лечение на пациенти в напреднала възраст с Pegasys (виж 5.2.).

Пациенти под 18-годишна възраст

Безопасността и ефективността на Pegasys при тази популация не са установени.

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с краен стадий на бъбречно увреждане трябва да се прилага начална доза от 135 мкг (виж 5.2.). Независимо от началната доза или степента на бъбречното увреждане, пациентите трябва да се проследяват стриктно, като дозата се намали съответно при поява на нежелани ефекти в хода на лечението с Pegasys.

Пациенти с чернодробно увреждане

Доказано е, че при болни 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/C или кървящи варици на хранопровода) (виж 4.3.).

Класификацията Child-Pugh разделя пациентите на групи А, В и С или “леки”, “умерени” и “тежки”, съответстващи на 5-6, 7-9 и 10-15 точки съответно.

Модифицирана оценка

Оценка	Степен на отклонение	Бр. точки
Енцефалопатия	липсва	1
	степен 1-2	2
	степен 3-4*	3
Асцит	липсва	1
	лек	2
	умерен	3
S-bilirubin (mcg/dL)	< 2	1
	2.0-3	2
	> 3	3
SI unit = $\mu\text{mol/l}$	< 34	1
	34-51	2
	>51	3
S-albumin (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 and Saunders (1966)

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към лекарственото вещество, алфа-интерферони или към някое от помощните вещества
- Автоимунен хепатит
- Тежко нарушение на чернодробната функция или декомпенсирала цироза на черния дроб
- Новородени и малки деца под 3-годишна възраст, поради съдържанието на бензилов алкохол като помощно вещество
- Анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, включително нестабилно или неконтролирано сърдечно заболяване в предшестващите 6 месеца (виж 4.4.)
- Бременност и кърмене
- Започване на лечение с Pegasys е противопоказано при пациенти, инфектирани с HIV-HCV, с цироза и с бал по Child-Pugh ≥ 6 .

За противопоказания към рибавирин, когато Pegasys се прилага в комбинация с рибавирин, моля, виж също и кратката характеристика на продукта на рибавирин.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Когато Pegasys ще се прилага в комбинация с рибавирин, моля, виж също и кратката характеристика на продукта на рибавирин.

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

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.

При пациенти, едновременно инфектирани с HIV-HCV, има ограничени данни относно ефективността и безопасността (n = 51) при лица с брой на CD4 под 200 клетки/uL. Поради това се препоръчва внимание при лечението на пациенти с нисък брой на CD4.

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 преди 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)

След започване на лечението трябва да се проведат хематологични изследвания на втората седмица и четвъртата седмица, а биохимични изследвания – на четвъртата седмица. Периодично по време на лечението трябва да се провеждат допълнителни изследвания.

По време на клиничните изпитвания лечението с Pegasys е било свързано с намаление на общия брой бели кръвни клетки (БКК) и на абсолютен брой на неутрофилите (АБН), обикновено започващо през първите две седмици на лечението (виж 4.8.). Прогресивно намаление след 8 седмици на лечение е било наблюдавано не често. По време на клиничните изпитвания с Pegasys намалението на АБН е било обратимо след намаляване на дозата или след преустановяване на лечението (виж 4.2.).

Приложението на Pegasys е било свързано с намаляване на броя на тромбоцитите, който се е връщал към изходните си нива в рамките на периода на наблюдение след лечението (виж 4.8.). В някои случаи може да се наложи коригиране на дозата (виж 4.2.).

По време на клиничните изпитвания е била наблюдавана анемия (хемоглобин $< 10\text{ g/dl}$) при до 15% от пациентите с хроничен хепатит С, лекувани с комбинирана терапия с Pegasys и ribavirin. Честотата зависи от продължителността на лечение и дозата на рибавирин (виж 4.8., Таблица 4). Рискът от развитие на анемия е по-голям при жените.

Както при другите интерферони, трябва да се внимава, когато Pegasys се прилага в комбинация с други потенциални миелосупресори.

Ендокринна система

Има съобщения за поява на отклонения в тироидната функция или влошаване на налично 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 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 (виж 4.8.). Както при другите интерферони, при лечение с Pegasys са били наблюдавани хипогликемия, хипергликемия и захарен диабет (виж 4.8.).

Психиатрични симптоми и симптоми от страна на централна нервна система (ЦНС)

Ако се прецени, че лечението с Pegasys при пациенти с налични тежки психични заболявания или анамнеза за такива състояния е необходимо, то трябва да се започне само след осигуряване на подходяща индивидуална диагноза и лечение на психичното състояние.

При някои пациенти по време на лечение с интерферон или пегинтерферон алфа, са наблюдавани тежки нежелани ефекти от страна на ЦНС, особено депресия, суицидни идеи и опити за самоубийство. При лечение с интерферон или пегинтерферон алфа са наблюдавани и други ефекти от страна на ЦНС, включително агресивно поведение, объркване или промяна на психическото състояние. Ако по време на лечение с Pegasys се появят психични проблеми или ефекти от страна на ЦНС, включително клинични признаци на депресия, препоръчва се внимателно проследяване на пациента поради потенциално сериозния характер на тези нежелани ефекти. Ако симптомите персистират или се влошат, лечението с Pegasys трябва да се преустанови (виж 4.8.).

Сърдечно-съдова система

Лечението с алфа-интерферони, включително Pegasys, е било 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 сърдечно-съдовия статус, лечението трябва да се прекъсне временно или да се преустанови. При пациенти със сърдечно-съдово заболяване, наличието на анемия може да наложи намаление на дозата или преустановяване на лечението с рибавирин (виж 4.2.).

Чернодробна функция

При пациенти, които развият признаци на чернодробна декомпенсация по време на лечението, приложението на Pegasys трябва да се преустанови. Както и при другите алфа-интерферони, по време на лечение с Pegasys е наблюдавано повишение на ALT над изходните нива, включително при пациенти с вирусологичен отговор. Лечението трябва да се спре при прогресивно и клинически значимо повишение на нивата на ALT, независимо от намаляването на дозата, или при едновременно повишение на директния билирубин (виж 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. По време на клиничните изпитвания на Pegasys при пациенти с HBV подчертаното повишение на трансаминазата 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 преустановено до нормализиране на трансаминазата, като другото лечение е продължавало без изменения. 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, бронхоспазъм, 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 авто-антитела и автоимунни заболявания по време на лечение с алфа-интерферон. Пациентите, предразположени към развитие на автоимунни заболявания, може да са изложени на по-голям риск. Пациентите с признаци, съвместими с автоимунни нарушения, трябва да се изследват внимателно и съотношението полза-риск от продължително лечение с интерферони трябва да се преоцени отново (виж също и Ендокринна система в раздел 4.4. и 4.8.).

Фебрилитет

Въпреки че по време на лечение с интерферон често се съобщава за фебрилитет и грипоподобни симптоми, трябва да се изключат други причини за персистиращ фебрилитет, особено сериозни инфекции (бактериални, вирусни, микотични), по-специално при болни с неутропения.

Очни промени

Както при другите интерферони, в редки случаи при лечение с Pegasys се съобщава за ретинопатия, включително кръвоизливи в ретината, оток на папилата, невропатия на зрителния нерв и оклузия на артерията или вената на ретината, които може да доведат до загуба на зрението. Всички пациенти трябва да се подложат на офталмологичен преглед преди началото на лечението. Всеки пациент, който се оплаква от намаление или загуба на зрението, трябва да се подложи на незабавен и пълен офталмологичен преглед. При пациенти с налични очни нарушения (напр. диабетна или хипертонична ретинопатия) се препоръчва провеждането на периодични офталмологични прегледи по време на лечението с Pegasys. Лечението с Pegasys трябва да се преустанови при болни, при които се развият нови или се влошат наличните офталмологични заболявания.

Белодробни промени

Както при другите алфа интерферони, 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

В редки случаи употребата на алфа-интерферони е била свързана с обостряне или поява на псориазис и саркоидоза. Pegasys трябва да се прилага внимателно в случай на псориазис и при поява или влошаване на псориазисни лезии трябва да се обмисли преустановяване на лечението.

Трансплантация

Ефективността и безопасността на лечението с Pegasys не са установени при пациенти с чернодробна трансплантация.

Пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV

Моля, направете справка с кратката характеристика на антиретровирусните лекарствени средства, които 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. По време на клиничното изпитване 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, инфектирани едновременно 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 (виж Кратката характеристика на рибавирин).

Пациенти, инфектирани едновременно с HCV/HIV с напреднала цирроза, 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 едновременно инфектирани циротични пациенти, които може да са свързани с чернодробна декомпенсация, включват: повишени стойности на серумния билирубин, намалени стойности на хемоглобина, повишена алкална фосфатаза или намален брой на тромбоцити, както и лечение с диданозин.

Пациенти с едновременна инфекция трябва да се проследяват внимателно, като по време на терапията трябва да се оценяват по Child-Pugh и лечението трябва да се преустанови незабавно, ако прогресират към Child-Pugh 7 или повече.

4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

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

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

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

Пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV

При 47 пациенти, инфектирани едновременно 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), не са наблюдавани видими данни за лекарствени взаимодействия. Поради голямата вариабилност обаче доверителните интервали са били доста големи. Няма данни за повлияване на плазмената експозиция на рибавирин 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 летална чернодробна недостатъчност, както и периферна невропатия, панкреатит и симптоматична хиперлактатемия/лактацидоза при употреба на рибавирин.

4.6. Бременност и кърмене

Няма адекватни данни за употребата на пегинтерферон алфа-2а при бременни жени. Проучвания при животни с интерферон алфа-2а са показали репродуктивна токсичност (виж 5.3.) и потенциалният риск за човека не е известен. Pegasys не трябва да се използва по време на бременност.

Пациентите, лекувани с Pegasys, трябва да вземат ефикасни контрацептивни мерки.

Не е известно дали пегинтерферон алфа-2а или някоя от съставките на Pegasys се екскретират в кърмата при човека. За да се избегне всяка възможност за сериозни нежелани реакции на Pegasys в кърмачетата, трябва да се реши дали да се продължи кърменето или да се започне лечение с Pegasys въз основа на терапевтичното значение на лекарството за майката.

Употреба 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 болни жени или при партньорки на мъже, лекувани с рибавирин. Всеки метод за предпазване от забременяване може да бъде неуспешен. Поради това от критично значение е жените в детородна възраст и техните партньори да използват два метода на ефективна контрацепция едновременно по време на лечението и 6 месеца след приключването му.

Моля направете справка с Кратките характеристики на продукта, когато Pegasys ще се прилага в комбинация с рибавирин (обърнете особено внимание на 4.3., 4.4. и 4.6. в КХП на рибавирин).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания на ефекта върху способността за шофиране или 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 реакции

Опит от клиничните изпитвания

Честотата и тежестта на най-често съобщаваните нежелани реакции с Pegasys са подобни на тези, съобщени с интерферон алфа-2а. Най-често съобщаваните нежелани реакции с Pegasys 180 мкг са били предимно леко до умерено изразени по тежест и са били овладявани без необходимост от промяна на дозировката или преустановяване на лечението.

Хроничен хепатит В:

По време на клиничните 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, въпреки че честотата на съобщените нежелани реакции е била забележимо по-малка при хроничен хепатит В (виж Таблица 5). Осемдесет

и осем (88%) процента от болните, лекувани с Pegasys, са получили нежелани реакции в сравнение с 53% от пациентите в сравнителната група, лекувана с ламивудин, като 6% от лекуваните с Pegasys и 4% от пациентите, лекувани с ламивудин, са получили сериозни нежелани събития по време на клиничните изпитвания. Пет процента от болните са преустановили лечението с Pegasys поради нежелани събития или лабораторни отклонения, като под 1% са отпаднали от групата, лекувана с ламивудин, поради причини, свързани с безопасността. Степента на прекъсване на лечението при пациентите с цирроза е била подобна на тази от общата популация във всяка група на лечение.

Хроничен хепатит С:

Пациенти, едновременно инфектирани с HIV-HCV

При пациенти, едновременно инфектирани с HIV-HCV, профилът на клиничните нежелани събития на Pegasys, приложен самостоятелно или в комбинация с рибавирин, е бил подобен на този, наблюдаван при пациентите, инфектирани само с HCV (виж Таблицы 4 и 5). 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 едновременна инфекция с брой на CD4+ клетките под 200/μl са ограничени (n = 31).

Таблица 4. представя накратко преглед на безопасността при различните схеми на лечение с Pegasys в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV и болни с HIV-HCV.

Таблица 4. Преглед на безопасността при схеми на лечение с Pegasys – комбинирана терапия с рибавирин при пациенти с HCV или с HIV-HCV

	Моноинфекция с HCV	Моноинфекция с HCV	Едновременна инфекция с HIV- HCV
	Pegasys 180 μg & Ribavirin 800 mg 24 седмици	Pegasys 180 μg & Ribavirin 1000/1200 mg 48 седмици	Pegasys 180 μg & Ribavirin 800 mg 48 седмици
Сериозни нежелани събития	3%	11%	17%
Анемия (хемоглобин < 10 г/дл)	3%	15%	14%

Промяна на дозата на рибавирин	19%	39%	37%
Предварително прекъсване поради нежелани събития	4%	10%	12%
Предварително прекъсване поради лабораторни отклонения	1%	3%	3%

Таблица 5. Нежелани ефекти (честота $\geq 10\%$ във всяка група) при пациенти с HBV или с HCV

Телесна система	HBV	HCV				
	Pegasys 180 μ g 48 седмици n = 448	HCV Pegasys 180 μ g 48 седмици n = 827	HCV Pegasys 180 μ g & Ribavirin 800 mg 24 седмици n = 207	HCV Pegasys 180 μ g & Ribavirin 1000-1200 mg (48 седмици n = 887	HCV IFN alfa-2b 3 MIU & Ribavirin 1000-1200 mg 48 седмици n = 443	HIV-HCV Pegasys 180 μ g & Ribavirin 800 mg 48 седмици n = 288
	%	%	%	%	%	
Метаболизъм и хранене						
Анорексия	13	16	20	27	26	23
Намаляване на теллото	4	5	2	7	10	16
Невро-психични нарушения						
Главоболне	23	52	48	47	49	35
Безсъние	6	20	30	32	37	19
Раздразнителност	3	17	28	24	27	15
Депресия	4	18	17	21	28	22
Замайване	6	14	13	15	14	7
Увреждане на концентрацията	2	9	8	10	13	2
Тревожност	3	6	8	8	12	8

Дихателни нарушения						
Диспнея	1	5	11	13	14	7
Кашлица	2	4	8	13	7	3
Стомашно-чревни нарушения						
Гадене	6	24	29	28	28	24
Диария	6	16	15	14	10	16
Коремна болка	4	15	9	10	9	7
Кожа						
Алопеция	17	22	25	24	33	10
Сърбеж	6	12	25	21	18	5
Дерматит	<1	9	15	16	13	1
Суха кожа	1	5	13	12	13	4
Мускулно-скелетни нарушения						
Миалгия	25	37	42	38	49	32
Артралгия	10	26	20	22	23	16
Общи						
Умора	21	49	45	49	53	40
Пирексия	52	35	37	39	54	41
Ригор	6	30	30	25	34	16
Реакция на мястото на инжектиране	7	22	28	21	15	10
Астения	11	7	18	15	16	26
Болка	1	11	9	10	9	6

Таблица 6. Нежелани ефекти (честота < 10%), съобщени при монотерапия с Pegasys при пациенти с HBV или HCV или в комбинация с рибавирин при болни с HCV

Телесна система	Чести <10% - 5%	Чести <5% - 1%	Нечести или редки сериозни нежелани събития <1% - <0.1%
Инфекции и опаразитяване		херпес симплекс, инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, орална кандидоза	кожна инфекция, пневмония, отит на външното ухо, ендокардит
Неоплазми доброкачествени и злокачествени			Чернодробна неоплазма
Нарушения на кръвта и лимфната система		анемия, лимфаденопатия,	

		тромбоцитопения	
Нарушения на имунната система			идиопатична или тромботична тромбоцитопенична пурпура, тиронидит, псориазис, ревматоиден артрит, системен лупус еритематодес, саркоидоза, анафилаксия
Ендокринни нарушения		хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм	диабет
Психични нарушения	промени на настроението, емоционални нарушения	нервност, намаление на либидото, агресивност	суицидни идеи, самоубийство
Нарушения на нервната система	влошаване на паметта	нарушения на вкуса, слабост, парестезии, хипоестезия, тремор, мигрена, сънливост, хиперестезии, кошмари, синкоп	периферна невропатия, кома
Нарушения на очите		размазано зрение, възпаление на очите, ксерофталмия, болка в очите	язва на роговицата, ретинопатия, съдово нарушение на ретината, кръвоизлив в ретината, оток на папилата, невропатия на зрителния нерв, загуба на зрение
Нарушения на ушите и лабиринта		вертиго, болка в ушите	
Сърдечни нарушения		Сърцебиене, периферен оток, тахикардия	аритмия, надкамерна тахикардия, предсърдно трептене, застойна сърдечна недостатъчност, стенокардия, перикардит, миокарден инфаркт
Съдови нарушения		зачервяване на кожата	мозъчен кръвоизлив, хипертензия
Респираторни, торакални и		болки в гърлото, диспнея при усилие,	хрипове, интерстициален

медиастинални нарушения		епистаксис, назофарингит, конгестия на синусите, ринит, назална конгестия	пневмонит с летален изход, белодробен емболизъм
Стомашно-чревни нарушения	повръщане, сухота в устата, диспепсия	язви в устата, метеоризъм, кървене от венците, стоматит, дисфагия, глосит	пептична язва, кървене от стомашно-чревния тракт, обратима панкреатична реакция (напр. повишение на амилаза/липаза с или без коремна болка)
Хепато-билиарни нарушения			чернодробна недостатъчност, чернодробна дисфункция, мастна чернодробна дегенерация, холангит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив, засилено изпотяване	екзема, нощно изпотяване, псориазис, реакция на фоточувствителност, уртикария, кожно нарушение	ангиоедем
Мускулно-скелетни, съединителнотъканни и костни нарушения	болка в гърба	мускулни спазми, болка в шията, мускулно-скелетна болка, костна болка, артрит, мускулна слабост	миозит
Нарушения на репродуктивната система и гърдите		импотентност	
Общи нарушения и състояния на мястото на приложение		неразположение, летаргия, болка в гърдите, горещи вълни, жажда, грипоподобно заболяване	
Наранявания и отравяния			предозиране на веществото

Много рядко алфа интерфероните, включително Pegasys, използван самостоятелно или в комбинация с ribavirin, могат да предизвикат панцитопения, включително апластична анемия.

При пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, лекувани с комбинирана терапия Pegasys и ribavirin, са съобщавани и други нежелани

реакции при > 1% до < 2% : хиперлактацидемия/лактатна ацидоза, грип, пневмония, лабилност, апатия, шум в ушите, фаринголарингеална болка, хейлит, придобита липодистрофия и хроматурия.

Лабораторни стойности

Лечението с Pegasys е било 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 (виж 4.4.). При до 2% от пациентите, лекувани с монотерапия с Pegasys и с комбинирана терапия с рибавирин, повишените нива на ALT са довели до коригиране на дозата или преустановяване на лечението.

Лечението с Pegasys е било свързано с понижаване на стойностите на хематологичните показатели (левкопения, неутропения, лимфопения, тромбоцитопения и хемоглобин), които обикновено са се подобрявали след коригиране на дозата и са се връщали към нивата преди лечението от 4 до 8 седмици след преустановяване на терапията (виж 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 мкг и рибавирин 1000/1200 мг 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.

Тироидна функция

Лечението с Pegasys е било свързано с клинично значими промени в стойностите на лабораторните показатели на тироидната функция, които са наложили клинична намеса (виж 4.4.). Честотата (4.9%), наблюдавана при пациенти, получаващи Pegasys/ribavirin (NV15801), е била подобна на тази при другите интерферони.

Лабораторни стойности при пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV
Въпреки че признаци на хематологична токсичност (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 преждевременно преустановяване на лечението се е налагало не често. Намаление на АБН под $500 \text{ клетки}/\text{мм}^3$ е наблюдавано при съответно 13% и 11% от пациентите, получавали монотерапия с Pegasys и комбинирано лечение. Намаление на

тромбоцитите под $50\,000/\text{mm}^3$ е наблюдавано при съответно 10% и 8% от пациентите, получавали монотерапия с Pegasys и комбинирано лечение. Анемия (хемоглобин под 10 g/dL) се съобщава при съответно 7% и 14% от пациентите, получавали монотерапия с Pegasys и комбинирано лечение.

4.9. Предозиране

Има съобщения за предозиране на Pegasys, включващо най-малко две инжекции в последователни дни (вместо през една седмица), до ежедневно инжектиране в продължение на една седмица (т.е. 1260 микрограма седмично). При нито един от тези пациенти не е отбелязано необичайно тежко или ограничаващо лечението събитие. По време на клиничните изпитвания са прилагани седмични дози до 540 и 630 μg съответно при пациенти с клетъчен карцином на бъбреците и хронична миелогенна левкемия. Дозо-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

Фармако-терапевтична група: имуностимулиращо средство/цитокин, АТС код: L03AB11

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

След лечение с Pegasys 180 μg нивата на HCV RNA намаляват двуфазно при отговарящи пациенти с хепатит С. Първата фаза на намалението започва 24 до 36 часа след първата доза Pegasys, а втората фаза на намалението започва през следващите 4 до 16 седмици при пациенти, които са достигнали продължителен 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.

Хроничен хепатит В:

Резултати от клиничните изпитвания

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. В проучване WV16240 са набирани пациенти, положителни за HBeAg, а в изпитване WV16241 – болни, отрицателни за HBeAg и положителни за анти-

НВе. В двете изследвания продължителността на лечението е била 48 седмици, с 24-седмичен период на проследяване без лечение. При двете изпитвания е сравнявано лечение с Pegasys плюс плацебо срещу Pegasys плюс монотерапия с ламивудин. В тези клинични изпитвания не са били включвани пациенти, инфектирани едновременно с HBV-HIV.

Степента на отговор в края на периода на проследяване на двете изпитвания е представена на Таблица 7. При изпитване WV16240 първичните крайни точки за ефективност са били НВеAg сероконверсия и HBV ДНК под 10^5 копия/мл. При проучване WV16241 първичните крайни точки за ефективност са били нормализиране на ALT и HBV ДНК под 10^4 копия/мл. HBV ДНК е била измервана чрез COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR Assay (граница на откриване 200 копия/мл).

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

Таблица 7. Серологичен, вирусологичен и биохимичен отговор при хроничен хепатит В

Показател за отговор	НВеAg положителни Клинично изпитване WV16240			НВеAg отрицателни/анти-НВе положителни Клинично изпитване WV16241		
	Pegasys 180 µg & плацебо n = 271	Pegasys 180 µg & Lamivudin e 100 mg n = 271	Lamivudin e 100 mg n = 272	Pegasys 180 µg & плацебо n = 177	Pegasys 180 µg & Lamivudin e 100 mg n = 179	Lamivudin e 100 mg n = 181
НВеAg 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%
НВеAg сероконверсия	3% [#]	3%	0%	3%	2%	0%

*За НВеAg-положителни пациенти: HBV ДНК под 10^5 копия/мл

За НВеAg-отрицателни/анти-НВе-положителни пациенти: HBV ДНК под 2×10^4 копия/мл

[#]стойности на p (в сравнение с ламивудин) под 0.01 (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel)

Хистологичният отговор е подобен в трите групи на лечение във всяко изследване. При пациентите с продължителен отговор 24 седмици след края на

лечението обаче 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 клинично изпитване (WV16866). При пациентите от проучване WV16240, получавали монотерапия с Pegasys и включени в продължителното последващо клинично изпитване, честотата на продължителна HBeAg сероконверсия 12 месеца след края на лечението е била 48% (73/153). При пациентите, получавали монотерапия с Pegasys в изпитване WV16241, степента на отговор на HBV ДНК и нормализирането на ALT 12 месеца след края на лечението е била 42% (41/97) и 59% (58/99) съответно.

Хроничен хепатит С:

Предсказуемост на отговора
Моля, виж раздел 4.2. в Таблица 2.

Доза-отговор при монотерапия

При директно сравняване на дозите, дозата от 180 мкг е била свързана с по-добър продължителен вирусологичен отговор при пациентите с цироза в сравнение с 90 мкг, но подобни резултати са били получени и при проучване при нециротични болни с дози 135 мкг и със 180 мкг.

Потвърдителни клинични изпитвания

Във всичките клинични изпитвания са набирани пациенти, нелекувани дотогава с интерферон, с хроничен хепатит С, потвърден от измерими нива на серумна HCV РНК, повишени нива на ALT (с изключение на изследването NR16071) и чернодробна биопсия, съответстваща на хроничен хепатит. За клинично изпитване NV15495 са набирани пациенти с хистологично доказана цироза (около 80%) или преход към цироза (около 20%). В тези клинични изпитвания са включвани само пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, участвали в изпитване NR15961 (виж Таблица 10). Тези пациенти са имали стабилно HIV заболяване и средният брой на CD4 Т-клетки е бил около 500 клетки/ μ l. Клиничните изпитвания при неотговарящи болни и пациенти с рецидив продължават.

За схемите на лечение, продължителността на терапията и изхода от изследването при пациенти с моноинфекция с HCV и болни, инфектирани едновременно с HIV-HCV, виж таблици 8, 9 и Таблица 10 съответно. 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/мл, еквивалентни на 50 IU/ml) и продължителен отговор, изразяващ се с една отрицателна проба приблизително 6 месеца след края на лечението.

Таблица 8 Вирологичен отговор при пациенти с HCV

	Монотерапия с Pegasys				Комбинирана терапия с Pegasys		
	нециротични и циротични болни		циротични болни		нециротични и циротични болни		
	Изследване NV15496 + NV15497 + NV15801		Изследване NV15495		Изследване NV15942	Изследване NV15801	
	Pegasys 180 µg (n=701) 48 седмици	Интерферон н алфа-2а 6MIU/3MIU & 3 MIU (n=478) 48 седмици	Pegasys 180 µg (n=87) 48 седм.	Интерферон н алфа-2а 3 MIU (n=88) 48 седмици	Pegasys 180 µg & рибавирин 1000/1200 mg (n=436) 48 седмици	Pegasys 180 µg & рибавирин 1000/1200 mg (n=453) 48 седмици	Интерферон н алфа-2b 3 MIU & рибавирин 1000/1200 mg (n=444) 48 седмици
Отговор в края на лечението	55-69%	22% - 28%	44%	14%	68%	59%	52%
Общ продължителен отговор	28-39%	11% - 19%	30%*	8%	63%*	54%**	45%**

* 95% CI за разликата: 11% до 33% стойности на p (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0.001

**95% CI за разликата: 3% до 16% стойности на p (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0.003

Вирологичните отговори на пациентите, лекувани с монотерапия с Pegasys и с комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин, по отношение на генотипа и вирусното натоварване са сумирани в Таблицы 9 и 10 при пациенти с моноинфекция с HCV и съответно болни, инфектирани едновременно с HIV-HCV. Резултатите от клинично изпитване NV15942 дават основание да се препоръча схемата на лечение, основана на генотипа (виж Таблица 1).

Разликата между схемите на лечение обикновено не се повлиява от вирусното натоварване или наличие/липса на цироза. Поради това препоръките за лечение при генотип 1, 2 или 3 не зависят от тези изходни характеристики.

Таблица 9. Продължителен вирологичен отговор, основаващ се на генотипа и вирусното натоварване след комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти с HCV

	Изследване NV15942				Изследване NV15801	
	Pegasys 180 µg & рибавирин 800 mg 24 седмици	Pegasys 180 µg & рибавирин 1000/1200 mg 24 седмици	Pegasys 180 µg & рибавирин 800 mg 48 седмици	Pegasys 180 µg & рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици	Pegasys 180 µg & рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици	Интерферон алфа-2b/ 3 MIU & рибавирин 1000/1200 mg 48 седмици

Генотип 1	29% (29/101)	42% (49/118)*	41% (102/250)*	52% (142/271)*	45% (134/298)	36% (103/285)
Ниско вирусно натоварване	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	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)

* Pegasys 180 мкг, рибавирин 1000/1200 мг, 48 седмици срещу Pegasys 180 мкг, рибавирин 800 мг, 48 седмици: (95% CI) = 1.52 (1.07 до 2.17) стойности на p (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0.020

* Pegasys 180 мкг, рибавирин 1000/1200 мг, 48 седмици срещу Pegasys 180 мкг, рибавирин 1000/1200 мг, 24 седмици: (95% CI) = 2.12 (1.30 до 3.46) стойности на p (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0.002

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

Пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV

Таблица 10. Продължителен вирусологичен отговор, основаващ се на генотипа и вирусното натоварване след комбинирана терапия с Pegasys и рибавирин при пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV

Клинично изпитване NR15961			
	Интерферон алфа-2а 3 MIU & рибавирин 800 mg 48 седмици	Pegasys 180 µg & плацебо 48 седмици	Pegasys 180 µg & рибавирин 800 mg 48 седмици
Всички пациенти	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (51/176)*
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	17% (10/59)	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)

* Pegasys 180 мкг, рибавирин 800 мг срещу Интерферон алфа-2а 3 MIU, рибавирин 800 мг: Odds Ratio (95% CI) = 5.40 (3.42 до 8.54); стойности на p (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) ≤ 0.0001

* Pegasys 180 мкг, рибавирин 800 мг срещу Pegasys 180 мкг: Odds Ratio (95% CI) = 2.89 (1.93 до 4.32); стойности на p (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) ≤ 0.0001

* Интерферон алфа-2а 3 МИУ, рибавирин 800 мг срещу Pegasys 180 мкг: Odds Ratio (95% CI) = 0.53 (0.33 до 0.85); стойности на p (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) \leq 0.0084

HCV пациенти с нормална ALT

В клинично изпитване NR16071 пациенти с HCV и нормални стойности на ALT са били рандомизирани за лечение с Pegasys 180 мкг седмично и рибавирин 800 мг 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 продължителен вирусологичен отговор в това проучване е бил подобен на броя на болните в съответните групи от проучване NV15942.

5.2. Фармакокинетични свойства

Серумни концентрации на пегинтерферон алфа-2а се откриват при здрави лица 3 до 6 часа след еднократно подкожно инжектиране на 180 μ g 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.

Пегинтерферон алфа-2а се намира предимно в кръвния ток и екстрацелуларната течност, както се вижда от обема на разпределение в равновесно 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.

Метаболизмът на Pegasys не е напълно изяснен, обаче изследвания при плъхове показват, че бъбреците са главният орган за екскреция на белязания материал. Системното елиминиране на пегинтерферон алфа-2а при човека е около 100 пъти по-ниско от това на ендогенния интерферон алфа-2а. След интравенозно приложение терминалното време на полуелиминиране на пегинтерферон алфа-2а е около 60 до 80 часа в сравнение с 3 до 4 часа на стандартния интерферон. Терминалното време на полуелиминиране след подкожно приложение е по-продължително (50 до 130 часа). Терминалното време на полуелиминиране може да отразява не само елиминационната фаза на съединението, но и удължената резорбция на Pegasys.

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 два до три пъти в сравнение със стойностите след еднократно приложение. След осем 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 удължено време на полуелиминиране. При пациенти (n = 3) с CL_{crea} между 20-40 мл/мин средният CL/F е намален с 25% в сравнение с болни 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 мкг водят до подобна експозиция като 180 мкг при пациенти с нормална бъбречна функция (виж 4.2.).

Полови разлики

Фармакокинетиката на Pegasys след еднократно подкожно инжектиране на здрави мъже и жени са били сравними.

Пациенти в напреднала възраст

След еднократно подкожно инжектиране на 180 µg Pegasys е наблюдавана забавена, но налична резорбция на Pegasys при хора над 62 години в сравнение с по-млади индивиди (t_{max} 115 часа срещу 82 часа при лица над 62 години в сравнение с по-млади респективно). AUC е била малко по-висока (1663 срещу 1295 ng.h/ml), но максималните концентрации (9.1 срещу 10.3 ng/ml) са били подобни при лицата над 62-годишна възраст. Въз основа на лекарствената експозиция, фармакодинамичния отговор и поносимостта не е необходима по-ниска доза Pegasys при стари хора (виж 4.2.).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на Pegasys е била подобна при здрави лица и при пациенти с хепатит В или С. Наблюдавани са сравними експозиции и фармакокинетични профили при болни 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 резорбцията, основаваща се на AUC, е около 20% до 30% по-висока след инжектиране в корема и бедрото. Експозицията на Pegasys е била намалена при проучвания след приложение на Pegasys в ръката в сравнение с инжектирането му в корема и бедрото.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните проучвания на токсичността, провеждани с Pegasys, са били ограничени поради видовата специфичност на интерфероните. Проучванията на острата и хроничната токсичност са провеждани върху маймуни *simulans* и находките, наблюдавани при животните, третирани с пегинтерферон, са били подобни по естество на тези, предизвикани от интерферон алфа-2а.

Не са провеждани изследвания на репродуктивната токсичност с Pegasys. Както при другите интерферони, приложението на пегинтерферон алфа-2а на женски маймуни е довело до удължаване на менструалния цикъл. Третиранието 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 нежеланите ефекти при човека.

Pegasys плюс рибавирин

Когато се е използвала в комбинация с рибавирин, Pegasys не е предизвикал в маймуни ефекти, които преди това не са били наблюдавани с всяко от лекарствените 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 лекарствените вещества поотделно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Sodium chloride, polysorbate 80, benzyl alcohol, sodium acetate, acetic acid, water for injections

6.2. Несъвместимости

Поради липса на изследвания за съвместимост, Pegasys не трябва да се смесва с други лекарства.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 до 8°C). Да не се замразява.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се пази от светлина.

6.5. Естество и съдържание на опаковката

1 мл инжекционен разтвор във флакони (силиконизирано стъкло тип I) с тапа (бутилова гума). Произвежда се в опаковки от 1 или 4 броя.

6.6. Инструкции за употреба, работа и изхвърляне на продукта

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

Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рош България ЕООД, ул."Бяло поле" 16, 1618 София, България.

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-5841

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

02.08.2002 г.

10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА