

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО
РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА № 15296/18.12.06
Пр. № 19/13.12.2006г
СКОТЕБЛП-В

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pegasys 135 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка съдържа пегинтерферон алфа-2а\* (*peginterferon.alfa-2a\**).....135 микрограма за 0.5 ml 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 пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

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 или 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 (вж. точка 4.4 и 5.1).

##### Хроничен хепатит С:

Pegasys е показан за лечение на хроничен хепатит С при възрастни пациенти, които са позитивни за HCV-RНК в серума, включително 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. Тази комбинация е показана при пациенти, които не са лекувани преди това, както и при пациенти, които преди това са отговорили на лечение с интерферон алфа, но са получили рецидив след спиране на терапията.

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

#### 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 в кратката характеристика на продукта (КХП) на рибавирин.

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

Хроничен хепатит В:

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

Хроничен хепатит С:

Препоръчаната доза на Pegasys е 180 µg 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, 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 (вж. 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 µg	< 75 kg = 1000 mg	48 седмици
		≥ 75 kg = 1200 mg	48 седмици
Генотип 2/3	180 µg	800 mg	24 седмици

Обикновено се счита, че пациентите, инфектирани с генотип 4, са трудни за лечение, а ограничените данни от проучванията (N=66) са съпоставими с дозировката като при пациенти 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 милиграма рибавирин, е 180 µg веднъж седмично подкожно в продължение на 48 седмици, независимо от генотипа. Безопасността и ефикасността 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 РНК, имат прогностична стойност за траен вирусологичен отговор (вж. Таблицы 2 и 8).



**Таблица 2: Прогностична стойност на вирусологичния отговор на седмица 12 при препоръчаната схема на дозиране 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 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). Положителни прогностични стойности от 45% (50/110) и 70% (59/84) са наблюдавани при пациенти, получаващи комбинирана терапия, инфектирани едновременно с HIV-HCV, с вируси с генотип 1 и генотип 2/3.

#### Коригиране на дозата при нежелани лекарствени реакции

##### *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 µg обикновено е достатъчно. В някои случаи обаче е необходимо намаление на дозата до 90 µg или 45 µg. След отзвучаване на нежеланата лекарствена реакция може да се обмисли увеличаване до или към първоначалната доза (вж. 4.4 и 4.8).

##### *Хематологични (вж. също Таблица 3)*

Препоръчва се намаление на дозата при брой на неутрофилите < 750/mm<sup>3</sup>. При пациенти с абсолютен брой неутрофили (АБН) < 500/mm<sup>3</sup> лечението трябва да се преустанови, докато стойностите на АБН достигнат до > 1000/mm<sup>3</sup>. Лечението трябва да се поднови първоначално 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/mm<sup>3</sup>. Препоръчва се преустановяване на лечението, когато броят на тромбоцитите падне до ниво < 25 000/mm<sup>3</sup>.

Следните специфични препоръки се отнасят за лечение на анемия, която се е появила по време на лечението: рибавирин трябва да се намали до 600 mg дневно (200 mg сутрин и 400 mg вечер) в един от следните случаи: (1) ако пациент без значително сърдечносъдово заболяване получи понижаване на хемоглобина до < 10 g/dl и ≥ 8.5 g/dl или (2) ако пациент със стабилно сърдечносъдово заболяване получи понижаване на хемоглобина с ≥ 2 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 понижаване на хемоглобина до < 8.5 g/dl; (2) ако пациент със стабилно сърдечносъдово заболяване поддържа стойности на хемоглобина < 12 g/dl въпреки 4 седмици на лечение с намалена доза. При отзвучаване на отклонението приложението на 600 mg дневно рибавирин може да се възстанови, след което да се увеличи до 800 mg дневно по усмотрение на лекуващия лекар. Връщането към първоначалната дозировка не се препоръчва.



**Таблица 3: Кориждане на дозата при нежелани лекарствени реакции (за повече указания виж също и горния текст)**

	Намаление на рибавирин до 600 mg	Спиране на рибавирин	Намаление на Pegasys до 135/90/45 µg	Спиране на Pegasys	Спиране на комбинацията
Абсолютен брой неутрофили			< 750/mm <sup>3</sup>	< 500/mm <sup>3</sup>	
Брой тромбоцити			< 50 000/mm <sup>3</sup> > 25 000/mm <sup>3</sup>		< 25 000/mm <sup>3</sup>
Хемоглобин – при липса на сърдечно заболяване	< 10 g/dl и ≥ 8.5 g/dl	< 8.5 g/dl			
Хемоглобин – при стабилно сърдечно заболяване	намаление с ≥ 2 g/dl по време на някоя от 4-те 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

Колебанията в отклоненията на функционалните чернодробни проби са чести при пациенти с хроничен хепатит С. Както и при другите алфа интерферони повишение на ALT над изходните нива (ИН) е било наблюдавано при пациенти, 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 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 µg. Лечението трябва да се преустанови, ако ALT продължава да се повишава, независимо от намалението на дозата, или се съпътства от повишение на билирубина или се появят данни за чернодробна декомпенсация (вж. 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 (вж. 4.4).

#### Специални популации

##### Пациенти в напреднала възраст

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

##### Пациенти под 18-годишна възраст

Безопасността и ефикасността на Pegasys при тази популация не са установени. Pegasys е противопоказан при новородени и малки деца до 3-годишна възраст поради помощното вещество бензилов алкохол (вж. 4.3).

##### Пациенти с бъбречно увреждане



При пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване трябва да се прилага начална доза от 135 µg (вж. 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.

#### Пациенти с 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. 4.3).

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

#### Модифицирана оценка

Оценка	Степен на отклонение	Брой точки
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 unit = 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)

#### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към алфа интерферони, или някое от помощните вещества
- Автоимунен хепатит
- Тежко нарушение на чернодробната функция или декомпенсирана цироза на черния дроб
- Новородени и малки деца до 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 шест месеца (вж. 4.4)
- Започване на лечение с Pegasys е противопоказано при пациенти, инфектирани с HIV-НСV, с цироза и с бал по Child-Pugh ≥ 6.

За противопоказания към рибавирин, когато Pegasys ще се прилага в комбинация с рибавирин, моля, направете справка също и в 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), объркване и промяна на психическото състояние, са наблюдавани при приложение на алфа-интерферони. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци или симптоми на психични нарушения. При поява на такива симптоми лекуващият лекар трябва да има предвид потенциалната сериозност на тези нежелани реакции, като трябва да се обмисли необходимостта от адекватно 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 интервенция на психиатър, при необходимост.

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

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

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.

При пациенти, едновременно инфектирани с HIV-HCV, има ограничени данни относно ефикасността 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 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 биохимичните 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 2 седмици на лечението (вж. 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. 4.2).

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



По време на клиничните изпитвания е било 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. 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 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 T<sub>4</sub>. 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. 4.8). Както при другите интерферони, при лечение с Pegasys са били наблюдавани хипогликемия, хипергликемия и захарен диабет (вж. 4.8).

#### *Сърдечносъдова 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 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. 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, е наблюдавано 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. 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 трансаминазите 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 трансаминазите, като другото лечение е продължавало без изменения. Във всички случаи е препоръчано по-често мониториране на чернодробната функция.

#### *Свръхчувствителност*

По време на лечение с алфа интерферони рядко е наблюдавана тежка, остра реакция на свръхчувствителност (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 интерферони. Пациентите, предразположени към развитие на автоимунни заболявания, може да са изложени на по-голям риск. Пациентите с признаци или симптоми, свързани с автоимунни нарушения, трябва да се изследват внимателно и съотношението по-голям риск от



продължително лечение с интерферон трябва да се преоцени (вж. също и *Ендокринна система* в 4.4 и 4.8).

#### *Фебрилитет*

Въпреки че признаци на фебрилитет може да се свързват с грипоподобен 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.

#### *Очни промени*

Както при другите интерферони, 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 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*

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*

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 не са установени при пациенти с чернодробна трансплантация.

#### *Пациенти, инфектирани едновременно 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. 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 (вж. КХП на рибавирин).

Пациенти, инфектирани едновременно 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 едновременно инфектирани 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).

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 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията има само при възрастни.

Приложението на 180 µg 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.

В същото изследване 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.

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.

##### *Пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV*

Не са наблюдавани видими данни за лекарствени взаимодействия 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). 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 летална чернодробна недостатъчност, както и периферна невропатия, панкреатит и симптоматична хиперлактатемия/лактацидоза при приложение на рибавирин.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Няма адекватни данни за приложението на пегинтерферон алфа-2а при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни с интерферон алфа-2а показват репродуктивна токсичност (вж. 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 възможния риск за фетуса.

Не е известно дали някоя от съставките на този лекарствен продукт се екскретират в кърмата при човека. Поради възможността от нежелани лекарствени реакции при кърмачетата, кърменето трябва да се преустанови преди да се започне лечение.

##### *Приложение с рибавирин*

Доказани са значителни тератогенни и/или ембриоцидни ефекти във всички животински видове, третиран 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. И пациентките жени с детероден потенциал, и техните партньори трябва да използват ефективен метод за контрацепция по време на лечението и 4 месеца след приключването му. И пациентите мъже, и техните партньорки трябва да използват ефективен метод за контрацепция по време на лечението и 7 месеца след приключването му. Моля, направете справка в КХП на рибавирин.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху 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

##### *Опит от клиничните изпитвания*

Честотата и тежестта на най-често съобщаваните нежелани рекарствени реакции с Pegasys са подобни на тези, съобщени с интерферон алфа-2а. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции с Pegasys 180 µg 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 лекарствени реакции е била забележимо по-малка при хроничен хепатит В (вж. Таблица 5). Осемдесет и осем (88%) процента от пациентите, лекувани с Pegasys, са получили нежелани лекарствени 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 пациентите 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 цироза 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, съобщени за Pegasys, приложен самостоятелно или в комбинация с рибавирин, е бил подобен на този, наблюдаван при пациентите, инфектирани само с HCV (вж. 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 вирусията по време на терапията или в периода на проследяване. Данните относно пациентите с едновременна инфекция с брой на CD4+ клетките < 200/µl са ограничени (N = 31).

Таблица 4 представя преглед на безопасността при различните схеми на лечение с Pegasys в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV и пациенти 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  Pegasys 180 µg & Ribavirin 800 mg 24 седмици	Моноинфекция с HCV  Pegasys 180 µg & Ribavirin 1000/1200 mg 48 седмици	Едновременна инфекция с HIV-HCV  Pegasys 180 µg & Ribavirin 800 mg 48 седмици
Сериозни нежелани събития	3%	11%	17%
Анемия (хемоглобин < 10 g/dl)	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 реакции (честота ≥ 10% във всяка терапевтична група) при пациенти с HBV или с HCV**

Телесна система	HBV	HCV				
	Pegasys 180 µg  48 седмици N = 448 %	HCV Pegasys 180 µg  48 седмици N = 827 %	HCV Pegasys 180 µg & Ribavirin 800 mg  24 седмици N = 207 %	HCV Pegasys 180 µg & 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 µg & Ribavirin 800 mg  48 седмици N = 288 %
<b>Метаболизъм и хранене</b>						
Анорексия	13	16	20	27	26	23
Намаляване на теглото	4	5	2	7	10	16
<b>Невро-психични нарушения</b>						
Главоболие	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
<b>Респираторни нарушения</b>						
Диспнея	1	5	11	13	14	
Кашлица	2	4	8	13	7	



<b>Стомашно-чревни нарушения</b>						
Гадене	6	24	29	28	28	24
Диария	6	16	15	14	10	16
Коремна болка	4	15	9	10	9	7
<b>Кожа</b>						
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
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система</b>						
Миалгия	25	37	42	38	49	32
Артралгия	10	26	20	22	23	16
<b>Общи</b>						
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 реакции (честота < 10%), съобщени при монотерапия с Pegasis при пациенти с HCV или HCV или в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV**

Телесна система	Чести < 10% - 5%	Чести < 5% - 1%	Нечести до редки сериозни нежелани събития < 1% - < 0.1%
Инфекции и инфестации		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 кръвоносната и лимфна системи		анемия, лимфаденопатия, тромбоцитопения	
Нарушения на имунната система			идиопатична или тромботична тромбоцитопенична пурпура, тирозит, псориазис, ревматоиден артрит, системен лупус еритематодес, саркоидоза, анафилаксия
Нарушения на ендокринната система		хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм	диабет
Психични нарушения	промени на настроението, емоционални нарушения	нервност, намаление на либидото, агресивност	суицидни идеи, самоубийство, психотични нарушения, халюцинации



Нарушения на нервната система	влошаване на паметта	нарушения на вкуса, слабост, парестезии, хипоестезия, тремор, мигрена, сънливост, хиперестезии, кошмари, синкоп	периферна невропатия, кома
Нарушения на окото		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 ухото и вътрешното ухо		вертиго, болка в ушите	загуба на слуха
Сърдечни нарушения		сърцебиене, периферен оток, тахикардия	аритмия, надкамерна тахикардия, предсърдно трептене, застойна сърдечна недостатъчност, ангина пекторис, перикардит, миокарден инфаркт
Съдови нарушения		зачервяване на кожата	мозъчен кръвоизлив, хипертензия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		болки в гърлото, диспнея при усилие, епистаксис, назофарингит, конгестия на синусите, ринит, назална конгестия	хрипове, интерстициален 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 (т.е. повишение на амилаза/липаза със 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, нарушение на кожата	ангиоедем
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костната система	болка в гърба	мускулни спазми, болка в шията, мускулно-скелетна болка, костна болка, артрит, мускулна слабост	миозит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		импотентност	
Общи нарушения и ефекти 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 рибавирин, могат да предизвикат панцитопения, включително апластична анемия.

При пациенти, инфектирани с HIV-HCV, лекувани с комбинирана терапия Pegasys и рибавирин, са съобщавани и други нежелани реакции при  $\geq 1\%$  до  $\leq 2\%$  от пациентите: хиперлактацидемия/лактацидоза, грип, пневмония, емоционална 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 (вж. 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 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 (вж. 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  $\mu g$  и рибавирин 1000/1200 mg 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 (вж. 4.4). Честотата (4.9%), наблюдавана при пациенти, получаващи Pegasys/рибавирин (NV15801), е била подобна на тази, наблюдавана при другите интерферони.

#### *Лабораторни стойности при пациенти, инфектирани едновременно 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  $500 \text{ клетки}/\text{mm}^3$  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  $< 10 \text{ g/dl}$ ) се съобщава при съответно 7% и 14% от пациентите, получавали монотерапия с Pegasys или комбинирано лечение.

## 4.9 Предозиране



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 µg седмично). При нито един от тези пациенти не са отбелязани необичайни, тежки или ограничаващи лечението събития. 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

Фармакотерапевтична група: Имуностимулиращ продукт/Цитокин, АТС код: L03A B11

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.

След лечение с Pegasys 180 µg 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.

#### 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 проучване WV16240 са набирани пациенти, положителни за HBeAg, а в изпитване WV16241 – пациенти, отрицателни за HBeAg и положителни за анти-HBe. И 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 ламивудин срещу 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 в Таблица 7. При изпитване WV16240 първичните крайни точки за ефикасност са били HBeAg сероконверсия и HBV ДНК под  $10^5$  копия/ml. При проучване WV16241 първичните крайни точки за ефикасност са били нормализиране на ALT и HBV ДНК под  $10^4$  копия/ml. HBV ДНК е била измервана чрез COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR Assay (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 отговор между тези пациенти и пациентите без напреднала фиброза или цироза.



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

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

\*За HBeAg-положителни пациенти: HBV ДНК < 10<sup>5</sup> копия/ml

За HBeAg-отрицателни/анти-HBe-положителни пациенти: HBV ДНК < 2 x 10<sup>4</sup> копия/ml

<sup>#</sup>стойности на p (в сравнение с ламивудин) ≤ 0.01 (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel)

Хистологичният отговор е подобен в трите групи на лечение във всяко изследване; 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 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 съответно 42% (41/97) и 59% (58/99).

### Хроничен хепатит С

#### *Предвидимост на отговора*

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

#### *Доза-отговор при монотерапия*

При директно сравняване с дозата от 90 µg, дозата от 180 µg е била свързана с по-добър продължителен вирусологичен отговор при пациентите с цироза, но и при едно проучване при нециротични пациенти подобни резултати са били получени с дози от 135 µg и 180 µg.

#### *Потвърдителни клинични изпитвания*

Във всичките 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 изследването NR16071) и чернодробна биопсия, съответстваща на хроничен хепатит. За клинично изпитване 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 изпитване NR15961 (виж Таблица 10). Тези пациенти са имали стабилно HIV заболяване и средният брой на CD4 Т-клетки е бил около 500 клетки/µl. Клиничните изпитвания при неотговарящи пациенти и пациенти с рецидив продължават.

За схемите на лечение, продължителността на терапията и изхода от изследването при пациенти с моноинфекция с HCV и пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, виж съответно Таблицы 8, 9 и Таблица 10. Вирусологичният отговор е определен като неоткриваем





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 8: Вирусологичен отговор при пациенти с HCV**

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

\* 95% CI за разликата: 11% до 33%

\*\*95% CI за разликата: 3% до 16%

стойности на p (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0.001

стойности на p (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0.003

Вирусологичните 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 пациенти, инфектирани едновременно с HCV-HCV. Резултатите от клинично изпитване NV15942 дават основание да се препоръча схемата на лечение, основана на генотипа (вж. 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 вирусологичен 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
<b>Генотип 1</b>	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)
<b>Генотип 2/3</b>	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)
<b>Генотип 4</b>	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

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

\* Pegasys 180 µg, рибавирин 1000/1200 mg, 48 седмици срещу Pegasys 180 µg, рибавирин 1000/1200 mg, 24 седмици: Odds ratio (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-2a е доказана също и по отношение на хистологичния отговор, включително при пациенти с цироза и/или пациенти, 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-2a 3 MIU & Рибавирин 800 mg 48 седмици	Pegasys 180 µg & Плацебо 48 седмици	Pegasys 180 µg & Рибавирин 800 mg 48 седмици
<b>Всички пациенти</b>	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
<b>Генотип 1</b>	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)
<b>Генотип 2/3</b>	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 µg, рибавирин 800 mg срещу Интерферон алфа-2a 3 MIU, рибавирин 800 mg: Odds ratio (95% CI) = 5.40 (3.42 до 8.54); стойности на p (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0.0001

\* Pegasys 180 µg, рибавирин 800 mg срещу Pegasys 180 µg: Odds ratio (95% CI) = 2.89 (1.93 до 4.32); стойности на p (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0.0001

\* Интерферон алфа-2a 3 MIU, рибавирин 800 mg срещу Pegasys 180 µg: Odds ratio (95% CI) = 0.53 (0.33 до 0.85); стойности на p (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = < 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 µg седмично и рибавирин 800 mg 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, съобщен от групите в това проучване, е бил подобен на броя на пациентите 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 µg Pegasys. До 24 часа се достига около 80% от максималната серумна концентрация. Резорбцията 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; изследвания при плъхове обаче 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 полуживот на пегинтерферон алфа-2а е около 60 до 80 часа в сравнение с 3 до 4 часа на стандартния интерферон. Терминалното време на полуживот след подкожно приложение е по-продължително [50 до 130 часа]. Терминалното време на полуживот 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 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 удължено време на 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 µg водят до подобна експозиция като дози от 180 µg при пациенти с нормална бъбречна функция (вж. 4.2).

### *Полови разлики*

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

### *Пациенти в напреднала възраст*

При хора над 62 години след еднократно подкожно инжектиране на 180 µg Pegasys наблюдавана забавена, но налична резорбция на Pegasys в сравнение с млади здрави 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 (вж. 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 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 резорбция, 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**

Неклиничните проучвания за токсичността, провеждани с Pegasys, са били ограничени поради видовата специфичност на интерфероните. Проучванията на острата и хроничната токсичност са провеждани при маймуни *суполгус* и находките, наблюдавани при животните, третираны 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 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 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**

натриев хлорид  
полисорбат 80  
бензилов алкохол  
натриев ацетат  
оцетна киселина  
вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, Pegasys 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 Данни за опаковката**

0.5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (силиконизирано стъкло тип I) с бутало със запушалка и предпазна капачка на върха (бутилова гума, ламинирана от страната на продукта с флуор-съдържаща смола) и игла.  
Произвежда се в опаковки от 1, 4 или 12.

#### **6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт или отпадъчни материали от него**

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

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

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рош България ЕООД, ул. "Бяло поле" №16, София 1618, България

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

П-5840/02.08.2002 г.

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

02.08.2002 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Ноември 2006 г.

