

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pegasys 180 mikrogramů injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 180 mikrogramů peginterferonu alfa-2a* v 1 ml roztoku.

Síla vypovídá o množství interferonu alfa-2a jako složky peginterferonu alfa-2a, bez ohledu na podíl pegylace.

*Léčivá látka, peginterferon alfa-2a, vzniká kovalentní konjugací proteinu interferonu alfa-2a, který je produkován technologií rekombinantní DNA v *Escherichia coli*, s bis-[monometoxypolyethylenglykolem].

Síla léčivého přípravku nemá být srovnávána s jinými pegylovanými či nepegylovanými proteiny stejné terapeutické třídy. Další informace viz bod 5.1.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička s 1 ml roztoku obsahuje 10 mg benzylalkoholu

Jedna injekční lahvička s 1 ml roztoku obsahuje 0,05 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Roztok je čirý bezbarvý až světle nažloutlý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Chronická hepatitida B

Dospělí pacienti

Přípravek Pegasys je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B, HBeAg pozitivních nebo negativních, s kompenzovaným jaterním onemocněním a u kterých je prokázána virová replikace, zvýšené hodnoty alaninaminotransferázy (ALT) a s histologicky prokázaným zánětem a/nebo fibrózou jater (viz body 4.4 a 5.1).

Pediatrickí pacienti ve věku 3 let a starší

Přípravek Pegasys je indikován k léčbě HBeAg-pozitivní CHB u dětí a dospívajících, kteří nemají cirhózu, a jsou ve věku 3 let a starší a mají prokázanu replikaci viru a persistentní elevaci sérových hladin ALT. Informace související s rozhodnutím o zahájení léčby u pediatrických pacientů naleznete v bodech 4.2, 4.4 a 5.1.

Chronická hepatitida C

Dospělí pacienti

Přípravek Pegasys je indikován v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě chronické hepatitidy C (CHC) u pacientů s kompenzovaným onemocněním jater (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Informace o specifické aktivitě genotypové infekce viru hepatitidy C (HCV) naleznete v bodech 4.2 a 5.1.

Pediatrickí pacienti ve věku 5 let a starší

Přípravek Pegasys v kombinaci s ribavirinem je indikován k léčbě CHC u dosud neléčených dětí a dospívajících ve věku 5 let a starších, kteří mají pozitivní nález HCV-RNA v séru.

Při rozhodování o zahájení léčby v dětství je důležité vzít v úvahu, že kombinovaná léčba vede k inhibici růstu. Reverzibilita inhibice růstu je nejistá. Rozhodnutí o léčbě má být provedeno na základě individuálního zhodnocení pacienta (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie může být vedena pouze lékařem, který má zkušenosti s léčením pacientů s hepatitidou B nebo C.

Věnujte také pozornost souhrnu údajů o přípravku příslušných léčivých přípravků, které jsou použity v kombinaci s přípravkem Pegasys.

Monoterapie při léčbě hepatitidy C má být zvážena pouze v případě kontraindikace s dalšími léčivými přípravky.

Dávkování

Chronická hepatitida B – dospělí pacienti

Doporučené dávkování a trvání léčby přípravkem Pegasys jak u HBeAg-pozitivní, tak u HBeAg-negativní CHB je 180 mikrogramů podávaných jednou týdně po dobu 48 týdnů. Informace o prediktivních hodnotách odpovědi na léčbu, viz bod 5.1.

Chronická hepatitida C – dospělí pacienti

Dospělí pacienti dosud neléčení

Doporučená dávka přípravku Pegasys podávaného v monoterapii nebo v kombinaci s perorálním ribavirinem je 180 mikrogramů jednou týdně.

Doporučená dávka ribavirinu pro použití v kombinaci s přípravkem Pegasys je uvedena v tabulce 1. Dávka ribavirinu má být užívána s jídlem.

Trvání léčby – léčba přípravkem Pegasys v kombinaci s ribavirinem

Doba podávání terapie kombinované s ribavirinem u CHC závisí na genotypu viru. Pacienti infikovaní virem HCV genotypu 1, kteří měli v týdnu 4 detekovatelnou HCV RNA, mají být léčeni 48 týdnů bez ohledu na virovou nálož před léčbou.

Léčbu v trvání 24 týdnů je třeba uvážit u pacientů infikovaných

- virem genotypu 1, u nichž byla virová nálož na počátku léčby nízká (LVL) ($\leq 800\,000$ IU/ml)
- nebo virem genotypu 4,

u nichž byla HCV RNA ve 4. týdnu léčby již negativní a negativní zůstala i v týdnu 24. Celková doba léčby trvající 24 týdnů však může být spojena s vyšším rizikem relapsu než léčba trvající 48 týdnů (viz bod 5.1). U těchto pacientů je při rozhodování o délce léčby zapotřebí vzít v úvahu snášenlivost kombinované terapie a další prognostické faktory, např. stupeň fibrózy. Při uvažování o zkrácení doby léčby u pacientů s genotypem 1 a vysokou virovou náloží na počátku léčby ($> 800\,000$ IU/ml) má být postupováno se zvýšenou opatrností vzhledem k tomu, že jsou k dispozici omezené údaje naznačující negativní dopad na setrvalou virologickou odpověď.

Pacienti infikovaní HCV o genotypu 2 nebo 3, kteří mají detekovatelnou HCV RNA v týdnu 4, mají dostávat léčbu trvající 24 týdnů bez ohledu na virovou nálož před léčbou. O léčbě trvající pouze 16 týdnů lze uvažovat u vybraných pacientů s genotypem 2 nebo 3 s nízkou virovou náloží (LVL) ($\leq 800\,000$ IU/ml) na počátku léčby, kteří měli po 4 týdnech léčby negativní HCV a zůstávají negativní do 16. týdne. Celkové trvání léčby v délce 16 týdnů může být spojeno s nižší možností odpovědi a je spojena s vyšším rizikem relapsu než 24týdenní léčba (viz bod 5.1). Při zvažování jiné než standardní 24týdenní doby trvání léčby je u těchto pacientů třeba brát v úvahu snášenlivost kombinované terapie a přítomnost dalších klinických nebo prognostických faktorů, jako je např. stupeň fibrózy. Při zkracování doby léčby u pacientů infikovaných virem o genotypu 2 nebo 3, kteří měli na počátku léčby vysokou virovou nálož (HVL) ($> 800\,000$ IU/ml) a kteří byli po 4 týdnech léčby HCV negativní, je třeba postupovat se zvýšenou opatrností, neboť zkrácení léčby může mít významný negativní dopad na setrvalou virologickou odpověď (*sustained virological response*, SVR) (viz tabulka 1).

U pacientů infikovaných virem o genotypu 5 nebo 6 jsou k dispozici pouze omezené údaje, proto se doporučuje léčba kombinovaná s ribavirinem v dávce 1 000/1 200 mg, která má trvat 48 týdnů.

Tabulka 1: Doporučené dávkování kombinované terapie u dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C

Genotyp	Dávka přípravku Pegasys	Dávka ribavirinu	Délka léčby
Genotyp 1 LVL s RVR*	180 mikrogramů	$< 75\text{ kg} = 1\,000\text{ mg}$ $\geq 75\text{ kg} = 1\,200\text{ mg}$	24 týdnů nebo 48 týdnů
Genotyp 1 HVL s RVR*	180 mikrogramů	$< 75\text{ kg} = 1\,000\text{ mg}$ $\geq 75\text{ kg} = 1\,200\text{ mg}$	48 týdnů
Genotyp 4 s RVR	180 mikrogramů	$< 75\text{ kg} = 1\,000\text{ mg}$ $\geq 75\text{ kg} = 1\,200\text{ mg}$	24 týdnů nebo 48 týdnů
Genotyp 1 nebo 4 bez RVR	180 mikrogramů	$< 75\text{ kg} = 1\,000\text{ mg}$ $\geq 75\text{ kg} = 1\,200\text{ mg}$	48 týdnů
Genotyp 2 nebo 3 bez RVR**	180 mikrogramů	800 mg	24 týdnů
Genotyp 2 nebo 3 LVL s RVR**	180 mikrogramů	800 mg ^(a)	16 týdnů ^(a) nebo 24 týdnů
Genotyp 2 nebo 3 HVL s RVR**	180 mikrogramů	800 mg	24 týdnů

*RVR ("rapid viral response") = rychlá protivirová odpověď (nedetekovatelná HCV RNA) v týdnu 4 a nedetekovatelná HCV RNA v týdnu 24

**RVR ("rapid viral response") = rychlá protivirová odpověď (negativní HCV RNA) v týdnu 4

LVL = $\leq 800\,000$ IU/ml; HVL = $> 800\,000$ IU/ml

^(a) V současné době není jasné, jestli vyšší dávka ribavirinu (t.j. 1 000 nebo 1 200 mg/den, v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta) má za následek vyšší počet SVR (setrvalé virologické odpovědi) než dávka 800 mg/den, pokud je léčba zkrácena na 16 týdnů.

Konečný klinický účinek zkrácené 16týdenní léčby v porovnání s 24týdenní léčbou není známý vzhledem k potřebě opakované léčby u pacientů, kteří na léčbu neodpověděli, a u pacientů s relapsem.

Doporučovaná délka monoterapie přípravkem Pegasys je 48 týdnů.

Již léčení dospělí pacienti

Doporučená dávka přípravku Pegasys v kombinaci s ribavirinem je 180 mikrogramů jednou týdně subkutánně. Pacientům s tělesnou hmotností nižší než 75 kg má být bez ohledu na genotyp podávána dávka 1 000 mg ribavirinu denně, pacientům s hmotností 75 kg a více má být bez ohledu na genotyp podávána dávka 1 200 mg ribavirinu denně.

Pacienti s detekovatelným virem v týdnu 12 mají terapii ukončit. Doporučená celková délka léčby je 48 týdnů. Pokud jsou léčeni pacienti infikovaní virem genotypu 1, kteří dříve neodpovídali na léčbu peginterferonem v kombinaci s ribavirinem, je doporučená celková délka léčby 72 týdnů (viz bod 5.1).

Dospělí pacienti koinfikovaní HIV-HCV

Doporučené dávkování přípravku Pegasys podávaného samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem je 180 mikrogramů podkožně jednou týdně po dobu 48 týdnů. Pacienti infikovaní HCV genotypem 1 s tělesnou hmotností <75 kg by měli dostávat dávku ribavirinu 1 000 mg denně a pacienti s hmotností ≥75 kg 1 200 mg denně. Pacienti infikovaní jiným genotypem HCV než genotypem 1 mají dostávat 800 mg ribavirinu denně. Léčba trvající méně než 48 týdnů nebyla dostatečně studována.

Trvání léčby při použití přípravku Pegasys v kombinaci s dalšími léčivými přípravky

Věnujte také pozornost souhrnu údajů o přípravku příslušných léčivých přípravků, které jsou použity v kombinaci s přípravkem Pegasys.

Předpověditelnost odpovědi a nedostatečné odpovědi při léčbě přípravkem Pegasys v kombinaci s ribavirinem - u dříve neléčených pacientů

Dosažení trvalé odpovědi lze předpokládat při časně virologické odpovědi hodnocené ve 12. týdnu, která je definována jako 2 log poklesu hladiny HCV RNA nebo její neměřitelné hodnoty (viz tabulky 2 a 13).

Tabulka 2: Předpokládaná virologická odpověď při doporučeném dávkovacím schématu kombinované léčby s přípravkem Pegasys hodnocená ve 12. týdnu u dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C

Genotyp	Negativní			Pozitivní		
	Bez odpovědi ve 12. týdnu	Bez setrvalé odpovědi	Prediktivní hodnota	Odpověď ve 12. týdnu	Setrvalá odpověď	Prediktivní hodnota
Genotyp 1 (n=569)	102	97	95 % (97/102)	467	271	58 % (271/467)
Genotyp 2 a 3 (n=96)	3	3	100 % (3/3)	93	81	87 % (81/93)

Negativní předpokládaná hodnota setrvalé odpovědi u nemocných léčených přípravkem Pegasys v monoterapii dosáhla 98 %.

Podobná negativní předpokládaná hodnota byla zjištěna u pacientů koinfikovaných HIV-HCV léčených monoterapií přípravkem Pegasys resp. kombinací s ribavirinem (100 % (130/130) resp. 98 % (83/85)). Pozitivní předpokládaná hodnota 45 % (50/110) a 70 % (59/84) byla zjištěna u genotypu 1 a genotypu 2/3 u pacientů současně infikovaných HIV i HCV, kteří obdrželi kombinovanou terapii.

Předpověditelnost odpovědi a nedostatečné odpovědi při léčbě přípravkem Pegasys v kombinaci s ribavirinem - u již léčených pacientů

Při znovu zahájení léčby v délce 48 nebo 72 týdnů u dříve nereagujících pacientů bylo prokázáno, že virová suprese v týdnu 12 (nedetekovatelná HCV RNA je definována jako < 50 IU/ml) předpovídá setrvalou virologickou odpověď. Pravděpodobnost nedosažení setrvalé virologické odpovědi v týdnu 48 nebo 72 léčby, pokud virové suprese nebylo dosaženo v týdnu 12, byla 96 % (363/380), resp. 96 % (324/339). Pravděpodobnost udržení setrvalé virologické odpovědi v týdnu 48 nebo 72 léčby, pokud virové suprese bylo dosaženo v týdnu 12, byla 35 % (20 z 57), resp. 57 % (57 ze 100).

Přizpůsobení dávek při výskytu nežádoucích účinků u dospělých pacientů

Obecně

Pokud je vyžadováno přizpůsobení dávek z důvodu výskytu středně závažných až závažných nežádoucích účinků (klinických a/nebo laboratorních), obecně se doporučuje iniciální redukce dávky u dospělých pacientů na 135 mikrogramů. V některých případech je nezbytné snížit dávku na 90 nebo až na 45 mikrogramů. Opětovný návrat k původnímu dávkování může být uskutečněn až po ústupu nežádoucích účinků (viz body 4.4 a 4.8).

Hematologické reakce (viz také tabulka 3)

Snížení dávky u dospělých pacientů je doporučováno při absolutním počtu neutrofilních granulocytů (ANC) 500 až < 750 buněk/mm³. Pokud ANC poklesne na < 500 buněk/mm³, léčba má být přerušena na tak dlouho, dokud se počet neutrofilů nevrátí na hodnoty $> 1\,000$ buněk/mm³. Léčba je opětovně zahajována dávkou přípravku Pegasys 90 mikrogramů za současné kontroly počtu neutrofilních granulocytů.

Snížení dávky na 90 mikrogramů je doporučováno v případě poklesu počtu trombocytů na hodnoty 25 000 až $< 50\,000$ buněk/mm³. Přerušeni terapie je doporučováno při snížení počtu trombocytů na $< 25\,000$ buněk/mm³.

Specifická doporučení pro zvládnutí léčbou vyvolané anémie u dospělých: dávka ribavirinu se redukuje na 600 miligramů za den (200 miligramů ráno a 400 miligramů večer), pokud se vyskytne kterákoliv z následujících situací: (1) u pacienta bez kardiovaskulárního onemocnění dojde k poklesu hemoglobinu na hodnoty < 10 g/dl a $\geq 8,5$ g/dl; nebo (2) u pacienta se stabilizovaným kardiovaskulárním onemocněním klesne hemoglobin o hodnotu ≥ 2 g/dl v průběhu 4 týdnů léčby. Návrat k původnímu dávkování se nedoporučuje. Ribavirin je nutno vysadit v následujících situacích: (1) u pacienta bez zřejmého kardiovaskulárního onemocnění, u kterého došlo k poklesu hemoglobinu na hodnoty $< 8,5$ g/dl; (2) u pacienta se stabilizovaným kardiovaskulárním onemocněním, který vykazuje dále hodnoty hemoglobinu < 12 g/dl i přesto, že mu byly dávky na dobu 4 týdnů sníženy. Pokud dojde k úpravě abnormalit, může být znovu zahájeno podávání ribavirinu v dávkách 600 miligramů denně s následným zvýšením na 800 miligramů denně – podle uvážení ošetřujícího lékaře. Návrat k původním dávkám se nedoporučuje.

**Tabulka 3: Přizpůsobení dávek při výskytu nežádoucích účinků u dospělých pacientů
(Podrobnější návod viz předchozí text)**

	Snížení ribavirinu na 600 mg	Přerušení podávání ribavirinu	Snížení přípravku Pegasys na 135/90/45 mikrogramů	Přerušení podávání přípravku Pegasys	Vysazení kombinace
Absolutní počet neutrofilních granulocytů			500 až < 750 buněk/mm ³	< 500 buněk/ mm ³	
Počet trombocytů			25 000 až < 50 000 buněk/mm ³		< 25 000 buněk/mm ³
Hladina hemoglobinu - bez srdečního onemocnění	< 10 g/dl, a ≥ 8,5 g/dl	< 8,5 g/dl			
Hladina hemoglobinu - stabilní srdeční onemocnění	Snížení o ≥ 2 g/dl během 4 týdnů	< 12 g/dl i přes redukci dávky na dobu 4 týdnů			

Při intoleranci k ribavirinu pokračujeme v monoterapii přípravkem Pegasys.

Jaterní funkce

Kolísání hodnot jaterních testů je u pacientů s CHC běžné. U pacientů léčených přípravkem Pegasys, včetně pacientů s virologickou odpovědí, bylo pozorováno zvýšení hladin ALT oproti hodnotám vstupním (BL).

Izolované zvýšení hodnoty ALT ($\geq 10 \times$ horní hranice normy [ULN], nebo $\geq 2 \times$ BL u pacientů s BL ALT $\geq 10 \times$ ULN), které se upravilo bez nutnosti modifikovat dávky, bylo v klinických studiích s CHC u dospělých pacientů pozorováno u 8 ze 451 pacientů léčených kombinovanou terapií. V případech progredujícího či perzistujícího zvýšení ALT má být dávka snížena nejprve na 135 mikrogramů. Pokud zvyšování hladiny ALT pokračuje i při snížení dávky nebo je spojeno s nálezem zvýšeného bilirubinu či jaterní dekompenzace, je nutno léčbu přerušit (viz bod 4.4).

Pro pacienty s CHB nejsou neobvyklá přechodná zvýšení hodnot ALT, která mohou překročit až desetinásobek ULN a mohou být odrazem imunitní reakce eliminující virus. Léčba nemá být zahájena, pokud hodnota ALT překračuje desetinásobek ULN. Při výskytu vysokých hodnot ALT se má zvážit pokračování v léčbě s častějším monitorováním jaterních funkcí. Jestliže došlo k vysazení přípravku Pegasys či redukci jeho dávky, lze opět zahájit léčbu přípravkem Pegasys či zvýšit jeho dávku po odeznění vysokých hodnot ALT (viz bod 4.4).

Chronická hepatitida B a C – pediatričtí pacienti

Přípravek Pegasys je kontraindikován u novorozenců a malých dětí ve věku do 3 let, protože obsahuje pomocnou látku benzylalkohol (viz body 4.3 a 4.4).

U pacientů, kteří zahájí léčbu před 18. narozeninami, má být až do dokončení léčby zachováno pediatrické dávkování.

Dávkování přípravku Pegasys u pediatrických pacientů vychází z plochy tělesného povrchu (BSA). Pro výpočet BSA se doporučuje použití Mostellerovy rovnice:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\left(\frac{\text{výška (cm)} \times \text{hmotnost (kg)}}{3\,600}\right)}$$

Doporučená délka léčby u pacientů s CHB je 48 týdnů.

Před zahájením léčby u pacientů s CHB má být zaznamenána persistentní elevace sérových hladin ALT. Četnost odpovědí byla nižší u pacientů s žádným až minimálním zvýšením hladiny ALT na počátku léčby (viz bod 5.1).

Délka léčby přípravkem Pegasys v kombinaci s ribavirinem u pediatrických pacientů s CHC závisí na virovém genotypu. Pacienti s virovým genotypem 2 nebo 3 mají být léčeni po dobu 24 týdnů, zatímco pacienti s jakýmkoliv jiným genotypem mají být léčeni po dobu 48 týdnů. Pacienti, u kterých bude i přesto po počátečních 24 týdnech léčby dosud detekovatelná hladina HCV RNA, mají léčbu ukončit, protože není pravděpodobné, že by se další léčbou dosáhlo setrvalé virologické odpovědi.

U dětí a dospívajících ve věku 3 až 17 let s CHB, kteří mají BSA vyšší než 0,54 m², a u dětí a dospívajících ve věku 5 až 17 let s CHC, kteří mají BSA vyšší než 0,71 m², jsou doporučené dávky přípravku Pegasys uvedené v tabulce 4.

Tabulka 4: Doporučené dávkování přípravku Pegasys u pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou B a chronickou hepatitidou C

Rozmezí plochy tělesného povrchu (m ²) (BSA)		Týdenní dávka (μg)
CHC	CHB	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
	0,75-1,08	90
	1,09-1,51	135
	> 1,51	180

U pediatrických pacientů lze v závislosti na toxicitě provést až tři stupně úpravy dávkování předtím, než bude zvažováno přerušení nebo ukončení podávání (viz tabulka 5).

Tabulka 5: Doporučené úpravy dávky přípravku Pegasys u pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou B nebo chronickou hepatitidou C

Počáteční dávka (μg)	1. stupeň snížení (μg)	2. stupeň snížení (μg)	3. stupeň snížení (μg)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Doporučení pro úpravu dávky přípravku Pegasys při projevech toxicity u pediatrické populace s CHB a s CHC jsou uvedena v tabulce 6.

Tabulka 6: Doporučené úpravy dávky přípravku Pegasys při projevech toxicity u pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou B nebo chronickou hepatitidou C

Toxicita	Úprava dávky přípravku Pegasys
Neutropenie	500 až < 750 buněk/mm ³ : okamžitá úprava 1. stupně 250 až < 500 buněk/mm ³ : přerušení podávání do ≥ 1 000 buněk/mm ³ , pak pokračování v dávce s úpravami 2. stupně a monitorování < 250 buněk/mm ³ (nebo febrilní neutropenie): ukončení léčby
Trombocytopenie	Trombocyty 25 000 až < 50 000 buněk/mm ³ : úprava 2. stupně Trombocyty < 25 000 buněk/mm ³ : ukončení léčby
Elevace alaninaminotransferázy (ALT)	U persistentních nebo rostoucích elevací ≥ 5, ale < 10 x ULN: snížení dávky s úpravou 1. stupně a týdenní kontrola k zajištění stabilní nebo klesající hodnoty ALT U persistentních hodnot ALT ≥ 10 x ULN: ukončení léčby

Úpravy dávky u pediatrických pacientů při duální léčbě přípravkem Pegasis a ribavirinem

Doporučená dávka ribavirinu u dětí a dospívajících s CHC ve věku 5 až 17 let vychází z tělesné hmotnosti pacienta, s cílovou dávkou 15 mg/kg/den rozdělenou do dvou denních dávek. Dávkovací schéma u dětí a dospívajících s hmotností 23 kg a více pro tablety ribavirinu 200 mg je uvedeno v tabulce 7. Pacienti a opatrovníci se nesmí snažit 200mg tablety rozlomit.

Tabulka 7: Doporučené dávkování ribavirinu u pediatrických pacientů ve věku 5 až 17 let s chronickou hepatitidou C

Tělesná hmotnost kg (lb)	Denní dávka ribavirinu (cca 15 mg/kg/den)	Počet tablet ribavirinu
23-33 (51-73)	400 mg/den	1 x 200mg tableta ráno 1 x 200mg tableta odpoledne
34-46 (75-101)	600 mg/den	1 x 200mg tableta ráno 2 x 200mg tableta odpoledne
47-59 (103-131)	800 mg/den	2 x 200mg tableta ráno 2 x 200mg tableta odpoledne
60-74 (132-163)	1 000 mg/den	2 x 200mg tableta ráno 3 x 200mg tableta odpoledne
≥ 75 (> 165)	1 200 mg/den	3 x 200mg tableta ráno 3 x 200mg tableta odpoledne

Upozorňujeme na to, že ribavirin nesmí být nikdy podáván v monoterapii. Není-li uvedeno jinak, léčba všech ostatních toxicit se musí řídit doporučeními pro dospělé.

U pediatrických pacientů se toxicita související s léčbou ribavirinem, jako je anemie vznikající při léčbě, léčí snížením plné dávky. Úroveň snížení dávky je uvedena v tabulce 8.

Tabulka 8: Doporučená úprava dávky ribavirinu u pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C

Plná dávka (přibližně 15 mg/kg/den)	Jednostupňová úprava dávky (přibližně 7,5 mg/kg/den)	Počet tablet ribavirinu
400 mg/den	200 mg/den	1 x 200mg tableta ráno
600 mg/den	400 mg/den	1 x 200mg tableta ráno 1 x 200mg tableta odpoledne
800 mg/den	400 mg/den	1 x 200mg tableta ráno 1 x 200mg tableta odpoledne
1 000 mg/den	600 mg/den	1 x 200mg tableta ráno 2 x 200mg tableta odpoledne
1 200 mg/den	600 mg/den	1 x 200mg tableta ráno 2 x 200mg tableta odpoledne

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Pokud podáváme přípravek Pegasis starším pacientům, není nutné upravovat doporučovanou dávku 180 mikrogramů jednou týdně (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Není požadována žádná úprava dávkování u dospělých pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin. Snížená dávka 135 mikrogramů jednou týdně je doporučena u dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů s renální poruchou v závěrečném stádiu (viz bod 5.2). Bez ohledu na počáteční dávku či stupeň renální poruchy, musí být pacienti v průběhu léčby monitorováni a v případě výskytu nežádoucích účinků má být dávka přípravku Pegasis odpovídajícím způsobem snížena.

Porucha funkce jater

U nemocných s kompenzovanou jaterní cirhózou (například Child-Pugh A) byla prokázána účinnost a bezpečnost přípravku Pegasys. Přípravek Pegasys nebyl testován u nemocných s dekompenzovanou cirhózou (například Child-Pugh B/C nebo při krvácení z jícnových varixů) (viz bod 4.3).

Klasifikace Child-Pugh rozděluje pacienty do skupin A, B, a C nebo na "mírnou", "středně těžkou" a "těžkou" formu s ohledem na dosažené skóre 5-6, 7-9 a 10-15.

Modifikované vyhodnocení

Nález	Stupeň abnormality	Skóre
Encefalopatie	Není	1
	Stupeň 1-2	2
	Stupeň 3-4*	3
Ascites	Není	1
	Nepatrný	2
	Středně těžký	3
S-bilirubin (mg/dl)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
SI jednotky = $\mu\text{mol/l}$)	<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

* Třídění podle autorů - Trey, Burns and Saunders (1966)

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů s CHC ve věku 3 až 5 let, nebo u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba, jsou k dispozici omezené zkušenosti s léčbou přípravkem Pegasys. K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pediatrických pacientů koinfikovaných viry HCV/HIV nebo s poruchou renálních funkcí.

Způsob podání

Přípravek Pegasys je podáván subkutánně do břicha nebo stehna. Ve studiích po podání přípravku Pegasys do ramene byla expozice přípravku Pegasys snížena (viz bod 5.2).

K přípravě přípravku Pegasys použijte sterilní jehlu a injekční stříkačku.

Přípravek Pegasys je určen k podání pacientem nebo opatrovníkem. Jedna injekční lahvička se má použít pouze jednou osobou a je určena pro jednorázové použití.

Je doporučeno příslušné vyškolení pro jiné než zdravotnické pracovníky, kteří podávají tento léčivý přípravek. „Instrukce pro uživatele“, které jsou poskytnuty v krabici, musí být pacientem důsledně dodrženy.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, alfa interferony, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Autoimunitní hepatitida
- Závažná jaterní dysfunkce nebo dekompenzace jaterní cirhózy

- Závažné preexistující kardiovaskulární onemocnění v anamnéze, včetně nestabilních či nekontrolovatelných srdečních onemocnění v předchozích 6 měsících (viz bod 4.4)
- Pacienti koinfikovaní HIV-HCV s cirhózou, kteří mají Child-Pugh skóre ≥ 6 , výjimkou je skóre podmíněné pouze nepřímou hyperbilirubinemií vyvolanou léčivými přípravky, jako jsou atazanavir a indinavir
- Kombinace s telbivudinem (viz bod 4.5)
- Novorozenci a malé děti do 3 let věku – vzhledem k přítomnosti pomocné látky benzylalkohol (údaje o benzylalkoholu viz bod 4.4)
- U pediatrických pacientů, kteří v současné době trpí závažným psychiatrickým onemocněním nebo jej mají v anamnéze, zvláště pak závažnou depresi, sebevražedné představy nebo sebevražedný pokus.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Psychiatrické obtíže a centrální nervový systém (CNS): U některých pacientů bylo v průběhu terapie přípravkem Pegasys, a také dokonce i po přerušení léčby především po dobu následujících 6ti měsíců, pozorováno závažné ovlivnění centrálního nervového systému (CNS), zejména výskyt depresí, myšlenek na sebevraždu a pokusů o ni. Dalšími projevy terapie interferony alfa v oblasti CNS byly agresivní chování (někdy namířené proti ostatním v podobě vražedných představ), bipolární poruchy, mánie, zmatenost a změny mentálního stavu. U všech pacientů má být pozorně sledován výskyt jakýchkoliv známek nebo příznaků psychiatrických poruch. Jestliže se příznaky psychiatrické poruchy objeví, ošetřující lékař musí vzít na vědomí možnou závažnost těchto nežádoucích účinků a zvážit případnou nutnost odpovídající léčby. V případě, že psychiatrické symptomy přetrvávají nebo se zhoršují, nebo jsou identifikovány sebevražedné sklony, je doporučováno léčbu přípravkem Pegasys přerušit a u pacienta zahájit odpovídající psychiatrickou léčbu.

Pacienti trpící závažnými psychiatrickými obtížemi nebo mající tyto obtíže v anamnéze: Pokud je u pacientů, kteří mají v anamnéze závažné psychiatrické obtíže, považována léčba přípravkem Pegasys za nezbytnou, má být k ní přikročeno po zajištění příslušných individuálních diagnostických a terapeutických prostředků pro udržování psychiatrického stavu pacienta. Použití přípravku Pegasys je kontraindikováno u dětí a dospívajících, kteří v současné době trpí závažným psychiatrickým onemocněním nebo jej mají v anamnéze (viz bod 4.3).

Pacienti užívající návykovou látku/se závislostí na návykovou látku: U HCV infikovaných pacientů léčených α -interferonem, kteří mají poruchu spojenou s užíváním návykové látky (alkohol, konopí, atd.), je vyšší riziko rozvoje psychiatrických poruch nebo exacerpace již stávajících psychiatrických poruch. Pokud je u těchto pacientů léčba α -interferonem považována za nezbytnou, má být pečlivě zváženo a odpovídajícím způsobem léčeno probíhající psychiatrické onemocnění a sklon k užívání dalších návykových látek dříve, než bude léčba zahájena. Je-li to nutné, má být zváženo interdisciplinární přístup, včetně zásahu psychiatra nebo specialisty na závislosti z důvodu vyhodnocení stavu, následné léčby a sledování pacienta. Pacienti mají být pozorně sledováni v průběhu léčby i po jejím skončení. Je doporučen včasný zásah při opětovném vzniku nebo rozvoji duševních poruch a užívání návykových látek.

Růst a vývoj (děti a dospívající):

Během léčby přípravkem Pegasys +/- ribavirin trvající až 48 týdnů u pacientů ve věku od 3 do 17 let byl častý pokles tělesné hmotnosti a inhibice růstu (viz body 4.8 a 5.1).

Očekávaný prospěch z léčby má být pečlivě zváženo oproti bezpečnostním nálezům pozorovaným u dětí a dospívajících v klinických studiích založených na jednotlivých kazuistikách (viz body 4.8 a 5.1). Je důležité vzít v úvahu, že léčba přípravkem Pegays +/- ribavirin indukuje inhibici růstu v průběhu léčby, jejíž reverzibilita je nejistá.

Riziko inhibice růstu má být zváženo oproti charakteristikám onemocnění u jednotlivého dítěte, jako je průkaz progresu onemocnění (zejména fibrózy), komorbidit, které mohou negativně ovlivnit

progresi onemocnění (jako je koinfekce virem HIV), stejně jako prognostické faktory odpovědi na léčbu (v případě infekce HBV především genotyp HBV a hladiny ALT; v případě infekce HCV především genotyp HCV a hladiny HCV RNA) (viz bod 5.1).

Kdykoli je to možné, má být dítě léčeno až po ukončení růstového spurtu v pubertě, aby se snížilo riziko inhibice růstu. K dispozici nejsou údaje týkající se dlouhodobých účinků na pohlavní dospívání.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Laboratorní vyšetření před zahájením a v průběhu léčby

Pro všechny pacienty jsou před zahájením léčby přípravkem Pegasys doporučována standardní hematologická a biochemická laboratorní vyšetření.

Pro zahájení léčby jsou nezbytné dále uvedené předpoklady

- Počet trombocytů $\geq 90\,000$ buněk/mm³
- ANC $\geq 1\,500$ buněk/mm³
- Adekvátně kontrolované funkce štítné žlázy (TSH a T4)

Hematologické testy mají být opakovány po 2 až 4 týdnech a biochemické testy je nutno zopakovat ve 4. týdnu. Další vyšetření mají být prováděna periodicky v průběhu léčby (včetně sledování hladiny glukózy).

Podávání přípravku Pegasys bylo v klinických studiích provázeno poklesem celkového počtu bílých krvinek (WBC) a ANC, docházelo k němu obvykle v průběhu prvních dvou týdnů léčby (viz bod 4.8). Po 8 týdnech léčby již zpravidla k dalšímu poklesu nedocházelo. Po úpravě dávky nebo po přerušení léčby byl pokles ANC vratný (viz bod 4.2), u většiny pacientů bylo normálních hodnot dosaženo do 8 týdnů a k návratu na hodnoty před zahájením léčby došlo přibližně po 16 týdnech.

Léčba přípravkem Pegasys byla provázena poklesem počtu trombocytů, který se po ukončení léčby navracel k původním hodnotám (viz bod 4.8). V některých případech byla nezbytná úprava dávkování (viz bod 4.2).

Anémie (hemoglobin <10 g/dl) byla v klinických studiích pozorována až u 15 % pacientů s CHC, léčených kombinací přípravku Pegasys s ribavirinem. Frekvence výskytu anémie závisela na délce léčby a na dávce ribavirinu (viz bod 4.8). Riziko výskytu anémie je vyšší u žen.

Podávání přípravku Pegasys v kombinaci s jinými léky s potenciálními myelosupresivními účinky vyžaduje zvýšenou pozornost.

V literatuře byl hlášen výskyt pancytopenie a útlum kostní dřeně, ke kterým došlo v průběhu 3 až 7 týdnů současného podávání peginterferonu a ribavirinu s azathioprinem. Tato myelotoxicita byla reverzibilní v průběhu 4 až 6 týdnů po vysazení antivirové terapie proti hepatitidě C a současně podávaného azathioprinu a znovu se neobjevila, pokud byla obnovena pouze jedna ze dvou terapií, tj. buď pouze léčba peginterferonem a ribavirinem, nebo pouze azathioprinem (viz bod 4.5).

Užití kombinované terapie přípravkem Pegasys s ribavirinem u pacientů s CHC, u kterých selhala přecházející léčba, nebylo adekvátně studováno u pacientů, kteří přerušili předchozí terapii kvůli hematologickým nežádoucím účinkům. Lékaři vedoucí léčbu u těchto pacientů mají opatrně zvažovat poměr rizika oproti prospěchu při opakovaném zahájení léčby.

Endokrinní systém

Při podávání alfa interferonů, včetně přípravku Pegasys, byly popisovány abnormality ve funkcích štítné žlázy, popřípadě zhoršení již existující poruchy štítné žlázy. Před zahájením léčby přípravkem Pegasys je nutno stanovit hladiny TSH a T4. Terapie může být zahájena, popřípadě v ní může být pokračováno, za předpokladu, že jsou hladiny TSH farmakologicky udržovány v mezích normy. Dojde-li v průběhu léčby k rozvoji klinických příznaků odpovídajících možné dysfunkci štítné žlázy, je třeba zkontrolovat hladinu TSH (viz bod 4.8). Při podávání přípravku Pegasys byl pozorován výskyt hypoglykemie, hyperglykemie a diabetes mellitus (viz bod 4.8). U pacientů s těmito onemocněními, která není možno účinně kontrolovat odpovídající medikací, nemá být zahájena ani monoterapie přípravkem Pegasys, ani kombinovaná terapie přípravkem Pegasys a ribavirinem. Projeví-li se tato onemocnění u pacientů během léčby a nelze je kontrolovat medikací, je třeba léčbu přípravkem Pegasys nebo Pegasys/ribavirin přerušit.

Kardiovaskulární systém

Léčba alfa interferony včetně přípravku Pegasys byla provázena rozvojem hypertenze, supraventrikulárních arytmií, kongestivního srdečního selhávání, bolestmi na hrudi a infarktem myokardu. U pacientů s preexistujícími srdečními abnormalitami je doporučována před zahájením léčby přípravkem Pegasys kontrola elektrokardiogramu. Při výskytu jakékoli poruchy kardiovaskulárního systému je třeba intenzitu léčby snížit nebo ji zastavit. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním musí vést výskyt anémie ke snížení dávek nebo přerušení podávání ribavirinu (viz bod 4.2).

Jaterní funkce

Pokud dojde v průběhu léčby k jaterní dekompenzaci, musí být podávání přípravku Pegasys přerušeno. Při léčbě přípravkem Pegasys bylo pozorováno zvýšení hladin ALT nad hodnoty naměřené před zahájením léčby, a to i u pacientů s virologickou odpovědí. Pokud se i přes redukcí dávky hladina ALT dále zvyšuje a je klinicky významná nebo je provázena zvýšením přímého bilirubinu, léčba musí být přerušena (viz bod 4.2 a bod 4.8).

Pro CHB na rozdíl od CHC nejsou neobvyklé exacerbace onemocnění během léčby, pro které jsou charakteristické přechodné a potenciálně závažné vzestupy hodnot sérové ALT. V klinických studiích s přípravkem Pegasys užívaným v léčbě hepatitidy B byly pozorované vzestupy hodnot transamináz doprovázeny mírnými změnami v dalších testech jaterních funkcí bez známek dekompenzace jater. Asi v polovině případů, kdy došlo k více než desetinásobnému vzestupu hodnot transamináz nad ULN, byla dávka přípravku Pegasys snížena nebo byl přípravkem Pegasys vysazen až do poklesu hodnot transamináz, zatímco u zbytku pacientů léčba pokračovala v původním dávkování. Ve všech případech byly doporučeny častější kontroly jaterních funkcí.

Hypersenzitivita

Závažné akutní hypersenzitivní reakce (například kopřivka, angioedém, bronchokonstrikce, anafylaktické reakce) byly během léčby alfa interferony pozorovány jen zřídka. Pokud se vyskytnou, podávání přípravku musí být přerušeno a neprodleně musí být zahájena příslušná léčba. Přechodné exantémy nemusí nutně vést k přerušení léčby.

Autoimunitní choroby

Při léčbě alfa interferony byl popsán vznik autoprotilátek a rozvoj autoimunitních onemocnění. Zvýšené riziko existuje u nemocných s predispozicí k rozvoji autoimunitních onemocnění. Pozorně musí být sledováni nemocní s příznaky autoimunitních onemocnění; musí být posouzen přínos a riziko pokračující terapie interferonem (viz také bod 4.4 *Endokrinní systém* a bod 4.8)

U pacientů s CHC léčených interferonem byly hlášeny případy výskytu Vogt-Koyanagi-Haradova (VKH) syndromu. Tento syndrom je granulomatózní zánětlivé onemocnění postihující oči, sluchový

systém, mozkové pleny a kůži. Pokud je podezření na VKH syndrom, antivirová léčba má být přerušena a zvážena léčba kortikosteroidy (viz bod 4.8).

Horečka/Infekce

I když se horečka může vyskytovat jako součást pseudochřipkových příznaků (flu-like syndrom), které jsou častým průvodním jevem léčby interferony, je nutno vyloučit jiné příčiny perzistující horečky, hlavně závažné infekce (bakteriální, virové, plísňové), a to zejména u pacientů s neutropenií. Během léčby interferony alfa, včetně přípravku Pegasys, byly hlášeny závažné infekce (bakteriální, virové, mykotické) a sepse. Je třeba ihned zahájit vhodnou antiinfekční terapii a uvážit přerušování léčby přípravkem Pegasys.

Oční změny

Při léčbě přípravkem Pegasys byly ve vzácných případech popsány retinopatie zahrnující hemoragie sítnice, tečky před očima (mušky), edém oční papily, optická neuropatie a obstrukce retinální artérie či vény, které mohou vést ke ztrátě zraku. Před zahájením léčby přípravkem Pegasys musí všichni nemocní podstoupit vstupní oftalmologické vyšetření. Každý pacient, který si stěžuje na snížení či ztrátu zraku, musí prodělat kompletní oční vyšetření. Dospělí a pediatřičtí pacienti s preexistujícím očním onemocněním (jako například nemocní s diabetickou nebo hypertenzní retinopatií) musí být v průběhu léčby přípravkem Pegasys opakovaně vyšetřováni očním lékařem. Léčba přípravkem Pegasys musí být ukončena při objevení se nových nebo zhoršení dřívějších očních poruch.

Plicní změny

Během léčby přípravkem Pegasys byly pozorovány plicní příznaky včetně dyspnoe, plicních infiltrátů, pneumonie a pneumonitidy. Léčba musí být přerušena při výskytu přetrvávajících či nevysvětlitelných plicních infiltrátů nebo plicního funkčního poškození.

Kožní onemocnění

Podávání alfa interferonů bývá spojeno s exacerbací nebo rozvojem psoriázy a sarkoidózy. Přípravek Pegasys musí být podáván u pacientů s psoriázou obezřetně a v případě objevení se nebo zhoršení psoriatických lézí musí být vysazen.

Transplantace

Bezpečnost a účinnost léčby přípravky Pegasys a ribavirin nebyla u pacientů po transplantaci jater a jiných transplantacích stanovena. Při užití přípravku Pegasys (ať už samotného, nebo v kombinaci s ribavirinem) byly hlášeny případy odmítnutí jaterního a ledvinového transplantátu.

Současná infekce viry HIV a HCV

Prosíme, prostudujte si příslušný souhrn údajů o přípravku pro antiretrovirové léky, které jsou užívány současně s léčbou HCV k porozumění a zvládnutí toxických účinků každého jednotlivého přípravku a možnosti překrytí těchto toxických účinků s přípravkem Pegasys, a to jak v kombinaci s ribavirinem nebo bez něho. Ve studii NR15961 u pacientů, kteří byli léčeni současně stavudinem a interferonem jak s ribavirinem nebo bez něho, byla četnost výskytu pankreatitidy a/nebo laktátové acidózy 3 % (12/398).

Pacienti současně infikovaní HIV, kteří jsou léčeni vysoce aktivní antiretrovirovou terapií (HAART), mají vyšší riziko rozvoje laktátové acidózy. Přidání přípravku Pegasys a ribavirinu k HAART vyžaduje zvýšené sledování nemocných (viz Souhrn údajů o přípravku obsahujícího ribavirin).

Koinfikovaní pacienti s pokročilou cirhózou, kteří dostávají HAART, mají při léčení kombinací ribavirinu s interferony (včetně přípravku Pegasys) vyšší riziko jaterní dekompenzace a případného úmrtí. Změny základních parametrů, které mohou být u koinfikovaných pacientů s cirhózou spojeny

s jaterní dekompenzací, zahrnují zvýšenou hladinu bilirubinu v séru, sníženou hladinu hemoglobinu, zvýšenou alkalickou fosfatázu nebo snížený počet trombocytů a léčbu didanosinem (ddI).

Nedoporučuje se současné podávání ribavirinu se zidovudinem z důvodu zvýšeného rizika anémie (viz bod 4.5).

Koinfikovaní pacienti musí být během léčby pečlivě monitorováni na zjištění známek a symptomů jaterní dekompenzace (včetně ascitu, encefalopatie, krvácení z varixů, snížené jaterní syntetické funkce, např. Child-Pugh skóre 7 nebo více). Child-Pugh skóre může být ovlivněno faktory, které se vztahují k léčbě (tj. nepřímá hyperbilirubinemie, snížený albumin), a nemusí nutně znamenat jaterní dekompenzací. Léčba přípravkem Pegasys má být neprodleně přerušena u pacientů s jaterní dekompenzací.

U pacientů koinfikovaných HIV-HCV jsou k dispozici omezené údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti léčby u pacientů s počtem CD4 buněk nižším než 200 buněk/ μ l. V léčbě pacientů s nízkým počtem CD4 je proto třeba postupovat opatrně.

Dentální a periodontální onemocnění

U pacientů léčených kombinací přípravku Pegasys a ribavirinu byla hlášena onemocnění zubů a periodontu, která mohou vést až ke ztrátě zubů. Při dlouhodobé kombinované léčbě přípravkem Pegasys a ribavirinem může navíc vznikat sucho v ústech, což může mít škodlivý vliv na zuby a sliznici dutiny ústní. Pacienti si mají pravidelně dvakrát denně pečlivě čistit zuby a chodit na pravidelné prohlídky k zubnímu lékaři. Mimoto může u některých pacientů docházet ke zvracení. Pokud se tato reakce vyskytne, doporučuje se po zvracení důkladně vypláchnout ústa.

Užití peginterferonu jako dlouhodobé udržovací monoterapie (neschválené použití)

V randomizované, kontrolované americké studii (HALT-C) u nereagujících pacientů s různým stupněm fibrózy, která vyhodnocovala 3,5letou monoterapii přípravkem Pegasys v dávce 90 μ g/týden, nebylo pozorováno žádné významné snížení ve stupni progresu fibrózy nebo přidružených klinických příznaků.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje benzylalkohol. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci. Intravenózní podání benzylalkoholu je spojeno se závažnými nežádoucími účinky a úmrtím novorozenců („gasping syndrom“). Nesmí být podáván předčasně narozeným dětem nebo novorozencům. Může způsobit toxické reakce a anafylaktoidní reakce u dětí do 3 let věku.

Velké objemy se musí podávat s opatrností a pouze pokud je to nezbytné, zejména v případě, že pacient má poruchu funkce ledvin nebo jater, protože existuje riziko kumulace a toxické reakce (metabolická acidóza).

Tento léčivý přípravek obsahuje polysorbát 80. Polysorbát může způsobit alergické reakce.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Podávání 180 mikrogramů přípravku Pegasys jednou týdně po dobu jednoho měsíce u zdravých mužů nevedlo ke změnám farmakokinetických profilů mefenytoinu, dapsonu, debrisochinu a tolbutamidu a lze předpokládat, že přípravek Pegasys nemá vliv na metabolickou aktivitu izoenzymů 3A4, 2C9, 2C19 a 2D6 cytochromu P450 *in vivo*.

Ve stejné studii bylo pozorováno 25 % zvýšení plochy pod křivkou plazmatické koncentrace (AUC) theofylinu (markeru aktivity cytochromu P450 1A2), což dokládá inhibiční vliv přípravku Pegasys na aktivitu cytochromu P450 1A2. U pacientů, kteří užívají theofylin a přípravek Pegasys, mají být monitorovány sérové hladiny theofylinu a podle nich upravována dávka přípravku. Interakce mezi theofylinem a přípravkem Pegasys je nejvyšší po více než 4 týdnech terapie.

Pacienti infikovaní pouze virem hepatitidy C nebo pouze virem hepatitidy B

Ve farmakokinetické studii zahrnující 24 pacientů s HCV, kteří současně dostávali udržovací léčbu methadonu (střední dávka 95 mg; rozsah 30 mg až 150 mg), byla léčba přípravkem Pegasys 180 mg s.c. jednou týdně po dobu čtyř týdnů spojena s průměrnými hladinami methadonu vyššími o 10 % až 15 % oproti hladinám na začátku studie. Klinická významnost tohoto nálezu není známa; přesto u pacientů mají být monitorovány příznaky a symptomy toxicity methadonu. Zejména u pacientů dostávajících vysokou dávku methadonu je třeba mít na paměti riziko prodloužení QTc.

Vzhledem k inhibičnímu účinku na inozin-monofosfátdehydrogenázu může ribavirin ovlivnit metabolismus azathioprinu, což případně může vést ke kumulaci 6-methyltioinozin-monofosfátu (6-MTIMP), který bývá spojován se vznikem myelotoxicity u pacientů léčených azathioprinem. Současné podávání peginterferonu alfa-2a a ribavirinu s azathioprinem proto má být vyloučeno. V jednotlivých případech, kdy přínos podávání ribavirinu současně s azathioprinem opravňuje podstoupit možné riziko, je doporučováno důkladné monitorování hematologických parametrů po celou dobu souběžného podávání azathioprinu se zřetelem na odhalení známek myelotoxicity. V případě, že k ní dojde, má být léčba těmito léčivými přípravky ukončena (viz bod 4.4).

Výsledky farmakokinetických substudií v klíčových studiích fáze III neprokázaly farmakokinetické interakce mezi lamivudinem a přípravkem Pegasys u pacientů s infekcí HBV nebo mezi přípravkem Pegasys a ribavirinem u pacientů s infekcí HCV.

Klinická studie, která zkoumala podávání telbivudinu v dávce 600 mg denně v kombinaci s pegylovaným interferonem alfa-2a v dávce 180 mikrogramů jednou týdně, podávaným podkožně pro léčbu HBV, naznačuje, že tato kombinace je spojena s vyšším rizikem vzniku periferní neuropatie. Mechanismus vzniku těchto příhod není znám; a proto společná léčba telbivudinem a jinými interferony (pegylovanými nebo standardními) může také ve výsledku znamenat zvýšené riziko. Navíc, prospěch podání kombinace telbivudinu s interferonem alfa (pegylovaným či standardním) není dosud stanoven. Proto je kombinace přípravku Pegasys s telbivudinem kontraindikována (viz bod 4.3).

Pacienti infikovaní současně virem HIV a HCV

Žádná zjevná léková interakce nebyla zaznamenána u 47 pacientů infikovaných současně virem HIV a HCV, kteří ukončili 12týdenní farmakokinetickou část klinické studie zkoumající účinek ribavirinu na intracelulární fosforylaci některých nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (lamivudin a zidovudin nebo stavudin). Nicméně vzhledem k vysoké variabilitě výsledků byly intervaly spolehlivosti poněkud široké. Plazmatická expozice ribavirinu se nezdála být ovlivněna současným podáváním nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NRTI).

Společné podávání ribavirinu a didanosinu není doporučeno. Expozice didanosinu nebo jeho aktivního metabolitu (dideoxyadenosin 5'-trifosfátu) je zvýšena *in vitro*, pokud je didanosin podáván společně s ribavirinem. Při užití s ribavirinem byly hlášeny případy fatálního jaterního selhání, stejně jako periferní neuropatie, pankreatitidy a symptomatické hyperlaktémie/laktátové acidózy.

Jestliže byl při léčbě HIV součástí léčebného režimu zidovudin, bylo hlášeno zhoršení anémie přisuzované ribavirinu, ačkoli přesný mechanismus je třeba ještě objasnit. Konkomitantní použití ribavirinu a zidovudinu se kvůli zvýšenému riziku anémie nedoporučuje (viz bod 4.4). Je třeba uvážit náhradu zidovudinu v používané kombinované antiretrovirové terapii, pokud je tento již zaveden. To by mohlo být důležité zejména u pacientů, kteří mají zidovudinem indukovanou anémii v anamnéze.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici nejsou žádné nebo pouze omezené údaje o použití peginterferonu alfa-2a u těhotných žen. Podávání interferonu alfa-2a u zvířat bylo provázáno reprodukční toxicitou (viz bod 5.3), potenciální riziko u lidí není známo. V těhotenství má být přípravek Pegasys použit jen tehdy, jestliže možný prospěch z léčby ospravedlňuje případné riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda peginterferon alfa-2a/metabolity jsou vylučovány do lidského mléka. Z důvodu možného výskytu nežádoucích účinků u kojených dětí má být kojení před zahájením léčby přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu peginterferonu alfa-2a na fertilitu u žen. Při podání peginterferonu alfa-2a samicím opic bylo pozorováno prodloužení menstruačního cyklu (viz bod 5.3).

Užití s ribavirinem

Na všech zvířecích druzích vystavených expozici ribavirinu byl prokázán jednoznačný teratogenní a/nebo embryocidní účinek tohoto přípravku. U těhotných žen je podávání ribavirinu kontraindikováno. Maximální péče musí být věnována tomu, aby ženy léčené přípravkem Pegasys v kombinaci s ribavirinem a partnerky mužů léčených touto kombinací neotěhotněly. Pacientky ve fertilním věku musí užívat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení. Mužští pacienti nebo jejich partnerky musí užívat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a po dobu 7 měsíců po jejím ukončení. Další informace naleznete v SPC pro ribavirin.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Pegasys má zanedbatelný nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti, u nichž dojde k výskytu závratí, zmatenosti, somnolence nebo únavy, mají být upozorněni, aby se vyvarovali řízení vozidel a obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Chronická hepatitida B u dospělých pacientů

V klinických studiích s dobou léčby 48 týdnů a s následným 24týdenním obdobím sledování byl bezpečnostní profil přípravku Pegasys u CHB podobný tomu, jaký byl zaznamenán u CHC. S výjimkou pyrexie byla četnost většiny hlášených nežádoucích účinků nápadně nižší u pacientů s CHB léčených přípravkem Pegasys v monoterapii oproti četnosti u pacientů s CHC léčených přípravkem Pegasys v monoterapii (viz tabulka 9). Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích se vyskytly u 88 % pacientů léčených přípravkem Pegasys oproti 53 % pacientů ve srovnávací skupině léčené lamivudinem; závažné nežádoucí účinky se v těchto studiích vyskytly u 6 % pacientů léčených přípravkem Pegasys oproti 4 % pacientů léčených lamivudinem. Nežádoucí účinky nebo laboratorní odchylky, které vedly k ukončení léčby přípravkem Pegasys, se vyskytly u 5 % pacientů, zatímco ve skupině léčené lamivudinem ukončilo z těchto důvodů účast méně než 1 % pacientů. Procentuální zastoupení pacientů s cirhózou, kteří ukončili léčbu, bylo podobné jako v celkovém souboru pacientů obou léčebných skupin.

Chronická hepatitida C u dospělých pacientů

Výskyt a závažnost nejčastějších nežádoucích účinků po podání přípravku Pegasys byly obdobné jako u ostatních alfa-2a interferonů (viz tabulka 9). Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky po podání 180 mikrogramů přípravku Pegasys byly zpravidla mírné až střední závažnosti a bylo je možné zvládat bez nutnosti úpravy dávkování nebo přerušení léčby.

Chronická hepatitida C u dříve nereagujících pacientů

Celkový bezpečnostní profil přípravku Pegasys v kombinaci s ribavirinem u dříve nereagujících pacientů byl podobný jako u pacientů dosud neléčených. V klinické studii s pacienty nereagujícími na předchozí léčbu pegylovaným interferonem alfa-2b/ribavirinem, kde pacienti podstupovali léčbu trvající 48 nebo 72 týdnů, byla frekvence ukončení pro nežádoucí účinky nebo laboratorní abnormality spojené s léčbou přípravkem Pegasys a ribavirinem 6 % pro nežádoucí účinky a 7 % kvůli laboratorním abnormalitám při délce léčby 48 týdnů a 12 % pro nežádoucí účinky a 13 % kvůli laboratorním abnormalitám při délce léčby 72 týdnů. Podobně u pacientů s cirhózou nebo s přechodem do cirhózy byla frekvence ukončení kvůli nežádoucím účinkům léčby přípravkem Pegasys a ribavirinem vyšší u 72týdenní léčby (13 % u pacientů s cirhózou a 15 % u pacientů s přechodem do cirhózy) než u 48týdenní léčby (6 % u pacientů s cirhózou a 6 % u pacientů s přechodem do cirhózy). Pacienti, kteří ukončili předchozí terapii pegylovaným interferonem alfa-2b/ribavirinem kvůli hematologické toxicitě, byli ze zařazení do studie vyloučeni.

V další klinické studii byli pacienti nereagující na terapii s pokročilou fibrózou nebo cirhózou (Ishak skóre 3 až 6) a s výchozím počtem trombocytů dosahujícím jen 50 000 buněk/mm³ léčeni po dobu 48 týdnů. Hematologické laboratorní abnormality pozorované v průběhu prvních 20 týdnů studie zahrnovaly anémii (26 % pacientů mělo hladinu hemoglobinu < 10 g/dl), neutropenii (30 % pacientů mělo ANC < 750 buněk/mm³), a trombocytopenii (13% pacientů mělo počet trombocytů < 50 000 buněk/mm³) (viz bod 4.4).

Chronická hepatitida C a koinfekce virem HIV

U nemocných současně infikovaných HIV-HCV byl po podání přípravku Pegasys samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem popsán podobný klinický profil nežádoucích účinků jako u pacientů infikovaných pouze HCV. U pacientů s HIV-HCV s kombinovanou léčbou přípravkem Pegasys a ribavirinem byly u $\geq 1\%$ až $\leq 2\%$ pacientů hlášeny následující nežádoucí účinky: hyperlaktacidemie/laktátová acidóza, chřipka, pneumonie, afektivní labilita, apatie, tinitus, faryngolaryngeální bolest, cheilitida, získaná lipodystrofie a chromaturie. Podávání přípravku Pegasys bylo spojeno se snížením absolutního počtu CD4+ buněk v průběhu prvních čtyř týdnů léčby, aniž došlo ke snížení procentuálního zastoupení CD4+ buněk. Úbytek CD4+ buněk byl reverzibilní v závislosti na snížení dávky nebo přerušení terapie. Při použití přípravku Pegasys nebyl pozorován žádný negativní dopad na kontrolu viremie HIV, a to ani v průběhu terapie ani při následném sledování nemocných. Údaje o bezpečnosti jsou k dispozici pouze u omezeného počtu koinfikovaných nemocných s počtem CD4+ buněk < 200/μl.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 9 shrnuje nežádoucí účinky hlášené při monoterapii přípravkem Pegasys u dospělých pacientů s CHB či CHC a při kombinované léčbě přípravkem Pegasys a ribavirinem u pacientů s CHC. Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích jsou seskupeny podle četnosti následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$). U spontánních hlášení nežádoucích účinků po uvedení přípravku na trh není četnost známa (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 9: Nežádoucí účinky hlášené při monoterapii přípravkem Pegasys u pacientů infikovaných CHB či CHC nebo při léčbě kombinované s ribavirinem u pacientů infikovaných CHC v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh

Orgánový systém	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Četnost není známa
Infekce a infestace		Bronchitida, infekce horních cest dýchacích, kandidová infekce úst, herpes simplex, mykotické, virové a bakteriální infekce	Pneumonie, infekce kůže	Endokarditida, zánět zevního zvukovodu		Sepse
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			Nádor jater			
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytopenie, anémie, lymfadenopatie		Pancytopenie	Aplastická anémie	Čistá aplazie buněk červené krevní řady
Poruchy imunitního systému			Sarkoidóza, tyreoiditida	Anafylaxe, systémový lupus erythematoses, revmatoidní artritida	Idiopatická nebo trombotická trombocyto-penická purpura	Odmítnutí jaterního a ledvinového transplantátu, Vogt-Koyanagi-Haradova choroba
Endokrinní poruchy		Hypotyreóza Hypertyreóza	Diabetes mellitus	Diabetická ketoacidóza		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		Dehydratace			
Psychiatrické poruchy	Deprese*, úzkost, insomnie*	Agrese, změny nálady, emoční poruchy, nervozita, snížení libida	Sebevražedné úmysly, halucinace	Sebevražda, psychotické poruchy		Mánie, bipolární poruchy, vražedné myšlenky
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, závratě*, poruchy koncentrace	Synkopa, migréna, poruchy paměti, slabost, hypestézie, hyperestézie, parestézie, třes, poruchy chuti, noční můry, somnolence	Periferní neuropatie	Kóma, křeče, obrna lícního nervu		Cerebrální ischemie
Poruchy oka		Rozmazané vidění, bolest oka, zánět oka, xeroftalmie	Retinální krvácení	Optická neuropatie, edém oční papily, retinální vaskulární poruchy, retinopatie, vřed rohovky	Ztráta zraku	Serózní odchlípení sítnice, optická neuritida
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo, bolest ucha	Ztráta sluchu			

Orgánový systém	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Četnost není známa
Srdeční poruchy		Tachykardie, periferní otoky, palpitace		Infarkt myokardu, kongestivní selhání srdce, kardiomyopatie, angina pectoris, arytmie, fibrilace síní, perikarditida, supraventrikulární tachykardie		
Cévní poruchy		Náhlé zrudnutí	Hypertenze	Krvácení do mozku, vaskulitida		Periferní ischemie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost, kašel	Námahová dušnost, epistaxe, nasofaryngitida, zduření sliznic vedlejších nosních dutin, zduření nosní sliznice, rýma, bolest v krku	Sípání	Intersticiální pneumonitida včetně fatálního průběhu, plicní embolie		Plicní arteriální hypertenze [§]
Gastrointestinální poruchy	Průjem*, nauzea*, bolest břicha*	Zvracení, dyspepsie, dysfagie, ulcerace ústní dutiny, krvácení z dásní, glositida, stomatitida, plynatost, sucho v ústech	Krvácení do zažívacího traktu	Peptický vřed, pankreatitida		Ischemická kolitida, pigmentace jazyka
Poruchy jater a žlučových cest			Jaterní dysfunkce	Selhání jater, zánět žlučových cest, steatóza jater		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie, dermatitida, pruritus, suchá kůže	Psoriáza, kopřivka, ekzém, vyrážka, zvýšená potivost, kožní poruchy, fotosenzitivní reakce, noční pocení			Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, angioedém, multiformní erytém	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie, artralgie	Bolest zad, artritida, svalová slabost, bolest kostí, bolest šije, muskuloskeletální bolest, svalové křeče		Myositida		Rabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest				Renální insuficience		
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Impotence				

Orgánový systém	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Četnost není známa
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie, ztuhlost*, bolest*, astenie, únava, reakce v místě vpichu, podrážděnost	Bolest na hrudi, onemocnění podobné chřipce, malátnost, letargie, návaly horka, žízeň				
Vyšetření		Úbytek tělesné hmotnosti				
Poranění, otravy a procedurální komplikace				Předávkování		

* Tyto nežádoucí účinky byly časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) u pacientů s chronickou hepatitidou B léčených přípravkem Pegasys v monoterapii.

§ Znění textu dle druhu přípravků obsahujících interferon viz dále Plicní arteriální hypertenze.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Plicní arteriální hypertenze

U přípravků s interferonem alfa byly hlášeny případy plicní arteriální hypertenze (PAH), zejména u pacientů s rizikovými faktory PAH (např. portální hypertenzí, infekcí HIV, cirhózou). Projevy byly hlášeny v různých časových odstupech, v typickém případě několik měsíců od zahájení léčby interferonem alfa.

Laboratorní hodnoty

Léčba přípravkem Pegasys byla spojena s abnormálními laboratorními hodnotami: zvýšením ALT, zvýšením bilirubinu, poruchami elektrolytů (hypokalemií, hypokalcemií, hypofosfatemii), hyperglykemií, hypoglykemií a elevací hladiny triglyceridů (viz bod 4.4). Až u 2 % pacientů léčených přípravkem Pegasys v monoterapii nebo v kombinaci s ribavirinem byly zaznamenány zvýšené hodnoty ALT, které vedly k úpravě dávky nebo k přerušení léčby.

Léčba přípravkem Pegasys byla provázena poklesem hodnot hematologických parametrů (leukopenie, neutropenie, lymfopenie, trombocytopenie a hemoglobinu). Po úpravě dávek přípravku došlo zpravidla k jejich zlepšení a v průběhu 4-8 týdnů po přerušení léčby k návratu hodnot na úroveň před léčbou (viz bod 4.2 a bod 4.4).

Středně závažná (ANC: $0,749 - 0,5 \times 10^9/l$) a závažná (ANC: $< 0,5 \times 10^9/l$) neutropenie byla pozorována u 24 % (216/887), resp. 5 % (41/887) pacientů léčených po dobu 48 týdnů 180 mikrogramy přípravku Pegasys v kombinaci s 1 000/1 200 miligramy ribavirinu.

Anti-interferonové protilátky

Produkce neutralizujících anti-interferonových protilátek byla prokázána u 1-5 % pacientů léčených přípravkem Pegasys. Stejně jako v případě ostatních interferonů byl u CHB zaznamenán zvýšený výskyt neutralizujících protilátek. U žádného z onemocnění to však nekorelovalo se ztrátou terapeutické odpovědi.

Tyreoidální funkce

Terapie přípravkem Pegasys byla spojena s nálezem klinicky významných odchylek v tyreoidálních laboratorních hodnotách, které vyžadovaly klinickou intervenci (viz bod 4.4). Frekvence výskytu (4,9 %) těchto odchylek byla u pacientů léčených kombinací přípravku Pegasys s ribavirinem (NV15801) obdobná jako u jiných interferonů.

Laboratorní hodnoty u pacientů koinfikovaných HIV-HCV

Ačkoli u nemocných současně infikovaných HIV-HCV docházelo k častějšímu výskytu hematologických projevů toxicity (neutropenie, trombocytopenie a anémie), ve většině případů postačovala úprava dávkování a podání růstových faktorů; vzácně bylo nutno předčasně přerušit léčbu. Snížení hladin ANC pod 500 buněk/mm³ bylo pozorováno u 13 % pacientů na monoterapii přípravkem Pegasys a u 11 % pacientů s kombinovanou terapií. Ke snížení počtu trombocytů pod 50 000 buněk/mm³ došlo u 10 % pacientů na monoterapii přípravkem Pegasys a u 8 % pacientů s kombinovanou terapií. Anémie (hodnota hemoglobinu < 10 g/dl) byla zaznamenána u 7 % pacientů na monoterapii přípravkem Pegasys a u 14 % pacientů s kombinovanou terapií.

Pediatrická populace

Chronická hepatitida B

V klinické studii (YV25718) se 111 pediatrickými pacienty (ve věku 3 až 17 let) léčenými přípravkem Pegasys po dobu 48 týdnů byl bezpečnostní profil konzistentní s tím, který byl pozorován u dospělých pacientů s CHB a pediatrických pacientů s CHC.

Průměrné změny výšky a hmotnosti oproti výchozím hodnotám pro Z skóre podle věku ve 48. týdnu léčby ve studii YV25718 byly -0,07 a -0,21 (n = 108, resp. n = 106) u pacientů léčených přípravkem Pegasys oproti -0,01 a -0,08 (n = 47 v obou případech) u neléčených pacientů. Ve 48. týdnu léčby přípravkem Pegasys byl pozorován pokles výškových nebo hmotnostních percentilů o více než 15 percentilů na normativních růstových křivkách u 6 % pacientů pro výšku a 13 % pacientů pro hmotnost, zatímco v neléčené skupině to byla 2 % pacientů pro výšku a 9 % pro hmotnost. U většiny pacientů byl v krátkodobém (81 % po dobu až 2 let) a následném dlouhodobém (82 % po dobu až 5 let) sledování po léčbě pozorován návrat k původní růstové křivce.

Chronická hepatitida C

V klinickém hodnocení se 114 pediatrickými pacienty (ve věku 5 až 17 let) léčenými přípravkem Pegasys v monoterapii nebo v kombinaci s ribavirinem (viz bod 5.1) byla úprava dávky vyžadována přibližně u jedné třetiny pacientů, a to nejčastěji z důvodu neutropenie a anémie. Obvykle byl bezpečnostní profil pozorovaný u pediatrických pacientů podobný profilu pozorovanému u dospělých. V této pediatrické studii byly nejčastějšími nežádoucími účinky u pacientů léčených kombinovanou léčbou přípravkem Pegasys a ribavirin po dobu až 48 týdnů onemocnění podobné chřipce (91 %), bolest hlavy (64 %), gastrointestinální porucha (56 %) a reakce v místě aplikace injekce (45 %). Úplný seznam nežádoucích účinků hlášených v této léčebné skupině (n=55) je uvedený v tabulce 10. Sedm pacientů, kteří byli léčeni kombinovanou léčbou přípravkem Pegasys a ribavirin po dobu 48 týdnů, ukončilo léčbu z důvodu bezpečnosti (deprese, abnormální výsledky při psychiatrickém vyšetření, přechodná slepota, retinální exsudáty, hyperglykemie, diabetes mellitus 1. typu a anémie). Nežádoucí účinky hlášené v této studii byly většinou mírné nebo středně závažné. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u dvou pacientů ze skupiny léčené kombinovanou léčbou přípravkem Pegasys a ribavirin (hyperglykemie a cholecystektomie).

U pediatrických pacientů byla pozorována inhibice růstu (viz bod 4.4). Pediatřičtí pacienti léčení kombinovanou léčbou přípravkem Pegasys s ribavirinem vykazovali opoždění nárůstu tělesné hmotnosti a výšky po 48 týdnech léčby ve srovnání s výchozími hodnotami. Percentily normativní populace „tělesné hmotnosti k věku“ a „výšky k věku“ u pacientů během léčby klesaly. Na konci 2letého období následného sledování po léčbě se většina pacientů vrátila k výchozím hodnotám percentilů normativní růstové křivky pro tělesnou hmotnost a výšku (průměrný percentil tělesné hmotnosti byl 64 % v úvodu léčby a 60 % po 2 letech od ukončení léčby, průměrný percentil tělesné výšky byl 54 % v úvodu léčby a 56 % po dvou letech od ukončení léčby). Na konci léčby došlo u 43 % pacientů k poklesu percentilu tělesné hmotnosti o 15 percentilů nebo více, a u 25 % (13 z 53) pacientů došlo k poklesu percentilu tělesné výšky o 15 percentilů nebo více na normativních růstových křivkách. Po dvou letech od ukončení léčby zůstávalo 16 % (6 z 38) pacientů 15 percentilů nebo více pod svojí výchozí hodnotou na křivce tělesné hmotnosti a 11 % (4 z 38) pacientů zůstávalo 15 percentilů nebo více pod svojí výchozí hodnotou na křivce tělesné výšky.

55 % (21 z 38) subjektů, které dokončily původní studii, bylo zařazeno do dlouhodobého rozšířeného sledování po léčbě v délce 6 let. Studie prokázala, že návrat k původní růstové křivce po 2 letech od ukončení léčby se udržel do 6 let po ukončení léčby. U několika málo subjektů, které byly po 2 letech od ukončení léčby o více než 15 percentilů pod svojí počáteční křivkou tělesné výšky, došlo k návratu k výchozím srovnatelným percentilům tělesné výšky do 6 let po ukončení léčby nebo u nich byly zaznamenány příčiny nesouvisející s léčbou. Kvůli nedostatečnému rozsahu dostupných údajů nelze jednoznačně vyvodit, že inhibice růstu způsobená užíváním přípravku Pegasys je vždy reverzibilní.

Tabulka 10: Nežádoucí účinky hlášené u pediatrických pacientů infikovaných virem HCV a přiřazené k léčbě přípravkem Pegasys v kombinaci s ribavirinem ve studii NV17424

Orgánový systém	Velmi časté	Časté
Infekce a infestace		Infekční mononukleóza, streptokoková faryngitida, chřipka, virová gastroenteritida, kandidóza, gastroenteritida, zubní absces, hordeolum, infekce močových cest, nazofaryngitida
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie
Poruchy metabolismu a výživy	Snížení chuti k jídlu	Hyperglykémie, diabetes mellitus 1. typu
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Deprese, úzkost, halucinace, abnormální chování, agrese, vztek, porucha se zhoršenou pozorností/hyperaktivitou
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať, porucha v pozornosti, migréna
Poruchy oka		Přechodná slepota, retinální exsudáty, poruchy zraku, podráždění oka, bolest oka, svědění oka
Poruchy ucha a labyrintu		Bolest ucha
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe, epistaxe
Gastrointestinální poruchy	Gastrointestinální porucha	Bolest horní poloviny břicha, stomatitida, nauzea, aftózní stomatitida, porucha úst
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka, pruritus, alopecie	Otok obličeje, polékový kožní výsev
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Muskuloskeletální bolest	Bolest zad, bolest končetin
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie, inkontinence, porucha močových cest
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Vaginální výtok
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Onemocnění podobné chřipce, reakce v místě injekce, podrážděnost, únava	Pyrexie, hematoma v místě punkce cévy, bolest
Vyšetření		Psychiatrické zhodnocení abnormální
Chirurgické a léčebné postupy		Extrakce zubu, cholecystektomie
Sociální okolnosti		Vzdělávací problém

Laboratorní hodnoty

Pokles hladiny hemoglobinu, počtu neutrofilů, krevních destiček nebo zvýšení ALT může vyžadovat snížení dávky nebo trvalé ukončení léčby (viz bod 4.2). Většina laboratorních abnormalit, které byly zaznamenány během klinického hodnocení, se krátce po ukončení léčby navrátila k původním hodnotám.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Popsána byla předávkování od dvou injekcí ve dvou dnech (místo 1x týdně) až po každodenní aplikaci po dobu jednoho týdne (například 1 260 µg / týden). Žádný pacient neměl neobvyklé, závažné či léčbu limitující příznaky. Týdenní dávky do 540 a 630 mikrogramů byly podávány v rámci klinických studií u nemocných s karcinomem ledvin a chronickou myeloidní leukemií. Projevem toxicity, která limitovala dávkování, byla únava, zvýšení jaterních enzymů, neutropenie a trombocytopenie, které provázely léčbu interferony.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulancia, interferony, ATC kód: L03AB11

Mechanismus účinku

Navázáním PEG reagentie (bis-monometoxypolyetylglykol) na interferon alfa-2a vzniká pegylovaný interferon alfa-2a (Pegasys). Přípravek Pegasys vykazuje *in vitro* antivirové a antiproliferační vlastnosti, které jsou charakteristické pro interferon alfa-2a.

Interferon alfa-2a je konjugován s bis-[monometoxypolyetylglykolem] v substitučním poměru jeden mol polymeru / jeden mol proteinu. Průměrná molekulová hmotnost komplexu je přibližně 60 000, přičemž proteinová složka má hmotnost zhruba 20 000.

Farmakodynamické účinky

U pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří odpovídají na léčbu 180 mikrogramy přípravku Pegasys, klesají hladiny HCV RNA bifázicky. První fáze poklesu se objevuje 24 až 36 hodin po podání první dávky přípravku Pegasys, po ní následuje fáze druhá, která u nemocných se setrvalou odpovědí probíhá následující 4 – 16 týdnů. V průběhu prvních 4 – 6 týdnů léčby kombinací ribavirinu s pegylovaným interferonem alfa-2a nebo interferonem alfa ribavirin prokazatelně neovlivňuje počáteční kinetiku virů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Chronická hepatitida B

Předpověditelnost odpovědi

Metaanalýza údajů o pacientech z 9 klinických studií přípravku Pegasys (n = 1 423) provedené u pacientů s CHB HBeAg-pozitivních a HBeAg-negativních ukázaly, že hladiny HBsAg a HBV DNA ve 12. týdnu léčby předpovídají u některých genotypů konečný výsledek léčby ve 24. týdnu po ukončení léčby. Funkční charakteristiky těchto biomarkerů jsou uvedené v tabulce 11. Pro optimalizaci všech funkčních charakteristik (prediktivní hodnota negativního testu [NPV], senzitivita, specifita) a praktických charakteristik (jednoduchost, vhodnost) nelze použít pouze jeden biomarker s uvedenou hraniční hodnotou. Rozhodnutí o předčasném ukončení léčby má být přehodnoceno dle kontextu konkrétní klinické situace.

U HBeAg-pozitivních pacientů s infekcí HBV genotypu B a C s hodnotou HBsAg > 20 000 IU/ml nebo HBV DNA > 8 log₁₀ IU/ml ve 12. týdnu je následné zahájení léčby spojeno s vysokou pravděpodobností selhání dosažením sérokonverze HBeAg a HBV DNA < 2 000 IU/ml ve 24. týdnu po ukončení léčby (NPV > 90 %). U HBV genotypu A a D nebyla velikost podskupiny na analýzu dostatečná.

U HBeAg-negativních pacientů s infekcí HBV genotypu D s hodnotou HBsAg > 20 000 IU/ml nebo HBV DNA > 6,5 log₁₀ IU/ml ve 12. týdnu je následné zahájení léčby spojeno s vysokou pravděpodobností selhání dosažením sérokonverze HBV DNA < 2 000 IU/ml a normalizace hodnot ALT ve 24. týdnu po ukončení léčby. U HBV genotypu A nebyla velikost podskupiny na analýzu dostatečná. U HBeAg-negativních pacientů s infekcí HBV genotypu B nebo C nelze stanovit žádný biomarker, který by byl dostatečně účinný.

Mohou být zváženy i další dostupné biomarkery pro stanovení léčby, které by dokázaly předpovídat konečný výsledek léčby přípravkem Pegasys.

Tabulka 11: Vyhodnocení jednotlivých biomarkerů ve 12. týdnu léčby u pacientů s CHB HBeAg-pozitivních a HBeAg-negativních dle genotypu

Genotyp	Mezní hodnota (IU/ml)	NPV	Senzitivita	Specifičnost
HBeAg-pozitivní^(a)				
B	HBsAg > 20 000	0,93	0,96	0,23
	HBV DNA > 8 log ₁₀	0,90	0,94	0,26
C	HBsAg > 20 000	0,96	0,97	0,22
	HBV DNA > 8 log ₁₀	0,98	0,98	0,19
HBeAg-negativní^(a)				
D	HBsAg > 20 000	0,91	0,94	0,16
	HBV DNA > 6,5 log ₁₀	1,00	1,00	0,11

NPV = prediktivní hodnota negativního testu; Senzitivita = % všech respondérů, kteří nesplňují kritéria pro ukončení léčby; Specifičnost = % všech non-respondérů splňující kritéria pro ukončení léčby

^(a) Odpověď na léčbu u pacientů s pozitivitou na HBeAg byla definována jako sérokonverze HBeAg (definováno jako ztráta HBeAg a přítomnost antiHBe) + HBV DNA < 2 000 IU/ml po 6 měsících po léčbě a odpověď na léčbu u pacientů s negativitou na HBeAg byla definována jako HBV DNA < 2 000 IU/ml + normalizace hodnot ALT po 6 měsících po léčbě.

Do všech klinických studií byli zařazeni pacienti s CHB, u kterých byla aktivní virová replikace prokázána stanovením HBV DNA, zvýšením hodnot ALT a jaterní biopsií potvrzující chronickou hepatitidu. Do studie WV 16240 byli zařazeni pacienti s pozitivitou na HBeAg, zatímco do studie WV16241 byli zařazeni pacienti s negativním průkazem HBeAg a pozitivitou na anti-HBe. V obou studiích byla délka léčby 48 týdnů, následné sledování po dobu 24 týdnů. V obou studiích byl porovnáván přípravek Pegasys s placebem proti přípravku Pegasys s lamivudinem nebo proti lamivudinu samotnému. Do těchto studií nebyli zařazeni pacienti současně infikovaní virem HIV.

Procento odpovědí na léčbu na konci následného sledování v těchto dvou studiích je uvedeno v tabulce 12. Ve studii WV16240 byly primárními cílovými parametry účinnosti léčby sérokonverze HBeAg a počet kopií HBV-DNA nižší než 10⁵ kopií/ml. Ve studii WV16241 byly primárními cílovými parametry účinnosti léčby normalizace hodnot ALT a počet kopií HBV-DNA nižší než 2 x 10⁴ kopií/ml. HBV DNA byla stanovena za využití COBAS AMPLICOR[®] HBV MONITOR testu (citlivost stanovení 200 kopií/ml).

Celkem 283 z 1 351 (21 %) pacientů mělo pokročilou fibrózu nebo cirhózu jater, 85 pacientů z 1 351 (6 %) trpělo cirhózou. Nebyl zjištěn žádný rozdíl v odpovědi na léčbu u těchto pacientů ve srovnání s pacienty bez pokročilé fibrózy nebo cirhózy.

Tabulka 12: Sérologické, virologické a biochemické odpovědi u chronické hepatitidy B

Parametry odpovědi	HBeAg pozitivní Studie WV16240			HBeAg negativní / anti-HBe pozitivní Studie WV16241		
	Pegasys 180 µg & Placebo (n=271)	Pegasys 180 µg & Lamivudin 100 mg (n=271)	Lamivudin 100 mg (n=272)	Pegasys 180 µg & Placebo (n=177)	Pegasys 180 µg & Lamivudin 100 mg (n=179)	Lamivudin 100 mg (n=181)
HBeAg Sérokonverze	32 % [#]	27 %	19 %	N/A	N/A	N/A
Pokles HBV DNA *	32 % [#]	34 %	22 %	43 % [#]	44 %	29 %
ALT Normalizace	41 % [#]	39 %	28 %	59 % [#]	60 %	44 %
HBsAg Sérokonverze	3 % [#]	3 %	0 %	3 %	2 %	0 %

* pro HBeAg pozitivní pacienty: HBV DNA < 10⁵ kopií/ml

pro HBeAg negativní/anti-HBe – pozitivní pacienty: HBV DNA < 2 x 10⁴ kopií/ml

[#]hodnoty p (ve srovnání s lamivudinem) ≤ 0,01 (stratifikace testem Cochran-Mantel-Haenszel)

Histologická odpověď byla obdobná ve všech třech léčebných skupinách v každé studii; u pacientů se setrvalou odpovědí 24 týdnů po skončení léčby byla také významně vyšší pravděpodobnost histologického zlepšení.

Všichni pacienti, kteří ukončili klinické studie III. fáze, mohli být zařazeni do studie dlouhodobého následného sledování (WV16866). U pacientů, kteří ukončili studii WV16240, kde byli léčeni monoterapií přípravkem Pegasys, a kteří byli poté zařazeni do studie dlouhodobého následného sledování, byla stabilní sérokonverze HBeAg po 12 měsících od ukončení léčby zjištěna u 48 % (73/153) pacientů. U pacientů léčených monoterapií přípravkem Pegasys ve studii WV16241 byly po 12 měsících od ukončení léčby stanoveny nízké hodnoty HBV DNA u 42 % (41/97) a normalizace hodnot ALT u 59 % (58/99) pacientů.

Chronická hepatitida C

Předpověditelnost odpovědi

Odkaz na bod 4.2, tabulku 2.

Odpověď ve vztahu k dávce při monoterapii

Při přímém porovnání byla u nemocných s cirhózou dávka 180 mikrogramů přípravku Pegasys spojena s lepší setrvalou virologickou odpovědí než dávka 90 mikrogramů. U nemocných bez cirhózy bylo obdobných výsledků dosaženo při aplikaci 135 a 180 mikrogramů přípravku.

Konfirmační klinické studie u dosud neléčených dospělých pacientů

Do všech klinických studií byli zařazováni nemocní s CHC potvrzenou měřitelnou hladinou sérové HCV RNA, zvýšenými hladinami ALT (s výjimkou studie NR16071) a jaterní biopsií s nálezem chronické hepatitidy, kteří dosud nebyli léčeni interferonem. Do studie NV15495 byli specificky zařazeni nemocní s histologickou diagnózou cirhózy (asi 80 %) nebo s přechodem do cirhózy (asi 20 %). Do studie NR15961 (viz tabulka 21) byli zařazeni pouze pacienti současně infikovaní virem HIV a HCV. U těchto pacientů bylo onemocnění vyvolané virem HIV stabilní a průměrný počet T-lymfocytů CD4 byl přibližně 500 buněk/µl.

Léčebná schémata, trvání léčby a průběh studií u pacientů infikovaných HCV a pacientů současně infikovaných HIV-HCV, jsou zachycena v tabulkách 13, 14, 15 a v tabulce 21. Virologická odpověď byla definována jako neměřitelná HCV RNA pomocí HCV testu na přístroji COBAS AMPLICOR™,

verze 2 (s detekčním limitem 100 kopií/ml resp. 50 mezinárodních jednotek/ml) a setrvalá odpověď byla definována jako jeden negativní vzorek naměřený přibližně 6 měsíců po ukončení léčby.

Tabulka 13: Virologická odpověď u CHC pacientů

	Monoterapie s přípravkem Pegasys				Kombinovaná terapie s přípravkem Pegasys		
	Cirhóza a bez cirhózy		Cirhóza		Cirhóza a bez cirhózy		
	Studie NV15496 + NV15497 + NV15801		Studie NV15495		Studie NV15942	Studie NV15801	
	Pegasys 180 µg (n=701) 48 týdnů	Interferon alfa-2a 6 MIU/3 MIU + 3 MIU (n=478) 48 týdnů	Pegasys 180 µg (n= 87) 48 týdnů	Interferon alfa-2a 3 MIU (n=88) 48 týdnů	Pegasys 180 µg + Ribavirin 1 000/1 200 mg (n=436) 48 týdnů	Pegasys 180 µg + Ribavirin 1 000/1 200 mg (n=453) 48 týdnů	Interferon alfa-2b 3 MIU + Ribavirin 1 000/1 200 mg (n=444) 48 týdnů
Odpověď na konci léčby	55-69 %	22-28 %	44 %	14 %	68 %	69 %	52 %
Celková setrvalá odpověď	28-39 %	11-19 %	30 %*	8 %*	63 %	54 %**	45 %**

* 95% CI pro rozdíl: 11 %-33 %

p- hodnota (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,001

** 95% CI pro rozdíl: 3 % - 16 %

p- hodnota (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,003

V tabulce 14a tabulce 15 jsou shrnuty údaje o virologické odpovědi u pacientů monoinfikovaných HCV léčených přípravkem Pegasys v kombinaci s ribavirinem ve vztahu ke genotypu a virové náloži před léčbou, respektive ve vztahu ke genotypu, virové náloži před léčbou a rychlé virologické odpovědi v týdnu 4. Výsledky studie NV15942 dávají podklad pro léčebná doporučení u jednotlivých genotypů viru, virové náloži na počátku léčby a virologické odpovědi v týdnu 4 (viz tabulky 1, 14 a 15).

Rozdíly mezi jednotlivými léčebnými schémata nebyly významněji ovlivněny přítomností nebo nepřítomností cirhózy, proto léčebná doporučení pro genotyp 1, 2 nebo 3 nejsou ovlivněna touto vstupní charakteristikou.

Tabulka 14: Setrvalá virologická odpověď na terapii kombinací přípravku Pegasys s ribavirinem v závislosti na genotypu a virové náloži před léčbou u CHC pacientů

	Studie NV15942				Studie NV15801	
	Pegasys 180 µg & Ribavirin 800 mg 24 týdnů	Pegasys 180 µg & Ribavirin 1 000/1 200 mg 24 týdnů	Pegasys 180 µg & Ribavirin 800 mg 48 týdnů	Pegasys 180 µg & Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 týdnů	Pegasys 180 µg & Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 týdnů	Interferon alfa-2b 3 MIU & Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 týdnů
Genotyp 1	29 % (29/101)	42 % (49/118)* 52 % (37/71)	41 % (102/250)* 55 % (33/60)	52 % (142/271)* 65 % (55/85)	45 % (134/298) 53 % (61/115)	36 % (103/285) 44 % (41/94)
Malá virová nálož	41 % (21/51)	26 % (12/47)			40 % (73/182)	33 % (62/189)
Velká virová nálož	16 % (8/50)		36 % (69/190)	47 % (87/186)		
Genotyp 2/3	84 % (81/96)	81 % (117/144) 83 % (39/47)	79 % (78/99)	80 % (123/153)	71 % (100/140) 76 % (28/37)	61 % (88/145)
Malá virová nálož	85 % (29/34)	80 % (78/97)	88 % (29/33)	77 % (37/48)	70 % (72/103)	65 % (34/52)
Velká virová nálož	84 % (52/62)		74 % (49/66)	82 % (86/105)		58 % (54/93)
Genotyp 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Nízká virová nálož = ≤ 800 000 IU/ml; vysoká virová nálož = > 800 000 IU/ml

* Pegasys 180 mikrogramů & ribavirin 1 000/1 200 miligramů, 48 týdnů vs. Pegasys 180 mikrogramů & ribavirin 800 miligramů, 48 týdnů: poměr pravděpodobnosti (95 % CI) = 1,52 (1,07-2,17) p-hodnota (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,020

* Pegasys 180 mikrogramů & ribavirin 1 000/1 200 miligramů, 48 týdnů vs. Pegasys 180 mikrogramů & ribavirin 1 000/1 200 miligramů, 24 týdnů: poměr pravděpodobnosti (95 % CI) = 2,12 (1,30-3,46) p-hodnota (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,002

Možnost zkrácení léčby na 24 týdnů byla u pacientů s genotypem 1 a 4 zkoumána na základě dosažení setrvalé rychlé virologické odpovědi pozorované u pacientů s rychlou virologickou odpovědí v týdnu 4 ve studiích NV15942 a ML17131 (viz tabulka 15).

Tabulka 15: Setrvalá virologická odpověď na základě rychlé protivirové odpovědi dosažené v týdnu 4 u CHC pacientů s genotypem 1 a 4 po léčbě přípravkem Pegasys v kombinaci s ribavirinem

	Studie NV15942		Studie ML17131
	Pegasys 180 mikrogramů & Ribavirin 1 000/1 200 mg 24 týdnů	Pegasys 180 mikrogramů & Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 týdnů	Pegasys 180 mikrogramů & Ribavirin 1 000/1 200 mg 24 týdnů
Genotyp 1 RVR	90 % (28/31)	92 % (47/51)	77 % (59/77)
Nízká virová nálož	93 % (25/27)	96 % (26/27)	80 % (52/65)
Vysoká virová nálož	75 % (3/4)	88 % (21/24)	58 % (7/12)
Genotyp 1 bez RVR	24 % (21/87)	43 % (95/220)	-
Nízká virová nálož	27 % (12/44)	50 % (31/62)	-
Vysoká virová nálož	21 % (9/43)	41 % (64/158)	-
Genotyp 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Genotyp 4 bez RVR	(3/6)	(4/6)	-

Nízká virová nálož = ≤ 800 000 IU/ml; vysoká virová nálož = > 800 000 IU/ml

RVR = rychlá protivirová odpověď (nedetekovatelná HCV RNA) v týdnu 4 a nedetekovatelná HCV RNA v týdnu 24

Navzdory omezenému množství údajů dostupná data ukazují, že zkrácení doby léčby na 24 týdnů může být spojeno s vyšším rizikem relapsu (viz tabulka 16).

Tabulka 16: Relaps virologické odpovědi na konci léčby u pacientů s rychlou odpovědí na léčbu

	Studie NV15942		Studie NV15801
	Pegasys 180 mikrogramů & Ribavirin 1 000/1 200 mg 24 týdnů	Pegasys 180 mikrogramů & Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 týdnů	Pegasys 180 mikrogramů & Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 týdnů
Genotyp 1 RVR	6,7 % (2/30)	4,3 % (2/47)	0 % (0/24)
Nízká virová nálož	3,8 % (1/26)	0 % (0/25)	0 % (0/17)
Vysoká virová nálož	25 % (1/4)	9,1 % (2/22)	0 % (0/7)
Genotyp 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

Možnost zkrácení léčby na 16 týdnů u pacientů s genotypem 2 nebo 3 na základě setrvalé virologické odpovědi zjištěné u pacientů s rychlou virologickou odpovědí v týdnu 4 byla zkoumána ve studii NV17317 (viz tabulka 17).

Ve studii NV17317, která zahrnovala pacienty infikované virem o genotypu 2 nebo 3, dostávali všichni pacienti přípravek Pegasys 180 mikrogramů s.c. jednou týdně a ribavirin v dávce 800 mg a byli randomizováni do skupiny léčené buď 16, nebo 24 týdnů. Celková léčba po dobu 16 týdnů vedla k nižší setrvalé virologické odpovědi (65 %) ve srovnání s 24týdenní léčbou (76 %) ($p < 0,0001$).

Setrvalá virologická odpověď dosažená po 16 týdnech léčby a po 24 týdnech léčby byla také sledována retrospektivní analýzou pacientů, kteří byli HCV RNA negativní ve 4. týdnu a měli iniciační LVL (viz tabulka 17).

Tabulka 17: Setrvalá virologická odpověď dosahovaná celkově a v závislosti na rychlé virové odpovědi v týdnu 4 u pacientů s CHC genotypu 2 nebo 3 po léčbě přípravkem Pegasys v kombinaci s ribavirinem

Studie NV17317				
	Pegasys 180 mikrogramů & ribavirin 800 mg 16 týdnů	Pegasys 180 mikrogramů & ribavirin 800 mg 24 týdnů	Rozdíl v léčbě [95% CI]	p- hodnota
Genotyp 2 nebo 3	65 % (443/679)	76 % (478/630)	-10,6 % [-15,5 %; -0,06 %]	$p < 0,0001$
Genotyp 2 nebo 3 RVR	82 % (378/461)	90 % (370/410)	-8,2 % [-12,8 %; -3,7 %]	$p = 0,0006$
Nízká virová nálož	89 % (147/166)	94 % (141/150)	-5,4 % [-12 %; 0,9 %]	$p = 0,11$
Vysoká virová nálož	78 % (231/295)	88 % (229/260)	-9,7 % [-15,9 %; -3,6 %]	$p = 0,002$

Nízká virová nálož = $\leq 800\,000$ IU/ml; vysoká virová nálož = $> 800\,000$ IU/ml

RVR = rychlá protivirová odpověď (nedetekovatelná HCV RNA) v týdnu 4

V současné době není jasné, jestli vyšší dávka ribavirinu (t.j. 1 000 nebo 1 200 mg/den, v závislosti na hmotnosti pacienta) má za následek vyšší počet SVR (trvalé virologické odpovědi) než dávka 800 mg/den, pokud je léčba zkrácena na 16 týdnů.

Získaná data naznačují, že zkrácení léčby na 16 týdnů je spojeno s vyšším rizikem relapsu (viz tabulka 18).

Tabulka 18: Relaps virologické odpovědi po ukončení léčby u pacientů s genotypem 2 nebo 3 s rychlou virologickou odpovědí

Studie NV17317				
	Pegasys 180 mikrogramů & ribavirin 800 mg 16 týdnů	Pegasys 180 mikrogramů & ribavirin 800 mg 24 týdnů	Rozdíl v léčbě [95% CI]	p- hodnota
Genotyp 2 nebo 3 s RVR	15 % (67/439)	6 % (23/386)	9,3 % [5,2 %; 13,6 %]	p<0,0001
Nízká virová nálož	6 % (10/155)	1 % (2/141)	5 % [0,6 %; 10,3 %]	p=0,04
Vysoká virová nálož	20 % (57/284)	9 % (21/245)	11,5 % [5,6 %; 17,4 %]	p=0,0002

Nízká virová nálož = ≤ 800 000 IU/ml; vysoká virová nálož = > 800 000 IU/ml

RVR = rychlá protivirová odpověď (nedetekovatelná HCV RNA) v týdnu 4

Lepší účinnost přípravku Pegasys ve srovnání s interferonem alfa-2a byla prokázána také na histologické odpovědi, a to i u pacientů s cirhózou a/nebo s koinfekcí HIV-HCV.

Léčba chronické hepatitidy C u dříve nereagujících dospělých pacientů

Ve studii MV17150 byli pacienti, kteří nereagovali na předchozí terapii pegylovaným interferonem alfa-2b s ribavirinem, randomizováni do čtyř rozdílných skupin léčby:

- Pegasys 360 µg/týden po dobu 12 týdnů, následovaných 180 µg/týden po dobu dalších 60 týdnů;
- Pegasys 360 µg/týden po dobu 12 týdnů následovaných 180 µg/týden po dobu dalších 36 týdnů;
- Pegasys 180 µg/týden po dobu 72 týdnů;
- Pegasys 180 µg/týden po dobu 48 týdnů.

Všichni pacienti dostávali ribavirin (1 000 nebo 1 200 mg/denně) v kombinaci s přípravkem Pegasys. Všechna ramena léčby měla 24týdenní další sledování bez léčby.

Mnohočetná regrese a průměrné analýzy skupin hodnotící trvání léčby a užití zaváděcí dávky jednoznačně prokázaly, že trvání léčby po dobu 72 týdnů je primárním činitelem pro dosažení setrvalé virologické odpovědi. Rozdíly v udržení setrvalé virologické odpovědi (SVR) založené na trvání léčby, demografických parametrech a nejlepších dosažených odpovědích na předcházející léčbu, jsou přehledně shrnuty v tabulce 19.

Tabulka 19: Virologická odpověď (VR) a setrvalá virologická odpověď (SVR) u pacientů s virologickou odpovědí v týdnu 12 po kombinované léčbě přípravkem PEGASYS a ribavirinem u pacientů, kteří neodpovídali na předchozí kombinovanou léčbu peginterferonem alfa-2b + ribavirinem

Studie MV17150			
	Pegasys 360/180 nebo 180 mikrogramů & Ribavirin 1 000/1 200 mg 72 nebo 48 týdnů (n = 942) Pacienti s VR (virologická odpověď) v týdnu 12 ^a (n = 876)	Pegasys 360/180 nebo 180 mikrogramů & Ribavirin 1 000/1 200 mg 72 týdnů (n = 473) SVR u pacientů s VR (virologická odpověď) v týdnu 12 ^b (n = 100)	Pegasys 360/180 nebo 180 mikrogramů & Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 týdnů (n = 469) SVR u pacientů s VR (virologická odpověď) v týdnu 12 ^b (n = 57)
Celkově	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Nízká virová nálož	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
Vysoká virová nálož	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
Genotyp 1 / 4	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Nízká virová nálož	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
Vysoká virová nálož	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
Genotyp 2 / 3	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Nízká virová nálož	(2/5)	—	(1/2)
Vysoká virová nálož	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Cirhóza - status			
Cirhóza	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Bez cirhózy	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
Nejlepší odpověď během předchozí léčby			
≥2log ₁₀ pokles HCV RNA	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
<2log ₁₀ pokles HCV RNA	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Chybějící nejlepší předchozí odpověď	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Vysoká virová nálož = > 800 000 IU/ml, nízká virová nálož = ≤ 800 000 IU/ml.

a Pacienti, kteří dosáhli virové suprese (neprokazatelná HCV RNA, < 50 IU/ml) v týdnu 12 byli považováni za pacienty, kteří dosáhli virologické odpovědi v týdnu 12. Pacienti s chybějícím výsledkem HCV RNA v týdnu 12 byli vyřazeni z analýzy.

b Pacienti, kteří dosáhli virové suprese v týdnu 12, ale chyběly výsledky HCV RNA na konci sledovaného období, byli považováni za pacienty bez dosažené odpovědi.

Ve studii HALT-C byli pacienti s CHC a pokročilou fibrózou nebo cirhózou, kteří nereagovali na předchozí monoterapii interferonem alfa, pegylovaným interferonem alfa nebo kombinovanou terapii s ribavirinem, léčeni přípravkem Pegasys v dávce 180 µg/týden a ribavirinem 1 000/1 200 mg denně. Pacienti, kteří dosáhli nedetekovatelných hladin HCV RNA po 20 týdnech léčby, zůstali na léčbě přípravkem Pegasys s ribavirinem v kombinované terapii po celkovou dobu 48 týdnů a poté byli sledováni dalších 24 týdnů po ukončení terapie. Pravděpodobnost setrvalé virologické odpovědi se různila v závislosti na předchozím léčebném režimu; viz tabulka 20.

Tabulka 20: Setrvalá virologická odpověď ve studii HALT-C u dříve léčených, ale nereagujících pacientů

Předchozí léčba	Pegasys 180 mikrogramů a ribavirin 1 000/1 200 mg 48 týdnů
Interferon	27 % (70/255)
Pegylovaný interferon	34 % (13/38)
Interferon a ribavirin	13 % (90/692)
Pegylovaný interferon a ribavirin	11 % (7/61)

Pacienti koinfikovaní HIV-HCV

Virologické odpovědi dosažené u HIV-HCV koinfikovaných pacientů léčených přípravkem Pegasys v monoterapii a léčených kombinací přípravku Pegasys a ribavirinu ve vztahu ke genotypu a virové náloži před léčbou jsou shrnuty níže v tabulce 21.

Tabulka 21: Setrvalá virologická odpověď na terapii kombinací přípravku Pegasys s ribavirinem v závislosti na genotypu a virové náloži před léčbou u pacientů koinfikovaných HIV-HCV

Studie NR15961			
	Interferon alfa-2a 3 MIU + Ribavirin 800 mg 48 týdnů	Pegasys 180 mikrogramů + Placebo 48 týdnů	Pegasys 180 mikrogramů + Ribavirin 800 mg 48 týdnů
Všichni pacienti	12 % (33/285)*	20 % (58/286)*	40 % (116/289)*
Genotyp 1	7 % (12/171)	14 % (24/175)	29 % (51/176)
Malá virová nálož	19 % (8/42)	38 % (17/45)	61 % (28/46)
Velká virová nálož	3 % (4/129)	5 % (7/130)	18 % (23/130)
Genotyp 2-3	20 % (18/89)	36 % (32/90)	62 % (59/95)
Malá virová nálož	27 % (8/30)	38 % (9/24)	61 % (17/28)
Velká virová nálož	17 % (10/59)	35 % (23/66)	63 % (42/67)

Malá virová nálož = ≤ 800 000 IU/ml; velká virová nálož = > 800 000 IU/ml

* Pegasys 180 mikrogramů & ribavirin 800 mg vs. Interferon alfa-2a 3 MIU & ribavirin 800 mg: poměr pravděpodobnosti (95 % CI) = 5,40 (3,42 až 8,54), p-hodnota (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszel test) = < 0,0001

* Pegasys 180 mikrogramů & ribavirin 800 mg vs. Pegasys 180 mikrogramů: poměr pravděpodobnosti (95 % CI) = 2,89 (1,93 až 4,32), p-hodnota (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszel test) = < 0,0001

* Interferon alfa-2a 3 MIU & ribavirin 800 mg vs. Pegasys 180 mikrogramů: poměr pravděpodobnosti (95 % CI) = 0,53 (0,33 až 0,85), p-hodnota (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszel test) = < 0,0084

Následná studie (NV18209) s koinfikovanými pacienty HCV genotyp 1 a HIV srovnávala léčbu, kdy byl podáván přípravek Pegasys 180 µg/týden, s ribavirinem 800 mg nebo 1 000 mg (<75 kg)/1 200 mg (≥75 kg) denně po dobu 48 týdnů. Studie neměla dostatečnou sílu k hodnocení účinnosti.

Bezpečnostní profily v obou skupinách s ribavirinem odpovídaly známému bezpečnostnímu profilu přípravku Pegasys v kombinované léčbě s ribavirinem a nenaznačily žádné významné odchylky, s výjimkou mírného zvýšení anémie v rameni s vysokou dávkou ribavirinu.

Pacienti s HCV s normálními hodnotami ALT

Ve studii NR16071 byli HCV pacienti s normálními hodnotami ALT randomizováni do skupiny léčené přípravkem Pegasys 180 mikrogramů týdně společně s ribavirinem 800 miligramů denně po dobu 24 nebo 48 týdnů s následujícím obdobím bez léčby v délce trvání 24 nebo 72 týdnů. Udávaná délka doby setrvalé virologické odpovědi byla obdobná skupinám s odpovídající léčbou ve studii NV15942.

Chronická hepatitida B

Studie YV25718 byla prováděna u dříve neléčených pediatrických pacientů ve věku 3 až 17 let (51 % < 12 let) s HBeAg pozitivní CHB a ALT > ULN, ale < 10 x ULN ve dvou vzorcích krve odebraných v intervalu ≥ 14 dnů během 6 měsíců před první dávkou hodnoceného přípravku. Pacienti s cirhózou nebyli do této studie zařazeni. Celkem 151 pacientů bez pokročilé fibrózy bylo v poměru 2:1 randomizováno k přípravku Pegasys (skupina A, n=101) nebo do kontrolní skupiny bez léčby (skupina B, n=50). Pacienti s pokročilou fibrózou byli přiděleni k léčbě přípravkem Pegasys (skupina C, n=10). Pacienti ve skupinách A a C (n=111) byli léčeni přípravkem Pegasys jednou týdně po dobu 48 týdnů podle BSA kategorií, zatímco pacienti ve skupině B byli pozorováni po dobu 48 týdnů (hlavní pozorovací období). Pacienti ve skupině B měli po 48. týdnu hlavního pozorovacího období možnost přejít k léčbě přípravkem Pegasys. Všichni pacienti byli po dobu 24 týdnů po léčbě (skupiny A a C), nebo po hlavním sledovacím období (skupina B) sledováni. Po následné návštěvě ve 24. týdnu vstoupili pacienti ze skupin A, B a C do dlouhodobého následného období (trvajícího po dobu 5 let po ukončení léčby). Míry odpovědi ve skupinách A a B na konci 24týdenního sledování jsou uvedeny v tabulce 22. Účinné odpovědi ve skupině C na léčbu přípravkem Pegasys byla v souladu s tou, která byla pozorovaná ve skupině A. U pediatrických pacientů nebyla stanovena účinnost u HBV genotypů jiných, než jsou genotypy A-D.

Tabulka 22: Sérologické, virologické a biochemické odpovědi u pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou B

	Skupina A (léčba přípravkem Pegasys) (n=101)	Skupina B** Bez léčby (n=50)	Poměr pravděpodobnosti (95% CI)	Hodnota p
HBeAg sérokonverze	25,7 %	6,0 %	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 ¹
HBV DNA < 20 000 IU/ml*	33,7 %	4,0 %	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 ²
HBV DNA < 2 000 IU/ml	28,7 %	2,0 %	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 ²
ALT normalizace	51,5 %	12,0 %	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 ²
HBsAg sérokonverze	7,9 %	0,0 %	-	0,0528 ²
Vymizení HBsAg	8,9 %	0,0 %	-	0,0300 ²

* Podobné cílovému bodu HBV DNA < 10⁵ kopií/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (IU/ml) = HBV-DNA (kopii/ml) / 5,26)

** Pacienti převedení na léčbu přípravkem Pegasys po hlavním pozorovacím období a před sledováním ve 24. týdnu byli počítáni jako non-respondéři.

¹ Cochran-Mantel-Haenszel test, stratifikovaný podle genotypu (A vs. non-A) a výchozí hodnoty ALT (< 5 × ULN a ≥ 5 × ULN)

² Fisherův exaktní test

Míra odpovědi sérokonverze HBeAg byla nižší u pacientů s genotypem HBV D a u pacientů s nulovou či minimální elevací výchozí hladiny ALT (viz tabulka 23).

Tabulka 23: Míry sérokonverze HBeAg (%) podle genotypu HBV a výchozích hladin ALT

	Skupina A (léčba přípravkem Pegasys) (n=101)	Skupina B** Bez léčby (n=50)	Poměr pravděpodobnosti (95% CI)
Genotyp HBV A	3/9 (33,3 %)	1/3 (33,3 %)	1,0 (0,04; 78,4)
B	7/21 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	-
C	13/34 (38,2 %)	1/23 (4,3 %)	13,62 (1,7; 604,5)
D*	3/31 (9,7 %)	1/18 (5,6 %)	1,8 (0,1; 101,2)
Ostatní	0/6 (0,0 %)	0/0	-
ALT < 1 x ULN	0/7 (0,0 %)	0/5 (0,0 %)	-
>= 1 x ULN - < 1,5 x ULN	2/22 (9,1 %)	0/8 (0,0%)	-
>= 1,5 x ULN - < 2 x ULN	7/19 (36,8 %)	0/11 (0,0 %)	-
>= 2 x ULN - < 5 x ULN	15/43 (34,9 %)	1/17 (5,9 %)	8,6 (1,1; 383,0)
>= 5 x ULN - < 10 x ULN	2/8 (25,0 %)	2/9 (22,2 %)	1,2 (0,06; 20,7)
>= 10 x ULN	0/2 (0,0 %)	0/0	-

* Podskupina pacientů s genotypem D měla vyšší zastoupení s výchozí hladinou ALT < 1,5 x ULN (13/31) ve srovnání se skupinami s ostatními genotypy (16/70).

** Pacienti převedení na léčbu přípravkem Pegasys po hlavním pozorovacím období a před sledováním ve 24. týdnu byli počítáni jako non-respondéři.

Explorační analýzy založené na omezených údajích ukazují, že u pediatrických pacientů s vyšším poklesem HBV-DNA ve 12. týdnu léčby bylo více pravděpodobné dosažení sérokonverze HBeAg po 24 týdnech sledování (tabulka 24).

Tabulka 24: Míry sérokonverze HBeAg (%) u pediatrických pacientů na základě poklesu výchozích hodnot HBV-DNA až po hodnoty ve 12. týdnu léčby přípravkem Pegasys

	Míry sérokonverze HBeAg	Podle poklesu od výchozích hodnot HBV-DNA až po hodnoty ve 12. týdnu (IU/ml)		
		pokles <1 log ₁₀	pokles 1 - <2 log ₁₀	pokles ≥2 log ₁₀
Všechny genotypy (n=101)				
Respondéři	26/101 (25,7 %)	6/44 (13,6 %)	5/24 (20,8 %)	15/30 (50,0 %)
Genotyp A (n=9)				
Respondéři	3/9 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	2/2 (100,0 %)	1/1 (100,0 %)
Genotyp B (n=21)				
Respondéři	7/21 (33,3 %)	1/6 (16,7 %)	1/5 (20,0 %)	5/10 (50,0 %)
Genotyp C (n=34)				
Respondéři	13/34 (38,2 %)	3/10 (30,0 %)	2/12 (16,7 %)	8/12 (66,7 %)
Genotyp D (n=31)				
Respondéři	3/31 (9,7 %)	2/20 (10,0 %)	0/5 (0,0 %)	1/5 (20,0 %)

Chronická hepatitida C

Do řešitelem sponzorované studie CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study – Mezinárodní pediatriká studie s chronickou hepatitidou C) bylo zařazeno 65 dětí a dospívajících (6-18 let) s chronickou HCV infekcí, kteří byli léčeni přípravkem Pegasys v dávce 100 µg/m² subkutánně jednou týdně a ribavirinem v dávce 15 mg/kg/den po dobu 24 týdnů (genotypy 2 a 3), nebo 48 týdnů (všechny ostatní genotypy). Předběžné a omezené údaje týkající se bezpečnosti neukázaly žádné neobvyklé odchýlení od známého bezpečnostního profilu této léčebné kombinace u dospělých s chronickou HCV infekcí, především ale, což je důležité, nebyl zaznamenán možný vliv na růst. Výsledky ohledně účinnosti byly podobné výsledkům zaznamenaným u dospělých.

Ve studii NV17424 (PEDS-C) byli dříve neléčení pediatričtí pacienti ve věku 5 až 17 let (55 % <12 let věku) s kompenzovanou CHC a detekovatelným HCV RNA léčeni přípravkem Pegasys v dávce 180 µg x BSA/1,73 m² jednou týdně po dobu 48 týdnů podávaným společně s ribavirinem nebo bez ribavirinu v dávce 15 mg/kg/den. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 24 týdnů po léčbě. Celkem 55 pacientů dostalo úvodní kombinovanou léčbu přípravkem Pegasys a ribavirin a 51 % z nich byly dívky a 82 % běloši a 82 % pacientů bylo infikováno virem HCV genotypu 1. Výsledky této studie hodnotící účinnost u těchto pacientů jsou shrnuty v tabulce 25.

Tabulka 25: Setrvalá virologická odpověď ve studii NV17424

	Pegasys 180 µg x BSA/1,73 m² + Ribavirin 15 mg/kg (n=55)*
Všechny genotypy HCV**	29 (53 %)
HCV genotyp 1	21/45 (47 %)
HCV genotyp 2 a 3	8/10 (80 %)

*Výsledky naznačují nedetekovatelnou HCV-RNA definovanou jako HCV-RNA méně než 50 IU/ml ve 24. týdnu po léčbě za použití testu AMPLICOR HCV verze 2.

**Schéma trvání léčby bylo 48 týdnů bez ohledu na genotyp.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jednorázovém podání subkutánní injekce 180 mikrogramů přípravku Pegasys zdravým dobrovolníkům byly sérové koncentrace peginterferonu alfa-2a měřitelné za 3 až 6 hodin. Přibližně 80 % maxima sérových koncentrací bylo dosaženo v průběhu 24 hodin. Absorpce přípravku Pegasys se stávala setrvalou s maximálními sérovými koncentracemi během 72 až 96 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost přípravku Pegasys byla obdobně jako u interferonu alfa-2a 84 %.

Distribuce

Peginterferon alfa-2a se shromažďoval přednostně v krevním řečišti a extracelulární tekutině, čemuž odpovídá distribuční objem v rovnovážném stavu (V_d), který je u lidí po intravenózní aplikaci 6 až 14 l. Výsledky studií hmotnostní bilance, tkáňové distribuce a celotělové autoradioluminografie, které byly provedené na potkanech, prokazují, že kromě vysoké koncentrace v krvi byl peginterferon alfa-2a distribuován do jater, ledvin a kostní dřeně.

Biotransformace

Metabolismus přípravku Pegasys nebyl kompletně prostudován, ale studie na potkanech ukázaly, že hlavním vylučovacím orgánem radioaktivně označeného materiálu jsou ledviny.

Eliminace

U lidí byla systémová clearance peginterferonu alfa-2a asi 100x nižší než u nativního interferonu alfa-2a. Po intravenózním podání zdravým dobrovolníkům byl terminální poločas peginterferonu alfa-2a průměrně 60 až 80 hodin v porovnání se 3-4 hodinami u standardního interferonu. Terminální poločas po subkutánní aplikaci pacientům byl delší, s průměrnou hodnotou 160 hodin (84 až 353 hodin). Terminální poločas nemusí odrážet pouze eliminační fázi látky, ale také setrvalou absorpci přípravku Pegasys.

Linearita/nelinearita

Proporčně k dávce přípravku Pegasys byla při dávkování jednou týdně pozorována stoupající expozice u zdravých dobrovolníků i u pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C.

U pacientů s CHB nebo CHC byly sérové koncentrace peginterferonu alfa-2a po 6-8 týdnech podávání 1x týdně 2 – 3x vyšší než po jednorázovém podání. Po 8 týdnech podávání 1x týdně již nebyla pozorována další kumulace. Poměr maximální a minimální hladiny po 48 týdnech léčby se pohyboval v rozmezí 1,5 až 2. Sérové koncentrace peginterferonu alfa-2a byly setrvalé po celý týden (168 hodin).

Pacienti s renálním postižením

Klinická studie vyhodnotila 50 CHC pacientů s buď středně těžkou (clearance kreatininu 30 až 50 ml/min) nebo těžkou (clearance kreatininu méně než 30 ml/min) poruchou funkce ledvin, anebo s konečným stádiem onemocnění ledvin vyžadujícím opakovaně hemodialýzu. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin, kterým byl podáván přípravek Pegasys 180 mikrogramů jednou týdně, vykazovali obdobné plazmatické expozice peginterferonu alfa-2a jako pacienti s normální funkcí ledvin. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin, kterým byl podáván přípravek Pegasys 180 mikrogramů jednou týdně, vykazovali o 60 % vyšší expozice peginterferonu alfa-2a než pacienti s normální funkcí ledvin, proto je u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin doporučena snížená dávka přípravku Pegasys 135 mikrogramů jednou týdně. U 13 pacientů s konečným stádiem onemocnění ledvin vyžadujícím opakovaně hemodialýzu, mělo podání přípravku Pegasys 135 mikrogramů jednou týdně za následek o 34 % nižší expozici peginterferonu alfa-2a než u pacientů s normální funkcí ledvin. Nicméně několik nezávislých studií prokázalo, že dávka 135 mikrogramů je bezpečná, účinná a dobře tolerovaná u pacientů s konečným stádiem onemocnění ledvin (viz bod 4.2).

Pohlaví

Farmakokinetika přípravku Pegasys po jednorázových subkutánních injekcích byla u zdravých mužů a žen srovnatelná.

Pediatrická populace

Farmakokinetika přípravku Pegasys byla charakterizována u pediatrických pacientů s CHB (YV25718) i u pediatrických pacientů s CHC (NR16141) za pomoci populační farmakokinetiky. Zdánlivá clearance a zdánlivý distribuční objem přípravku Pegasys byly v obou studiích lineárně závislé na velikosti těla, tj. na BSA (NR16141) nebo tělesné hmotnosti (YV25718).

Celkem 31 pediatrických pacientů ze studie YV25718 ve věku 3 až 17 let s CHB se účastnilo dílčí farmakokinetické studie a užívalo přípravek Pegasys v režimu dávkování podle kategorie BSA. Podle modelu populační farmakokinetiky byla průměrná expozice (AUC) v průběhu dávkovacího intervalu v každé BSA kategorii srovnatelná s tou, která byla pozorována u dospělých, kteří dostávali fixní dávku 180 µg.

Ve studii NR16141 dostávalo 14 dětí ve věku 2 až 8 let s chronickou hepatitidou C přípravek Pegasys v monoterapii v dávce: 180 µg x BSA dítěte/1,73 m². Farmakokinetický model odvozený z této studie ukazuje lineární vliv BSA na zdánlivou clearance léku u studovaných věkových rozmezí. Tudíž čím nižší BSA dítěte, tím nižší clearance léku a vyšší výsledná expozice. Průměrná expozice (AUC)

během dávkovacího intervalu se předpokládá o 25 až 70 % vyšší než AUC pozorovaná u dospělých pacientů dostávajících fixní dávku 180 µg.

Starší pacienti

U lidí starších 62 let byla absorpce přípravku Pegasys po jednorázové subkutánní aplikaci 180 mikrogramů v porovnání s mladými zdravými dobrovolníky opožděná, ale stále setrvalá (t_{max} 115 hodin u starších vs. 82 hodin u mladších). Hodnota AUC byla mírně zvýšena (1 663 vs. 1 295 ng·h/ml), ale vrcholová koncentrace (9,1 vs. 10,3 ng/ml) byla u lidí starších 62 let podobná. S ohledem na výsledky expozice účinkům léku, farmakodynamickou odpověď a tolerabilitu není u geriatrických pacientů nutné dávku přípravku Pegasys snižovat (viz bod 4.2).

Jaterní poruchy

Farmakokinetika přípravku Pegasys byla u pacientů s hepatitidou B nebo C podobná jako u zdravých dobrovolníků. Srovnatelné expozice a farmakokinetické profily byly pozorovány u pacientů s cirhózou (Child-Pugh stupeň A) i bez ní.

Místo podání

Pro podkožní aplikaci přípravku Pegasys je doporučována oblast břicha a stehy, protože při aplikaci v těchto místech byla absorpce přípravku podle hodnot AUC vyšší asi o 20 – 30 %. Ve studiích byla expozice přípravku Pegasys při aplikaci do ramene při porovnání s podáním do podkoží břicha a stehna snížena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Počet neklinických studií věnujících se toxicitě přípravku Pegasys je omezen z důvodu druhové specifity interferonů. Studie akutní a chronické toxicity byly prováděny na opicích rodu cynomolgus a nálezy pozorované po podávání peginterferonu byly podobné jako u interferonu alfa-2a.

S přípravkem Pegasys nebyly prováděny studie reprodukční toxicity. Podobně jako u jiných alfa interferonů bylo po podání peginterferonu alfa-2a opičím samičkám pozorováno prodloužení menstruačního cyklu. U opic rodu makak rhesus vedla léčba interferonem alfa-2a ke statisticky významnému zvýšení počtu samovolných potratů. Ačkoli teratogenní vliv na novorozená mláďata porozená v termínu nebyl pozorován, u lidí nelze vyloučit výskyt nežádoucích účinků.

Přípravek Pegasys + ribavirin

Užití přípravku Pegasys společně s ribavirinem u opic nevedlo ke vzniku nových příznaků, které by nebyly dříve pozorovány při podávání jednotlivých látek samostatně. Hlavní změnou provázející léčbu byla reverzibilní mírná až středně těžká anémie, jejíž míra byla vyšší, než při podávání jednotlivých přípravků samostatně.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Polysorbát 80
Benzylalkohol
Trihydrát natrium-acetátu
Ledová kyselina octová
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1 ml injekčního roztoku v injekční lahvičce (sklo typu I), s čepičkou (butylová pryž). Velikost balení: 1 nebo 4 injekční lahvičky. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Injekční roztok je pouze pro jedno použití. Před podáním se doporučuje provést vizuální kontrolu roztoku (přítomnost viditelných částic, změna barvy).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. června 2002
Datum posledního prodloužení registrace: 21. června 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pegasys 90 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Pegasys 135 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Pegasys 180 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Pegasys 90 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka s 0,5 ml roztoku obsahuje 90 mikrogramů peginterferonum alfa-2a*.

Pegasys 135 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka s 0,5 ml roztoku obsahuje 135 mikrogramů peginterferonum alfa-2a*.

Pegasys 180 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka s 0,5 ml roztoku obsahuje 180 mikrogramů peginterferonum alfa-2a*.

Síla vypovídá o množství interferonu alfa-2a jako složky peginterferonu alfa-2a, bez ohledu na podíl pegylace.

*Léčivá látka, peginterferonum alfa-2a, vzniká kovalentní konjugací proteinu interferonu alfa-2a, který je produkován technologií rekombinantní DNA v *Escherichia coli*, s bis-[monometyloxypolyethylenglykolem].

Síla léčivého přípravku nemá být srovnávána s jinými pegylovanými či nepegylovanými proteiny stejné terapeutické třídy. Další informace viz bod 5.1.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna předplněná injekční stříkačka s 0,5 ml roztoku obsahuje 5 mg benzylalkoholu.
Jedna injekční lahvička s 0,5 ml roztoku obsahuje 0,025 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Roztok je čirý bezbarvý až světle nažloutlý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Polycythaemia vera

Přípravek Pegasys je v monoterapii indikován u dospělých k léčbě onemocnění *polycythaemia vera*.

Esenciální trombocytemie

Přípravek Pegasys je v monoterapii indikován u dospělých k léčbě esenciální trombocytemie.

Chronická hepatitida B

Dospělí pacienti

Přípravek Pegasys je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B, HBeAg pozitivních nebo negativních, s kompenzovaným jaterním onemocněním a u kterých je prokázána virová replikace, zvýšené hodnoty alanin aminotransferázy (ALT) a s histologicky prokázaným zánětem a/nebo fibrózou jater (viz body 4.4 a 5.1).

Pediatrickí pacienti ve věku 3 let a starší

Přípravek Pegasys je indikován k léčbě HBeAg-pozitivní CHB u dětí a dospívajících, kteří nemají cirhózu, a jsou ve věku 3 let a starší a mají prokázanu replikaci viru a persistentní elevaci sérových hladin ALT. Informace související s rozhodnutím o zahájení léčby u pediatrických pacientů naleznete v bodech 4.2, 4.4 a 5.1.

Chronická hepatitida C

Dospělí pacienti

Přípravek Pegasys je indikován v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě chronické hepatitidy C (CHC) u pacientů s kompenzovaným onemocněním jater (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Informace o specifické aktivitě genotypové infekce viru hepatitidy C (HCV) naleznete v bodech 4.2 a 5.1.

Pediatrickí pacienti ve věku 5 let a starší

Přípravek Pegasys v kombinaci s ribavirinem je indikován k léčbě CHC u dosud neléčených dětí a dospívajících ve věku 5 let a starších, kteří mají pozitivní nález HCV-RNA v séru.

Při rozhodování o zahájení léčby v dětství je důležité vzít v úvahu, že kombinovaná léčba vede k inhibici růstu. Reverzibilita inhibice růstu je nejistá. Rozhodnutí o léčbě má být provedeno na základě individuálního zhodnocení pacienta (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie může být vedena pouze lékařem, který má zkušenosti s léčením pacientů s onemocněním *polycythaemia vera*, esenciální trombocytemií nebo hepatitidou B nebo C.

Věnujte také pozornost souhrnu údajů o přípravku příslušných léčivých přípravků, které jsou použity v kombinaci s přípravkem Pegasys.

Monoterapie při léčbě hepatitidy C má být zvážena pouze v případě kontraindikace s dalšími léčivými přípravky.

Dávkování

Polycythemia vera a esenciální trombocytemie – dospělí pacienti

Dávka má být titrována individuálně, s doporučenou počáteční dávkou 45 mikrogramů podávanou subkutánně jednou týdně. Dávka má být postupně zvyšována o 45 mikrogramů jednou za měsíc, dokud nebude dosaženo stabilizace hematologických parametrů. Podle potřeby může být dávka pacientovi upravena a/nebo může být prodloužen interval mezi podáními.

U onemocnění *polycythemia vera* je stabilizace hematologických parametrů definována jako hematokrit (HCT) < 45 % bez flebotomie, počet trombocytů $\leq 400 \times 10^9/l$ a počet leukocytů $< 10 \times 10^9/l$.

U esenciální trombocytemie je stabilizace hematologických parametrů definována jako počet trombocytů $\leq 400 \times 10^9/l$, počet leukocytů $< 10 \times 10^9/l$.

Maximální doporučená jednotlivá dávka je 180 mikrogramů injikovaná subkutánně jednou týdně.

Pokud se během léčby vyskytnou nežádoucí účinky, má být do jejich odeznění podávaná dávka snížena nebo léčba dočasně přerušena; léčba má být pak znovu zahájena s nižší dávkou, než byla dávka, která nežádoucí účinky způsobila (viz bod 4.4).

Pokud je zjištěno zvýšení hematologických parametrů (HCT, počet trombocytů, počet leukocytů), má být individuálně upravena dávka a/nebo interval mezi dávkami.

Chronická hepatitida B – dospělí pacienti

Doporučené dávkování a trvání léčby přípravkem Pegasys jak u HBeAg-pozitivní, tak u HBeAg-negativní CHB je 180 mikrogramů podávaných jednou týdně po dobu 48 týdnů. Informace o prediktivních hodnotách odpovědi na léčbu, viz bod 5.1.

Chronická hepatitida C – dospělí pacienti

Dospělí pacienti dosud neléčení

Doporučená dávka přípravku Pegasys podávaného v monoterapii nebo v kombinaci s perorálním ribavirinem je 180 mikrogramů jednou týdně.

Doporučená dávka ribavirinu pro použití v kombinaci s přípravkem Pegasys je uvedena v tabulce 1. Dávka ribavirinu má být užívána s jídlem.

Trvání léčby – léčba přípravkem Pegasys v kombinaci s ribavirinem

Doba podávání terapie kombinované s ribavirinem u CHC závisí na genotypu viru. Pacienti infikovaní virem HCV genotypu 1, kteří měli v týdnu 4 detekovatelnou HCV RNA, mají být léčeni 48 týdnů bez ohledu na virovou nálož před léčbou.

Léčbu v trvání 24 týdnů je třeba uvážit u pacientů infikovaných

- virem genotypu 1, u nichž byla virová nálož na počátku léčby nízká (LVL) ($\leq 800\,000$ IU/ml)
- nebo virem genotypu 4,

u nichž byla HCV RNA ve 4. týdnu léčby již negativní a negativní zůstala i v týdnu 24. Celková doba léčby trvající 24 týdnů však může být spojena s vyšším rizikem relapsu než léčba trvající 48 týdnů (viz bod 5.1). U těchto pacientů je při rozhodování o délce léčby zapotřebí vzít v úvahu snášenlivost kombinované terapie a další prognostické faktory, např. stupeň fibrózy. Při uvažování o zkrácení doby léčby u pacientů s genotypem 1 a vysokou virovou náloží na počátku léčby ($> 800\,000$ IU/ml) má být postupováno se zvýšenou opatrností vzhledem k tomu, že jsou k dispozici omezené údaje naznačující negativní dopad na setrvalou virologickou odpověď.

Pacienti infikovaní HCV o genotypu 2 nebo 3, kteří mají detekovatelnou HCV RNA v týdnu 4, mají dostávat léčbu trvající 24 týdnů bez ohledu na virovou nálož před léčbou. O léčbě trvající pouze 16 týdnů lze uvažovat u vybraných pacientů s genotypem 2 nebo 3 s nízkou virovou náloží (LVL) ($\leq 800\,000$ IU/ml) na počátku léčby, kteří měli po 4 týdnech léčby negativní HCV a zůstávají negativní do 16. týdne. Celkové trvání léčby v délce 16 týdnů může být spojeno s nižší možností odpovědi a je spojena s vyšším rizikem relapsu než 24týdenní léčba (viz bod 5.1). Při zvažování jiné než standardní 24týdenní doby trvání léčby je u těchto pacientů třeba brát v úvahu snášenlivost kombinované terapie a přítomnost dalších klinických nebo prognostických faktorů, jako je např. stupeň fibrózy. Při zkracování doby léčby u pacientů infikovaných virem o genotypu 2 nebo 3, kteří

měli na počátku léčby vysokou virovou nálož (HVL) ($> 800\,000$ IU/ml) a kteří byli po 4 týdnech léčby HCV negativní, je třeba postupovat se zvýšenou opatrností, neboť zkrácení léčby může mít významný negativní dopad na setrvalou virologickou odpověď (*sustained virological response*, SVR) (viz tabulka 1).

U pacientů infikovaných virem o genotypu 5 nebo 6 jsou k dispozici pouze omezené údaje, proto se doporučuje léčba kombinovaná s ribavirinem v dávce 1 000/1 200 mg, která má trvat 48 týdnů.

Tabulka 1: Doporučené dávkování kombinované terapie u dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C

Genotyp	Dávka přípravku Pegasys	Dávka ribavirinu	Délka léčby
Genotyp 1 LVL s RVR*	180 mikrogramů	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	24 týdnů nebo 48 týdnů
Genotyp 1 HVL s RVR*	180 mikrogramů	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	48 týdnů
Genotyp 4 s RVR	180 mikrogramů	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	24 týdnů nebo 48 týdnů
Genotyp 1 nebo 4 bez RVR	180 mikrogramů	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	48 týdnů
Genotyp 2 nebo 3 bez RVR**	180 mikrogramů	800 mg	24 týdnů
Genotyp 2 nebo 3 LVL s RVR**	180 mikrogramů	800 mg ^(a)	16 týdnů ^(a) nebo 24 týdnů
Genotyp 2 nebo 3 HVL s RVR**	180 mikrogramů	800 mg	24 týdnů

*RVR ("rapid viral response") = rychlá protivirová odpověď (nedetekovatelná HCV RNA) v týdnu 4 a nedetekovatelná HCV RNA v týdnu 24

**RVR ("rapid viral response") = rychlá protivirová odpověď (negativní HCV RNA) v týdnu 4

LVL = $\leq 800\,000$ IU/ml; HVL = $> 800\,000$ IU/ml

^(a) V současné době není jasné, jestli vyšší dávka ribavirinu (t.j. 1 000 nebo 1 200 mg/den, v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta) má za následek vyšší počet SVR (setrvalé virologické odpovědi) než dávka 800 mg/den, pokud je léčba zkrácena na 16 týdnů.

Konečný klinický účinek zkrácené 16týdenní léčby v porovnání s 24týdenní léčbou není známý vzhledem k potřebě opakované léčby u pacientů, kteří na léčbu neodpověděli, a u pacientů s relapsem.

Doporučovaná délka monoterapie přípravkem Pegasys je 48 týdnů.

Již léčení dospělí pacienti

Doporučená dávka přípravku Pegasys v kombinaci s ribavirinem je 180 mikrogramů jednou týdně subkutánně. Pacientům s tělesnou hmotností nižší než 75 kg má být bez ohledu na genotyp podávána dávka 1 000 mg ribavirinu denně, pacientům s hmotností 75 kg a více má být bez ohledu na genotyp podávána dávka 1 200 mg ribavirinu denně.

Pacienti s detekovatelným virem v týdnu 12 mají terapii ukončit. Doporučená celková délka léčby je 48 týdnů. Pokud jsou léčeni pacienti infikovaní virem genotypu 1, kteří dříve neodpovídali na léčbu peginterferonem v kombinaci s ribavirinem, je doporučená celková délka léčby 72 týdnů (viz bod 5.1).

Dospělí pacienti koinfikovaní HIV-HCV

Doporučené dávkování přípravku Pegasys podávaného samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem je 180 mikrogramů podkožně jednou týdně po dobu 48 týdnů. Pacienti infikovaní HCV genotypem 1 s tělesnou hmotností < 75 kg by měli dostávat dávku ribavirinu 1 000 mg denně a pacienti s hmotností ≥ 75 kg 1 200 mg denně. Pacienti infikovaní jiným genotypem HCV než genotypem 1 mají dostávat 800 mg ribavirinu denně. Léčba trvající méně než 48 týdnů nebyla dostatečně studována.

Trvání léčby při použití přípravku Pegasys v kombinaci s dalšími léčivými přípravky

Věnujte také pozornost souhrnu údajů o přípravku příslušných léčivých přípravků, které jsou použity v kombinaci s přípravkem Pegasys.

Předpověditelnost odpovědi a nedostatečné odpovědi při léčbě přípravkem Pegasys v kombinaci s ribavirinem - u dříve neléčených pacientů

Dosažení trvalé odpovědi lze předpokládat při časně virologické odpovědi hodnocené ve 12. týdnu, která je definována jako 2 log poklesu hladiny HCV RNA nebo její neměřitelné hodnoty (viz tabulky 2 a 14).

Tabulka 2: Předpokládaná virologická odpověď při doporučeném dávkovacím schématu kombinované léčby s přípravkem Pegasys hodnocená ve 12. týdnu u dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C

Genotyp	Negativní			Pozitivní		
	Bez odpovědi ve 12. týdnu	Bez setrvalé odpovědi	Prediktivní hodnota	Odpověď ve 12. týdnu	Setrvalá odpověď	Prediktivní hodnota
Genotyp 1 (n=569)	102	97	95 % (97/102)	467	271	58 % (271/467)
Genotyp 2 a 3 (n=96)	3	3	100 % (3/3)	93	81	87 % (81/93)

Negativní předpokládaná hodnota setrvalé odpovědi u nemocných léčených přípravkem Pegasys v monoterapii dosáhla 98 %.

Podobná negativní předpokládaná hodnota byla zjištěna u pacientů koinfikovaných HIV-HCV léčených monoterapií přípravkem Pegasys resp. kombinací s ribavirinem (100 % (130/130) resp. 98 % (83/85)). Pozitivní předpokládaná hodnota 45 % (50/110) a 70 % (59/84) byla zjištěna u genotypu 1 a genotypu 2/3 u pacientů současně infikovaných HIV i HCV, kteří obdrželi kombinovanou terapii.

Předpověditelnost odpovědi a nedostatečné odpovědi při léčbě přípravkem Pegasys v kombinaci s ribavirinem - u již léčených pacientů

Při znovu zahájení léčby v délce 48 nebo 72 týdnů u dříve nereagujících pacientů bylo prokázáno, že virová suprese v týdnu 12 (nedetekovatelná HCV RNA je definována jako <50 IU/ml) předpovídá setrvalou virologickou odpověď. Pravděpodobnost nedosažení setrvalé virologické odpovědi v týdnu 48 nebo 72 léčby, pokud virové suprese nebylo dosaženo v týdnu 12, byla 96 % (363/380), resp. 96 % (324/339). Pravděpodobnost udržení setrvalé virologické odpovědi v týdnu 48 nebo 72 léčby, pokud virové suprese bylo dosaženo v týdnu 12, byla 35 % (20 z 57), resp. 57 % (57 ze 100).

Přizpůsobení dávek při výskytu nežádoucích účinků u dospělých pacientů

Obecně

Pokud je vyžadováno přizpůsobení dávek z důvodu výskytu středně závažných až závažných nežádoucích účinků (klinických a/nebo laboratorních), obecně se doporučuje iniciální redukce dávky u dospělých pacientů na 135 mikrogramů. V některých případech je nezbytné snížit dávku na 90 nebo až na 45 mikrogramů. Opětovný návrat k původnímu dávkování může být uskutečněn až po ústupu nežádoucích účinků (viz body 4.4 a 4.8).

Hematologické reakce (viz také tabulka 3)

Snížení dávky u dospělých pacientů je doporučováno při absolutním počtu neutrofilních granulocytů (ANC) 500 až < 750 buněk/mm³. Pokud ANC poklesne na < 500 buněk/mm³, léčba má být přerušena na tak dlouho, dokud se počet neutrofilů nevrátí na hodnoty > 1 000 buněk/mm³. Léčba je opětovně zahajována dávkou přípravku Pegasys 90 mikrogramů za současné kontroly počtu neutrofilních granulocytů.

Snížení dávky na 90 mikrogramů je doporučováno v případě poklesu počtu trombocytů na hodnoty 25 000 až < 50 000 buněk/mm³. Přerušeni terapie je doporučováno při snížení počtu trombocytů na < 25 000 buněk/mm³.

Specifická doporučení pro zvládnutí léčbou vyvolané anémie u dospělých: dávka ribavirinu se redukuje na 600 miligramů za den (200 miligramů ráno a 400 miligramů večer), pokud se vyskytne kterákoliv z následujících situací: (1) u pacienta bez kardiovaskulárního onemocnění dojde k poklesu hemoglobinu na hodnoty < 10 g/dl a $\geq 8,5$ g/dl; nebo (2) u pacienta se stabilizovaným kardiovaskulárním onemocněním klesne hemoglobin o hodnotu ≥ 2 g/dl v průběhu 4 týdnů léčby. Návrat k původnímu dávkování se nedoporučuje. Ribavirin je nutno vysadit v následujících situacích: (1) u pacienta bez zřejmého kardiovaskulárního onemocnění, u kterého došlo k poklesu hemoglobinu na hodnoty < 8,5 g/dl; (2) u pacienta se stabilizovaným kardiovaskulárním onemocněním, který vykazuje dále hodnoty hemoglobinu < 12 g/dl i přesto, že mu byly dávky na dobu 4 týdnů sníženy. Pokud dojde k úpravě abnormalit, může být znovu zahájeno podávání ribavirinu v dávkách 600 miligramů denně s následným zvýšením na 800 miligramů denně – podle uvážení ošetřujícího lékaře. Návrat k původním dávkám se nedoporučuje.

Tabulka 3: Přizpůsobení dávek při výskytu nežádoucích účinků u dospělých pacientů
(podrobnější návod viz předchozí text)

	Snížení ribavirinu na 600 mg	Přerušeni podávání ribavirinu	Snížení přípravku Pegasys na 135/90/45 mikrogramů	Přerušeni podávání přípravku Pegasys	Vysazení kombinace
Absolutní počet neutrofilních granulocytů			500 až < 750 buněk/mm ³	< 500 buněk/mm ³	
Počet trombocytů			25 000 až < 50 000 buněk/mm ³		< 25 000 buněk/mm ³
Hladina hemoglobinu - bez srdečního onemocnění	< 10 g/dl, a $\geq 8,5$ g/dl	< 8,5 g/dl			
Hladina hemoglobinu - stabilní srdeční onemocnění	Snížení o ≥ 2 g/dl během 4 týdnů	< 12 g/dl i přes redukci dávky na dobu 4 týdnů			

Při intoleranci k ribavirinu pokračujeme v monoterapii přípravkem Pegasys.

Jaterní funkce

Kolísání hodnot jaterních testů je u pacientů s CHC běžné. U pacientů léčených přípravkem Pegasys, včetně pacientů s virologickou odpovědí, bylo pozorováno zvýšení hladin ALT oproti hodnotám vstupním (BL).

Izolované zvýšení hodnoty ALT (≥ 10 x horní hranice normy [ULN], nebo ≥ 2 x BL u pacientů s BL ALT ≥ 10 x ULN), které se upravilo bez nutnosti modifikovat dávky, bylo v klinických studiích s CHC u dospělých pacientů pozorováno u 8 ze 451 pacientů léčených kombinovanou terapií. V případech progredujícího či perzistujícího zvýšení ALT má být dávka snížena nejprve na 135 mikrogramů. Pokud zvyšování hladiny ALT pokračuje i při snížení dávky nebo je spojeno s nálezy zvýšeného bilirubinu či jaterní dekompenzace, je nutno léčbu přerušit (viz bod 4.4).

Pro pacienty s CHB nejsou neobvyklá přechodná zvýšení hodnot ALT, která mohou překročit až desetinásobek ULN a mohou být odrazem imunitní reakce eliminující virus. Léčba nemá být zahájena, pokud hodnota ALT překračuje desetinásobek ULN. Při výskytu vysokých hodnot ALT se má zvážet pokračování v léčbě s častějším monitorováním jaterních funkcí. Jestliže došlo k vysazení přípravku Pegasys či redukci jeho dávky, lze opět zahájit léčbu přípravkem Pegasys či zvýšit jeho dávku po odeznění vysokých hodnot ALT (viz bod 4.4).

Chronická hepatitida B a C – pediatričtí pacienti

Přípravek Pegasys je kontraindikován u novorozenců a malých dětí ve věku do 3 let, protože obsahuje pomocnou látku benzylalkohol (viz body 4.3 a 4.4).

U pacientů, kteří zahájí léčbu před 18. narozeninami, má být až do dokončení léčby zachováno pediatrické dávkování.

Dávkování přípravku Pegasys u pediatrických pacientů vychází z plochy tělesného povrchu (BSA).

Pro výpočet BSA se doporučuje použití Mostellerovy rovnice:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\left(\frac{\text{výška (cm)} \times \text{hmotnost (kg)}}{3\,600}\right)}$$

Doporučená délka léčby u pacientů s CHB je 48 týdnů.

Před zahájením léčby u pacientů s CHB má být zaznamenána persistentní elevace sérových hladin ALT. Četnost odpovědí byla nižší u pacientů s žádným až minimálním zvýšením hladiny ALT na počátku léčby (viz bod 5.1).

Délka léčby přípravkem Pegasys v kombinaci s ribavirinem u pediatrických pacientů s CHC závisí na virovém genotypu. Pacienti s virovým genotypem 2 nebo 3 mají být léčeni po dobu 24 týdnů, zatímco pacienti s jakýmkoliv jiným genotypem mají být léčeni po dobu 48 týdnů. Pacienti, u kterých bude i přesto po počátečních 24 týdnech léčby dosud detekovatelná hladina HCV RNA, mají léčbu ukončit, protože není pravděpodobné, že by se další léčbou dosáhlo setrvalé virologické odpovědi.

U dětí a dospívajících ve věku 3 až 17 let s CHB, kteří mají BSA vyšší než 0,54 m², a u dětí a dospívajících ve věku 5 až 17 let s CHC, kteří mají BSA vyšší než 0,71 m², jsou doporučené dávky přípravku Pegasys uvedené v tabulce 4.

Tabulka 4: Doporučené dávkování přípravku Pegasys u pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou B a chronickou hepatitidou C

Rozmezí plochy tělesného povrchu (m ²) (BSA)		Týdenní dávka (μg)
CHC	CHB	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
0,75-1,08		90
1,09-1,51		135
> 1,51		180

U pediatrických pacientů lze v závislosti na toxicitě provést až tři stupně úpravy dávkování předtím, než bude zvažováno přerušení nebo ukončení podávání (viz tabulka 5).

Tabulka 5: Doporučené úpravy dávky přípravku Pegasys u pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou B nebo chronickou hepatitidou C

Počáteční dávka (μg)	1. stupeň snížení (μg)	2. stupeň snížení (μg)	3. stupeň snížení (μg)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Doporučení pro úpravu dávky přípravku Pegasys při projevech toxicity u pediatrické populace s CHB a s CHC jsou uvedena v tabulce 6.

Tabulka 6: Doporučené úpravy dávky přípravku Pegasys při projevech toxicity u pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou B nebo chronickou hepatitidou C

Toxicita	Úprava dávky přípravku Pegasys
Neutropenie	500 až < 750 buněk/mm ³ : okamžitá úprava 1. stupně 250 až < 500 buněk/mm ³ : přerušení podávání do ≥ 1 000 buněk/mm ³ , pak pokračování v dávce s úpravami 2. stupně a monitorování < 250 buněk/mm ³ (nebo febrilní neutropenie): ukončení léčby
Trombocytopenie	Trombocyty 25 000 až < 50 000 buněk/mm ³ : úprava 2. stupně Trombocyty < 25 000 buněk/mm ³ : ukončení léčby
Elevace alaninaminotransferázy (ALT)	U persistentních nebo rostoucích elevací ≥ 5, ale < 10 x ULN: snížení dávky s úpravou 1. stupně a týdenní kontrola k zajištění stabilní nebo klesající hodnoty ALT U persistentních hodnot ALT ≥ 10 x ULN: ukončení léčby

Úpravy dávky u pediatrických pacientů při duální léčbě přípravkem Pegasys a ribavirinem

Doporučená dávka ribavirinu u dětí a dospívajících s CHC ve věku 5 až 17 let vychází z tělesné hmotnosti pacienta, s cílovou dávkou 15 mg/kg/den rozdělenou do dvou denních dávek. Dávkovací schéma u dětí a dospívajících s hmotností 23 kg a více pro tablety ribavirinu 200 mg je uvedeno v tabulce 7. Pacienti a opatrovníci se nesmí snažit 200mg tablety rozlomit.

Tabulka 7: Doporučené dávkování ribavirinu u pediatrických pacientů ve věku 5 až 17 let s chronickou hepatitidou C

Tělesná hmotnost kg (lb)	Denní dávka ribavirinu (cca 15 mg/kg/den)	Počet tablet ribavirinu
23-33 (51-73)	400 mg/den	1 x 200mg tableta ráno 1 x 200mg tableta odpoledne
34-46 (75-101)	600 mg/den	1 x 200mg tableta ráno 2 x 200mg tableta odpoledne
47-59 (103-131)	800 mg/den	2 x 200mg tableta ráno 2 x 200mg tableta odpoledne
60-74 (132-163)	1 000 mg/den	2 x 200mg tableta ráno 3 x 200mg tableta odpoledne
≥ 75 (> 165)	1 200 mg/den	3 x 200mg tableta ráno 3 x 200mg tableta odpoledne

Upozorňujeme na to, že ribavirin nesmí být nikdy podáván v monoterapii. Není-li uvedeno jinak, léčba všech ostatních toxicit se musí řídit doporučeními pro dospělé.

U pediatrických pacientů se toxicita související s léčbou ribavirinem, jako je anemie vznikající při léčbě, léčí snížením plné dávky. Úroveň snížení dávky je uvedena v tabulce 8.

Tabulka 8: Doporučená úprava dávky ribavirinu u pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C

Plná dávka (přibližně 15 mg/kg/den)	Jednostupňová úprava dávky (přibližně 7,5 mg/kg/den)	Počet tablet ribavirinu
400 mg/den	200 mg/den	1 x 200mg tableta ráno
600 mg/den	400 mg/den	1 x 200mg tableta ráno 1 x 200mg tableta odpoledne
800 mg/den	400 mg/den	1 x 200mg tableta ráno 1 x 200mg tableta odpoledne
1 000 mg/den	600 mg/den	1 x 200mg tableta ráno 2 x 200mg tableta odpoledne
1 200 mg/den	600 mg/den	1 x 200mg tableta ráno 2 x 200mg tableta odpoledne

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Pokud podáváme přípravek Pegasys starším pacientům, není nutné upravovat doporučovanou dávku PEG-IFN- α -2a (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Není požadována žádná úprava dávkování u dospělých pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin. Snížená dávka 135 mikrogramů jednou týdně je doporučena u dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů s renální poruchou v závěrečném stádiu (viz bod 5.2). Bez ohledu na počáteční dávku či stupeň renální poruchy, musí být pacienti v průběhu léčby monitorováni a v případě výskytu nežádoucích účinků má být dávka přípravku Pegasys odpovídajícím způsobem snížena.

Porucha funkce jater

U nemocných s kompenzovanou jaterní cirhózou (například Child-Pugh A) byla prokázána účinnost a bezpečnost přípravku Pegasys. U dospělých pacientů s lehkou poruchou funkce jater není úprava dávky PEG-IFN- α -2a nutná. Přípravek Pegasys nebyl testován u nemocných s dekompenzovanou cirhózou (například Child-Pugh B/C nebo při krvácení z jícnových varixů) a u těchto pacientů je kontraindikován (viz bod 4.3).

Klasifikace Child-Pugh rozděluje pacienty do skupin A, B, a C nebo na "mírnou", "středně těžkou" a "těžkou" formu s ohledem na dosažené skóre 5-6, 7-9 a 10-15.

Modifikované vyhodnocení

Nález	Stupeň abnormality	Skóre
Encefalopatie	Není	1
	Stupeň 1-2	2
	Stupeň 3-4*	3
Ascites	Není	1
	Nepatrný	2
	Středně těžký	3
S-bilirubin (mg/dl)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
SI jednotky = $\mu\text{mol/l}$)	<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

* Třídění podle autorů - Trey, Burns and Saunders (1966)

Pediatrická populace (myeloproliferativní novotvary)

Přípravek Pegasys je kontraindikován u novorozenců a malých dětí ve věku do 3 let, protože obsahuje pomocnou látku benzylalkohol (viz body 4.3 a 4.4).

Bezpečnost a účinnost přípravku Pegasys u dětí a dospívajících s myeloproliferativními novotvarami nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

U pediatrických pacientů s CHC ve věku 3 až 5 let, nebo u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba, jsou k dispozici omezené zkušenosti s léčbou přípravkem Pegasys. K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pediatrických pacientů koinfikovaných viry HCV/HIV nebo s poruchou renálních funkcí.

Způsob podání

Přípravek Pegasys je podáván subkutánně do břicha nebo stehna. Ve studiích po podání přípravku Pegasys do ramene byla expozice přípravku Pegasys snížena (viz bod 5.2).

Přípravek Pegasys je určen k podání pacientem nebo opatrovníkem. Jedna injekční stříkačka se má použít pouze jednou osobou a je určena pro jednorázové použití.

Je doporučeno příslušné vyškolení pro jiné než zdravotnické pracovníky, kteří podávají tento léčivý přípravek. „Instrukce pro uživatele“, které jsou poskytnuty v krabičce, musí být pacientem důsledně dodrženy.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, alfa interferony, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Autoimunitní onemocnění v současnosti nebo v anamnéze
- Preexistující onemocnění štítné žlázy, pokud nemůže být kontrolováno konvenční léčbou
- Závažná jaterní dysfunkce nebo dekompenzace jaterní cirhózy
- Závažné preexistující kardiovaskulární onemocnění v anamnéze, včetně nestabilních či nekontrolovatelných srdečních onemocnění v předchozích 6 měsících (viz bod 4.4)
- Pacienti koinfikovaní HIV-HCV s cirhózou, kteří mají Child-Pugh skóre ≥ 6 , výjimkou je skóre podmíněné pouze nepřímou hyperbilirubinemií vyvolanou léčivými přípravky, jako jsou atazanavir a indinavir
- Kombinace s telbivudinem (viz bod 4.5)
- Novorozenci a malé děti do 3 let věku – vzhledem k přítomnosti pomocné látky benzylalkohol (údaje o benzylalkoholu viz bod 4.4)
- U pediatrických pacientů, kteří v současné době trpí závažným psychiatrickým onemocněním nebo jej mají v anamnéze, zvláště pak závažnou depresi, sebevražedné představy nebo sebevražedný pokus.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Psychiatrické obtíže a centrální nervový systém (CNS): U některých pacientů bylo v průběhu terapie přípravkem Pegasys, a také dokonce i po přerušení léčby především po dobu následujících 6ti měsíců, pozorováno závažné ovlivnění centrálního nervového systému (CNS), zejména výskyt depresí, myšlenek na sebevraždu a pokusů o ni. Dalšími projevy terapie interferony alfa v oblasti CNS byly agresivní chování (někdy namířené proti ostatním v podobě vražedných představ), bipolární poruchy, mánie, zmatenost a změny mentálního stavu. U všech pacientů má být pozorně sledován výskyt jakýchkoliv známek nebo příznaků psychiatrických poruch. Jestliže se příznaky psychiatrické poruchy objeví, ošetřující lékař musí vzít na vědomí možnou závažnost těchto nežádoucích účinků a zvážit případnou nutnost odpovídající léčby. V případě, že psychiatrické symptomy přetrvávají nebo se zhoršují, nebo jsou identifikovány sebevražedné sklony, je doporučováno léčbu přípravkem Pegasys přerušit a u pacienta zahájit odpovídající psychiatrickou léčbu.

Pacienti trpící závažnými psychiatrickými obtížemi nebo mající tyto obtíže v anamnéze: Pokud je u pacientů, kteří mají v anamnéze závažné psychiatrické obtíže, považována léčba přípravkem Pegasys za nezbytnou, má být k ní přikročeno po zajištění příslušných individuálních diagnostických a terapeutických prostředků pro udržování psychiatrického stavu pacienta. Použití přípravku Pegasys je kontraindikováno u dětí a dospívajících, kteří v současné době trpí závažným psychiatrickým onemocněním nebo jej mají v anamnéze (viz bod 4.3).

Pacienti užívající návykovou látku/se závislostí na návykovou látku: U HCV infikovaných pacientů léčených α -interferonem, kteří mají poruchu spojenou s užíváním návykové látky (alkohol, konopí, atd.), je vyšší riziko rozvoje psychiatrických poruch nebo exacerbace již stávajících psychiatrických poruch. Pokud je u těchto pacientů léčba α -interferonem považována za nezbytnou, má být pečlivě zváženo a odpovídajícím způsobem léčeno probíhající psychiatrické onemocnění a sklon k užívání dalších návykových látek dříve, než bude léčba zahájena. Je-li to nutné, má být zvážen interdisciplinární přístup, včetně zásahu psychiatra nebo specialisty na závislosti z důvodu vyhodnocení stavu, následné léčby a sledování pacienta. Pacienti mají být pozorně sledováni v průběhu léčby i po jejím skončení. Je doporučen včasný zásah při opětovném vzniku nebo rozvoji duševních poruch a užívání návykových látek.

Růst a vývoj (děti a dospívající):

Během léčby přípravkem Pegasys +/- ribavirin trvající až 48 týdnů u pacientů ve věku od 3 do 17 let byl častý pokles tělesné hmotnosti a inhibice růstu (viz body 4.8 a 5.1).

Očekávaný prospěch z léčby má být pečlivě zváženo oproti bezpečnostním nálezům pozorovaným u dětí a dospívajících v klinických studiích založených na jednotlivých kazuistikách (viz body 4.8 a 5.1). Je důležité vzít v úvahu, že léčba přípravkem Pegays +/- ribavirin indukuje inhibici růstu v průběhu léčby, jejíž reverzibilita je nejistá.

Riziko inhibice růstu má být zváženo oproti charakteristikám onemocnění u jednotlivého dítěte, jako je průkaz progresu onemocnění (zejména fibrózy), komorbidit, které mohou negativně ovlivnit progresi onemocnění (jako je koinfekce virem HIV), stejně jako prognostické faktory odpovědi na léčbu (v případě infekce HBV především genotyp HBV a hladiny ALT; v případě infekce HCV především genotyp HCV a hladiny HCV RNA)(viz bod 5.1).

Kdykoli je to možné, má být dítě léčeno až po ukončení růstového spurtu v pubertě, aby se snížilo riziko inhibice růstu. K dispozici nejsou údaje týkající se dlouhodobých účinků na pohlavní dospívání.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Laboratorní vyšetření před zahájením a v průběhu léčby

Pro všechny pacienty jsou před zahájením léčby přípravkem Pegasys doporučována standardní hematologická a biochemická laboratorní vyšetření.

Pro zahájení léčby jsou nezbytné dále uvedené předpoklady

- Počet trombocytů $\geq 90\,000$ buněk/mm³
- ANC $\geq 1\,500$ buněk/mm³
- Adekvátně kontrolované funkce štítné žlázy (TSH a T4)

Hematologické testy mají být opakovány po 2 až 4 týdnech a biochemické testy je nutno zopakovat ve 4. týdnu. Další vyšetření mají být prováděna periodicky v průběhu léčby (včetně sledování hladiny glukózy).

Podávání přípravku Pegasys bylo v klinických studiích provázeno poklesem celkového počtu bílých krvinek (WBC) a poklesem ANC, docházelo k němu obvykle v průběhu prvních dvou týdnů léčby (viz bod 4.8). Po 8 týdnech léčby již zpravidla k dalšímu poklesu nedocházelo. Po úpravě dávky nebo po přerušení léčby byl pokles ANC vratný (viz bod 4.2), u většiny pacientů bylo normálních hodnot dosaženo do 8 týdnů a k návratu na hodnoty před zahájením léčby došlo přibližně po 16 týdnech.

Léčba přípravkem Pegasys byla provázena poklesem počtu trombocytů, který se po ukončení léčby navracel k původním hodnotám (viz bod 4.8). V některých případech byla nezbytná úprava dávkování (viz bod 4.2).

Anémie (hemoglobin <10 g/dl) byla v klinických studiích pozorována až u 15 % pacientů s CHC léčených kombinací přípravku Pegasys s ribavirinem. Frekvence výskytu anémie závisela na délce léčby a na dávce ribavirinu (viz bod 4.8). Riziko výskytu anémie je vyšší u žen.

Podávání přípravku Pegasys v kombinaci s jinými léky s potenciálními myelosupresivními účinky vyžaduje zvýšenou pozornost.

V literatuře byl hlášen výskyt pancytopenie a útlum kostní dřeně, ke kterým došlo v průběhu 3 až 7 týdnů současného podávání peginterferonu a ribavirinu s azathioprinem. Tato myelotoxicita byla reverzibilní v průběhu 4 až 6 týdnů po vysazení antivirové terapie proti hepatitidě C a současně podávaného azathioprinu a znovu se neobjevila, pokud byla obnovena pouze jedna ze dvou terapií, tj. buď pouze léčba peginterferonem a ribavirinem, nebo pouze azathioprinem (viz bod 4.5).

Užití kombinované terapie přípravkem Pegasys s ribavirinem u pacientů s CHC, u kterých selhala přecházející léčba, nebylo adekvátně studováno u pacientů, kteří přerušili předchozí terapii kvůli hematologickým nežádoucím účinkům. Lékaři vedoucí léčbu u těchto pacientů mají opatrně zvažovat poměr rizika oproti prospěchu při opakovaném zahájení léčby.

Endokrinní systém

Při podávání alfa interferonů včetně přípravku Pegasys byly popisovány abnormality ve funkcích štítné žlázy, popřípadě zhoršení již existující poruchy štítné žlázy. Před zahájením léčby přípravkem Pegasys je nutno stanovit hladiny TSH a T4. Terapie může být zahájena, popřípadě v ní může být pokračováno, za předpokladu, že jsou hladiny TSH farmakologicky udržovány v mezích normy. Dojde-li v průběhu léčby k rozvoji klinických příznaků odpovídajících možné dysfunkci štítné žlázy, je třeba zkontrolovat hladinu TSH (viz bod 4.8). Při podávání přípravku Pegasys byl pozorován výskyt hypoglykemie, hyperglykemie a diabetes mellitus (viz bod 4.8). U pacientů s těmito onemocněními, která není možno účinně kontrolovat odpovídající medikací, nemá být zahájena ani monoterapie přípravkem Pegasys, ani kombinovaná terapie přípravkem Pegasys a ribavirinem. Projeví-li se tato onemocnění u pacientů během léčby a nelze je kontrolovat medikací, je třeba léčbu přípravkem Pegasys nebo Pegasys/ribavirin přerušit (viz bod 4.3).

Kardiovaskulární systém

Léčba alfa interferony včetně přípravku Pegasys byla provázena rozvojem hypertenze, supraventrikulárních arytmií, kongestivního srdečního selhávání, bolestmi na hrudi a infarktem myokardu. U pacientů s preexistujícími srdečními abnormalitami je doporučována před zahájením léčby přípravkem Pegasys kontrola elektrokardiogramu. Při výskytu jakékoli poruchy kardiovaskulárního systému, je třeba intenzitu léčby snížit nebo ji zastavit. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním musí vést výskyt anémie ke snížení dávek nebo přerušení podávání ribavirinu (viz bod 4.2).

Jaterní funkce

Pokud dojde v průběhu léčby k jaterní dekompenzaci, musí být podávání přípravku Pegasys přerušeno. Při léčbě přípravkem Pegasys bylo pozorováno zvýšení hladin ALT nad hodnoty naměřené před zahájením léčby, a to i u pacientů s CHC a CHB s virologickou odpovědí. U pacientů dlouhodobě léčených přípravkem Pegasys mají být pravidelně kontrolovány jaterní enzymy a jaterní funkce. Pokud se i přes redukci dávky hladina ALT dále zvyšuje a je klinicky významná nebo je provázena zvýšením přímého bilirubinu, léčba musí být přerušena (viz bod 4.2 a bod 4.8).

Pro CHB, na rozdíl od CHC, nejsou neobvyklé exacerbace onemocnění během léčby, pro které jsou charakteristické přechodné a potenciálně závažné vzestupy hodnot sérové ALT. V klinických studiích s přípravkem Pegasys užívaným v léčbě hepatitidy B byly pozorované vzestupy hodnot transamináz doprovázeny mírnými změnami v dalších testech jaterních funkcí bez známek dekompenzace jater. Asi v polovině případů, kdy došlo k více než desetinásobnému vzestupu hodnot transamináz nad ULN, byla dávka přípravku Pegasys snížena nebo byl Pegasys vysazen až do poklesu hodnot transamináz, zatímco u zbytku pacientů léčba pokračovala v původním dávkování. Ve všech případech byly doporučeny častější kontroly jaterních funkcí.

Hypersenzitivita

Závažné akutní hypersenzitivní reakce (například kopřivka, angioedém, bronchokonstrikce, anafylaktické reakce) byly během léčby alfa interferony pozorovány jen zřídka. Pokud se vyskytnou, podávání přípravku musí být přerušeno a neprodleně musí být zahájena příslušná léčba. Přechodné exantémy nemusí nutně vést k přerušení léčby.

Autoimunitní choroby

Při léčbě alfa interferony byl popsán vznik autoprotilátek a rozvoj autoimunitních onemocnění. Zvýšené riziko existuje u nemocných s predispozicí k rozvoji autoimunitních onemocnění. Pozorně musí být sledováni nemocní s příznaky autoimunitních onemocnění; musí být posouzen přínos a riziko pokračující terapie interferonem (viz také bod 4.4 *Endokrinní systém* a bod 4.8).

U pacientů s CHC léčených interferonem byly hlášeny případy výskytu Vogt-Koyanagi-Haradova (VKH) syndromu. Tento syndrom je granulomatózní zánětlivé onemocnění postihující oči, sluchový systém, mozkové pleny a kůži. Pokud je podezření na VKH syndrom, antivirová léčba má být přerušena a zvážena léčba kortikosteroidy (viz bod 4.8).

Horečka/Infekce

I když se horečka může vyskytovat jako součást pseudochřipkových příznaků (flu-like syndrom), které jsou častým průvodním jevem léčby interferony, je nutno vyloučit jiné příčiny perzistující horečky, hlavně závažné infekce (bakteriální, virové, plísňové) a to zejména u pacientů s neutropenií. Během léčby interferony alfa, včetně přípravku Pegasys, byly hlášeny závažné infekce (bakteriální, virové, mykotické) a sepse. Je třeba ihned zahájit vhodnou antiinfekční terapii a uvážit přerušení léčby přípravkem Pegasys.

Oční změny

Při léčbě přípravkem Pegasys byly ve vzácných případech popsány retinopatie zahrnující hemoragie sítnice, tečky před očima (mušky), edém oční papily, optická neuropatie a obstrukce retinální artérie či vény, které mohou vést ke ztrátě zraku. Před zahájením léčby přípravkem Pegasys musí všichni nemocní podstoupit vstupní oftalmologické vyšetření. Každý pacient, který si stěžuje na snížení či ztrátu zraku, musí prodělat kompletní oční vyšetření. Dospělí a pediatričtí pacienti s preexistujícím očním onemocněním (jako například nemocní s diabetickou nebo hypertenzní retinopatií) musí být v průběhu léčby přípravkem Pegasys opakovaně vyšetřováni očním lékařem. Léčba přípravkem Pegasys musí být ukončena při objevení se nových nebo zhoršení dřívějších očních poruch.

Plicní změny

Během léčby přípravkem Pegasys byly pozorovány plicní příznaky včetně dyspnoe, plicních infiltrátů, pneumonie a pneumonitidy. Léčba musí být přerušena při výskytu přetrvávajících či nevysvětlitelných plicních infiltrátů nebo plicního funkčního poškození.

Kožní onemocnění

Podávání alfa interferonů bývá spojeno s exacerbací nebo rozvojem psoriázy a sarkoidózy. Přípravek Pegasys musí být podáván u pacientů s psoriázou obezřetně a v případě objevení se nebo zhoršení psoriatických lézí musí být vysazen.

Transplantace

Bezpečnost a účinnost léčby přípravky Pegasys a ribavirin nebyla u pacientů po transplantaci jater a jiných transplantacích stanovena. Při užití přípravku Pegasys (ať už samotného, nebo v kombinaci s ribavirinem) byly hlášeny případy odmítnutí jaterního a ledvinového transplantátu.

Současná infekce viry HIV a HCV

Prosíme, prostudujte si příslušný souhrn údajů o přípravku pro antiretrovirové léky, které jsou užívány současně s léčbou HCV k porozumění a zvládnutí toxických účinků každého jednotlivého přípravku a možnosti překrytí těchto toxických účinků s přípravkem Pegasis, a to jak v kombinaci s ribavirinem nebo bez něho. Ve studii NR15961 u pacientů, kteří byli léčeni současně stavudinem a interferonem jak s ribavirinem nebo bez něho, byla četnost výskytu pankreatitidy a/nebo laktátové acidózy 3 % (12/398).

Pacienti současně infikovaní HIV, kteří jsou léčeni vysoce aktivní antiretrovirovou terapií (HAART), mají vyšší riziko rozvoje laktátové acidózy. Přidání přípravku Pegasis a ribavirinu k HAART vyžaduje zvýšené sledování nemocných (viz Souhrn údajů o přípravku obsahujícího ribavirin).

Koinfikovaní pacienti s pokročilou cirhózou, kteří dostávají HAART, mají při léčbě kombinací ribavirinu s interferony (včetně přípravku Pegasis) vyšší riziko jaterní dekompenzace a případného úmrtí. Změny základních parametrů, které mohou být u koinfikovaných pacientů s cirhózou spojeny s jaterní dekompenzací, zahrnují zvýšenou hladinu bilirubinu v séru, sníženou hladinu hemoglobinu, zvýšenou alkalickou fosfatázu nebo snížený počet trombocytů a léčbu didanosinem (ddI).

Nedoporučuje se současné podávání ribavirinu se zidovudinem z důvodu zvýšeného rizika anémie (viz bod 4.5).

Koinfikovaní pacienti musí být během léčby pečlivě monitorováni na zjištění známek a symptomů jaterní dekompenzace (včetně ascitu, encefalopatie, krvácení z varixů, snížené jaterní syntetické funkce, např. Child-Pugh skóre 7 nebo více). Child-Pugh skóre může být ovlivněno faktory, které se vztahují k léčbě (tj. nepřímá hyperbilirubinémie, snížený albumin), a nemusí nutně znamenat jaterní dekompenzací. Léčba přípravkem Pegasis má být neprodleně přerušena u pacientů s jaterní dekompenzací.

U pacientů koinfikovaných HIV-HCV jsou k dispozici omezené údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti léčby u pacientů s počtem CD4 buněk nižším než 200 buněk/ μ l. V léčbě pacientů s nízkým počtem CD4 je proto třeba postupovat opatrně.

Dentální a periodontální onemocnění

U pacientů léčených kombinací přípravku Pegasis a ribavirinu byla hlášena onemocnění zubů a periodontu, která mohou vést až ke ztrátě zubů. Při dlouhodobé kombinované léčbě přípravkem Pegasis a ribavirinem může navíc vznikat sucho v ústech, což může mít škodlivý vliv na zuby a sliznici dutiny ústní. Pacienti si mají pravidelně dvakrát denně pečlivě čistit zuby a chodit na pravidelné prohlídky k zubnímu lékaři. Mimoto může u některých pacientů docházet ke zvracení. Pokud se tato reakce vyskytne, doporučuje se po zvracení důkladně vypláchnout ústa.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje benzylalkohol. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci. Intravenózní podání benzylalkoholu je spojeno se závažnými nežádoucími účinky a úmrtím novorozenců („gasping syndrom“). Nesmí být podáván předčasně narozeným dětem nebo novorozencům. Může způsobit toxické reakce a anafylaktoidní reakce u dětí do 3 let věku.

Velké objemy se musí podávat s opatrností a pouze pokud je to nezbytné, zejména v případě, že pacient má poruchu funkce ledvin nebo jater, protože existuje riziko kumulace a toxické reakce (metabolická acidóza).

Tento léčivý přípravek obsahuje polysorbát 80. Polysorbát může způsobit alergické reakce. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Podávání 180 mikrogramů přípravku Pegasys jednou týdně po dobu jednoho měsíce u zdravých mužů nevedlo ke změnám farmakokinetických profilů mefenytoinu, dapsonu, debrisočinu a tolbutamidu a lze předpokládat, že Pegasys nemá vliv na metabolickou aktivitu izoenzymů 3A4, 2C9, 2C19 a 2D6 cytochromu P450 *in vivo*.

Ve stejné studii bylo pozorováno 25 % zvýšení plochy pod křivkou plazmatické koncentrace (AUC) theofylinu (markeru aktivity cytochromu P450 1A2), což dokládá inhibiční vliv přípravku Pegasys na aktivitu cytochromu P450 1A2. U pacientů, kteří užívají theofylin a přípravek Pegasys, mají být monitorovány sérové hladiny theofylinu a podle nich upravována dávka přípravku. Interakce mezi theofylinem a přípravkem Pegasys je nejvyšší po více než 4 týdnech terapie.

Pacienti infikovaní pouze virem hepatitidy C nebo pouze virem hepatitidy B

Ve farmakokinetické studii zahrnující 24 pacientů s HCV, kteří současně dostávali udržovací léčbu methadonu (střední dávka 95 mg; rozsah 30 mg až 150 mg), byla léčba přípravkem Pegasys 180 mg s.c. jednou týdně po dobu čtyř týdnů spojena s průměrnými hladinami methadonu vyššími o 10 % až 15 % oproti hladinám na začátku studie. Klinická významnost tohoto nálezu není známa; přesto u pacientů mají být monitorovány příznaky a symptomy toxicity methadonu. Zejména u pacientů dostávajících vysokou dávku methadonu je třeba mít na paměti riziko prodloužení QTc.

Vzhledem k inhibičnímu účinku na inozin-monofosfátdehydrogenázu může ribavirin ovlivnit metabolismus azathioprinu, což případně může vést ke kumulaci 6-methyltioinozin-monofosfátu (6-MTIMP), který bývá spojován se vznikem myelotoxicity u pacientů léčených azathioprinem. Současné podávání peginterferonu alfa-2a a ribavirinu s azathioprinem proto má být vyloučeno. V jednotlivých případech, kdy přínos podávání ribavirinu současně s azathioprinem opravňuje podstoupit možné riziko, je doporučováno důkladné monitorování hematologických parametrů po celou dobu souběžného podávání azathioprinu se zřetelem na odhalení známek myelotoxicity. V případě, že k ní dojde, má být léčba těmito léčivými přípravky ukončena (viz bod 4.4).

Výsledky farmakokinetických substudií v klíčových studiích fáze III neprokazují farmakokinetické interakce mezi lamivudinem a přípravkem Pegasys u pacientů s infekcí HBV nebo mezi přípravkem Pegasys a ribavirinem u pacientů s infekcí HCV.

Klinická studie, která zkoumala podávání telbivudinu v dávce 600 mg denně v kombinaci s pegylovaným interferonem alfa-2a v dávce 180 mikrogramů jednou týdně, podávaným podkožně pro léčbu HBV, naznačuje, že tato kombinace je spojena s vyšším rizikem vzniku periferní neuropatie. Mechanismus vzniku těchto příhod není znám; a proto společná léčba telbivudinem a jinými interferony (pegylovanými nebo standardními) může také ve výsledku znamenat zvýšené riziko. Navíc, prospěch podání kombinace telbivudinu s interferonem alfa (pegylovaným či standardním) není dosud stanoven. Proto je kombinace přípravku Pegasys s telbivudinem kontraindikována (viz bod 4.3).

Pacienti infikovaní současně virem HIV a HCV

Žádná zjevná léková interakce nebyla zaznamenána u 47 pacientů infikovaných současně virem HIV a HCV, kteří ukončili 12týdenní farmakokinetickou část klinické studie zkoumající účinek ribavirinu na intracelulární fosforylaci některých nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (lamivudin a zidovudin nebo stavudin). Nicméně vzhledem k vysoké variabilitě výsledků byly intervaly spolehlivosti poněkud široké. Plazmatická expozice ribavirinu se nezdála být ovlivněna současným podáváním nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NRTI).

Společné podávání ribavirinu a didanosinu není doporučeno. Expozice didanosinu nebo jeho aktivnímu metabolitu (dideoxyadenosin 5'-trifosfátu) je zvýšena *in vitro*, pokud je didanosin podáván společně s ribavirinem. Při užití s ribavirinem byly hlášeny případy fatálního jaterního selhání, stejně jako periferní neuropatie, pankreatitidy a symptomatické hyperlaktémie/laktátové acidózy.

Jestliže byl při léčbě HIV součástí léčebného režimu zidovudin, bylo hlášeno zhoršení anémie přisuzované ribavirinu, ačkoli přesný mechanismus je třeba ještě objasnit. Konkomitantní použití ribavirinu a zidovudinu se kvůli zvýšenému riziku anémie nedoporučuje (viz bod 4.4). Je třeba uvážit náhradu zidovudinu v používané kombinované antiretrovirové terapii, pokud je tento již zaveden. To by mohlo být důležité zejména u pacientů, kteří mají zidovudinem indukovanou anémii v anamnéze.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici nejsou žádné nebo pouze omezené údaje o použití peginterferonu alfa-2a u těhotných žen. Podávání interferonu alfa-2a u zvířat bylo provázeno reprodukční toxicitou (viz bod 5.3), potenciální riziko u lidí není známo. V těhotenství má být přípravek Pegasys použit jen tehdy, jestliže možný prospěch z léčby převáží případné riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda peginterferon alfa-2a/metabolity jsou vylučovány do lidského mléka. Z důvodu možného výskytu nežádoucích účinků u kojených dětí má být kojení před zahájením léčby přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu peginterferonu alfa-2a na fertilitu u žen. Při podání peginterferonu alfa-2a samicím opic bylo pozorováno prodloužení menstruačního cyklu (viz bod 5.3).

Užití s ribavirinem

Na všech zvířecích druzích vystavených expozici ribavirinu byl prokázán jednoznačný teratogenní a/nebo embryocidní účinek tohoto přípravku. U těhotných žen je podávání ribavirinu kontraindikováno. Maximální péče musí být věnována tomu, aby ženy léčené přípravkem Pegasys v kombinaci s ribavirinem a partnerky mužů léčených touto kombinací neotěhotněly. Pacientky ve fertilním věku musí užívat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení. Mužští pacienti nebo jejich partnerky musí užívat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a po dobu 7 měsíců po ukončení léčby. Další informace naleznete v SPC pro ribavirin.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Pegasys má zanedbatelný nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti, u nichž dojde k výskytu závratí, zmatenosti, somnolence nebo únavy, mají být upozorněni, aby se vyvarovali řízení vozidel a obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Polycythaemia vera a esenciální trombocytemie

Výsledky klinických studií a retrospektivních analýz u pacientů s onemocněním *polycythaemia vera* a s esenciální trombocytemií neprokázaly žádné další nežádoucí účinky kromě těch, které byly pozorovány u pacientů s CHB nebo CHC a které jsou uvedeny v tabulce 9.

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou příznaky podobné chřipce, reakce v místě vpichu injekce, periferní senzorytické neuropatie, poruchy zraku, deprese stupně 1/2, leukopenie, zvýšení jaterních

aminotransferáz AST, hypertenze, únava, lymfopenie, anemie a lymfocytopenie, průjem, nauzea, bolest hlavy, muskuloskeletální bolest, kožní toxicita, astenie a gastrointestinální příznaky.

Chronická hepatitida B u dospělých pacientů

V klinických studiích s dobou léčby 48 týdnů a s následným 24týdenním obdobím sledování byl bezpečnostní profil přípravku Pegasys u CHB podobný tomu, jaký byl zaznamenán u CHC. S výjimkou pyrexie byla četnost většiny hlášených nežádoucích účinků nápadně nižší u pacientů s CHB léčených přípravkem Pegasys v monoterapii oproti četnosti u pacientů s CHC léčených přípravkem Pegasys v monoterapii (viz tabulka 9). Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích se vyskytly u 88 % pacientů léčených přípravkem Pegasys oproti 53 % pacientů ve srovnávací skupině léčené lamivudinem; závažné nežádoucí účinky se v těchto studiích vyskytly u 6 % pacientů léčených přípravkem Pegasys oproti 4 % pacientů léčených lamivudinem. Nežádoucí účinky nebo laboratorní odchylky, které vedly k ukončení léčby přípravkem Pegasys, se vyskytly u 5 % pacientů, zatímco ve skupině léčené lamivudinem ukončilo z těchto důvodů účast méně než 1 % pacientů. Procentuální zastoupení pacientů s cirhózou, kteří ukončili léčbu, bylo podobné jako v celkovém souboru pacientů obou léčebných skupin.

Chronická hepatitida C u dospělých pacientů

Výskyt a závažnost nejčastějších nežádoucích účinků po podání přípravku Pegasys byly obdobné jako u ostatních alfa-2a interferonů (viz tabulka 9). Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky po podání 180 mikrogramů přípravku Pegasys byly zpravidla mírné až střední závažnosti a bylo je možné zvládat bez nutnosti úpravy dávkování nebo přerušení léčby.

Chronická hepatitida C u dříve nereagujících pacientů

Celkový bezpečnostní profil přípravku Pegasys v kombinaci s ribavirinem u dříve nereagujících pacientů byl podobný jako u pacientů dosud neléčených. V klinické studii s pacienty nereagujícími na předchozí léčbu pegylovaným interferonem alfa-2b/ribavirinem, kde pacienti podstupovali léčbu trvající 48 nebo 72 týdnů, byla frekvence ukončení pro nežádoucí účinky nebo laboratorní abnormality spojené s léčbou přípravkem Pegasys a ribavirinem 6 % pro nežádoucí účinky a 7 % kvůli laboratorním abnormalitám při délce léčby 48 týdnů a 12 % pro nežádoucí účinky a 13 % kvůli laboratorním abnormalitám při délce léčby 72 týdnů. Podobně u pacientů s cirhózou nebo s přechodem do cirhózy byla frekvence ukončení kvůli nežádoucím účinkům léčby přípravkem Pegasys a ribavirinem vyšší u 72týdenní léčby (13 % u pacientů s cirhózou a 15 % u pacientů s přechodem do cirhózy) než u 48týdenní léčby (6 % u pacientů s cirhózou a 6 % u pacientů s přechodem do cirhózy). Pacienti, kteří ukončili předchozí terapii pegylovaným interferonem alfa-2b/ribavirinem kvůli hematologické toxicitě, byli ze zařazení do studie vyloučeni.

V další klinické studii byli pacienti nereagující na terapii s pokročilou fibrózou nebo cirhózou (Ishak skóre 3 až 6) a s výchozím počtem trombocytů dosahujícím jen 50 000 buněk/mm³ léčeni po dobu 48 týdnů. Hematologické laboratorní abnormality pozorované v průběhu prvních 20 týdnů studie zahrnovaly anémii (26 % pacientů mělo hladinu hemoglobinu < 10 g/dl), neutropenii (30 % pacientů mělo ANC < 750 buněk/mm³), a trombocytopenii (13% pacientů mělo počet trombocytů < 50 000 buněk/mm³) (viz bod 4.4).

Chronická hepatitida C a koinfekce virem HIV

U nemocných současně infikovaných HIV-HCV byl po podání přípravku Pegasys samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem popsán podobný klinický profil nežádoucích účinků jako u pacientů infikovaných pouze HCV. U pacientů s HIV-HCV s kombinovanou léčbou přípravkem Pegasys a ribavirinem byly u ≥ 1% až ≤ 2% pacientů hlášeny následující nežádoucí účinky: hyperlaktacidemie/laktátová acidóza, chřipka, pneumonie, afektivní labilita, apatie, tinitus, faryngolaryngeální bolest, cheilitida, získaná lipodystrofie a chromaturie. Podávání přípravku Pegasys bylo spojeno se snížením absolutního počtu CD4+ buněk v průběhu prvních čtyř týdnů léčby, aniž došlo ke snížení procentuálního zastoupení CD4+ buněk. Úbytek CD4+ buněk byl reverzibilní

v závislosti na snížení dávky nebo přerušení terapie. Při použití přípravku Pegasys nebyl pozorován žádný negativní dopad na kontrolu viremie HIV, a to ani v průběhu terapie, ani při následném sledování nemocných. Údaje o bezpečnosti jsou k dispozici pouze u omezeného počtu koinfikovaných nemocných s počtem CD4+ buněk < 200/μl.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 9 shrnuje nežádoucí účinky hlášené při monoterapii přípravkem Pegasys u dospělých pacientů s CHB či CHC a při kombinované léčbě přípravkem Pegasys a ribavirinem u pacientů s CHC. Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích jsou seskupeny podle četnosti následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$). U spontánních hlášení nežádoucích účinků po uvedení přípravku na trh není četnost známa (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 9: Nežádoucí účinky hlášené při monoterapii přípravkem Pegasys nebo při léčbě kombinované s ribavirinem v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh

Orgánový systém	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Četnost není známa
Infekce a infestace		Bronchitida, infekce horních cest dýchacích, kandidová infekce úst, herpes simplex, mykotické, virové a bakteriální infekce	Pneumonie, infekce kůže	Endokarditida, zánět zevního zvukovodu		Sepse
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			Nádor jater			
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytopenie, anémie, lymfadenopatie		Pancytopenie	Aplastická anémie	Čistá aplazie buněk červené krevní řady
Poruchy imunitního systému			Sarkoidóza, tyreoiditida	Anafylaxe, systémový lupus erythematoses, revmatoidní artritida	Idiopatická nebo trombotická trombocyto-penická purpura	Odmítnutí jaterního a ledvinového transplantátu, Vogt-Koyanagi-Haradova choroba
Endokrinní poruchy		Hypotyreóza Hypertyreóza	Diabetes mellitus	Diabetická ketoacidóza		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		Dehydratace			
Psychiatrické poruchy	Deprese*, úzkost, insomnie*	Agrese, změny nálady, emoční poruchy, nervozita, snížení libida	Sebevražedné úmysly, halucinace	Sebevražda, psychotické poruchy		Mánie, bipolární poruchy, vražedné myšlenky

Orgánový systém	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Četnost není známa
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, závratě*, poruchy koncentrace	Synkopa, migréna, poruchy paměti, slabost, hypestézie, hyperestézie, parestézie, třes, poruchy chuti, noční můry, somnolence	Periferní neuropatie	Kóma, křeče, obrna lícního nervu		Cerebrální ischemie
Poruchy oka		Rozmazané vidění, bolest oka, zánět oka, xeroftalmie	Retinální krvácení	Optická neuropatie, edém oční papily, retinální vaskulární poruchy, retinopatie, vřed rohovky	Ztráta zraku	Serózní odchlípení sítnice, optická neuritida
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo, bolest ucha	Ztráta sluchu			
Srdeční poruchy		Tachykardie, periferní otoky, palpitace		Infarkt myokardu, kongestivní selhání srdce, kardiomyopatie, angina pectoris, arytmie, fibrilace síní, perikarditida, supraventrikulární tachykardie		
Cévní poruchy		Náhlé zrudnutí	Hypertenze	Krvácení do mozku, vaskulitida		Periferní ischemie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost, kašel	Námahová dušnost, epistaxe, nasofaryngitida, zduření sliznic vedlejších nosních dutin, zduření nosní sliznice, rýma, bolest v krku	Sípání	Intersticiální pneumonitida včetně fatálního průběhu, plicní embolie		Plicní arteriální hypertenze ^s
Gastrointestinální poruchy	Průjem*, nauzea*, bolest břicha*	Zvracení, dyspepsie, dysfagie, ulcerace ústní dutiny, krvácení z dásní, glositida, stomatitida, plynatost, sucho v ústech	Krvácení do zažívacího traktu	Peptický vřed, pankreatitida		Ischemická kolitida, pigmentace jazyka
Poruchy jater a žlučových cest			Jaterní dysfunkce	Selhání jater, zánět žlučových cest, steatóza jater		
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie, dermatitida, pruritus, suchá kůže	Psoriáza, kopřivka, ekzém, vyrážka, zvýšená potivost, kožní poruchy, fotosenzitivní reakce, noční pocení			Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, angioedém, multiformní erytém	

Orgánový systém	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Četnost není známa
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie, artralgie	Bolest zad, artritida, svalová slabost, bolest kostí, bolest šije, muskuloskeletální bolest, svalové křeče		Myositida		Rabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest				Renální insuficience		
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Impotence				
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie, ztuhlost*, bolest*, astenie, únava, reakce v místě vpichu, podrážděnost	Bolest na hrudi, onemocnění podobné chřipce, malátnost, letargie, návaly horka, žížen				
Vyšetření		Úbytek tělesné hmotnosti				
Poranění, otravy a procedurální komplikace				Předávkování		

* Tyto nežádoucí účinky byly časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) u pacientů s chronickou hepatitidou B léčených přípravkem Pegasis v monoterapii

§ Znění textu dle druhu přípravků obsahujících interferon viz dále Plicní arteriální hypertenze.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Plicní arteriální hypertenze

U přípravků s interferonem alfa byly hlášeny případy plicní arteriální hypertenze (PAH), zejména u pacientů s rizikovými faktory PAH (např. portální hypertenzí, infekcí HIV, cirhózou). Projevy byly hlášeny v různých časových odstupech, v typickém případě několik měsíců od zahájení léčby interferonem alfa.

Laboratorní hodnoty

Léčba přípravkem Pegasis byla spojena s abnormálními laboratorními hodnotami: zvýšením ALT, zvýšením bilirubinu, poruchami elektrolytů (hypokalemií, hypokalcemií, hypofosfatemii), hyperglykemií, hypoglykemií a elevací hladiny triglyceridů (viz bod 4.4). Až u 2 % pacientů léčených přípravkem Pegasis v monoterapii nebo v kombinaci s ribavirinem byly zaznamenány zvýšené hodnoty ALT, které vedly k úpravě dávky nebo k přerušení léčby.

Léčba přípravkem Pegasis byla provázena poklesem hodnot hematologických parametrů (leukopenie, neutropenie, lymfopenie, trombocytopenie a hemoglobinu). Po úpravě dávek přípravku došlo zpravidla k jejich zlepšení a v průběhu 4-8 týdnů po přerušení léčby k návratu hodnot na úroveň před léčbou (viz bod 4.2 a bod 4.4).

Středně závažná (ANC: $0,749 - 0,5 \times 10^9/l$) a závažná (ANC: $< 0,5 \times 10^9/l$) neutropenie byla pozorována u 24 % (216/887), resp. 5 % (41/887) pacientů léčených po dobu 48 týdnů 180 mikrogramy přípravku Pegasis v kombinaci s 1 000/1 200 miligramy ribavirinu.

Anti-interferonové protilátky

Produkce neutralizujících anti-interferonových protilátek byla prokázána u 1-5 % pacientů léčených přípravkem Pegasys. Stejně jako v případě ostatních interferonů byl u CHB zaznamenán zvýšený výskyt neutralizujících protilátek. U žádného z onemocnění to však nekorelovalo se ztrátou terapeutické odpovědi.

Tyreoidální funkce

Terapie přípravkem Pegasys byla spojena s nálezem klinicky významných odchylek v tyreoidálních laboratorních hodnotách, které vyžadovaly klinickou intervenci (viz bod 4.4). Frekvence výskytu (4,9 %) těchto odchylek byla u pacientů léčených kombinací přípravku Pegasys s ribavirem (NV15801) obdobná jako u jiných interferonů.

Laboratorní hodnoty u pacientů koinfikovaných HIV-HCV

Ačkoli u nemocných současně infikovaných HIV-HCV docházelo k častějšímu výskytu hematologických projevů toxicity (neutropenie, trombocytopenie a anémie), ve většině případů postačovala úprava dávkování a podání růstových faktorů; vzácně bylo nutno předčasně přerušit léčbu. Snížení hladin ANC pod 500 buněk/mm³ bylo pozorováno u 13 % pacientů na monoterapii přípravkem Pegasys a u 11 % pacientů s kombinovanou terapií. Ke snížení počtu trombocytů pod 50 000 buněk/mm³ došlo u 10 % pacientů na monoterapii přípravkem Pegasys a u 8 % pacientů s kombinovanou terapií. Anémie (hodnota hemoglobinu < 10 g/dl) byla zaznamenána u 7 % pacientů na monoterapii přípravkem Pegasys a u 14 % pacientů s kombinovanou terapií.

Pediatrická populace

Chronická hepatitida B

V klinické studii (YV25718) se 111 pediatrickými pacienty (ve věku 3 až 17 let) léčenými přípravkem Pegasys po dobu 48 týdnů byl bezpečnostní profil konzistentní s tím, který byl pozorován u dospělých pacientů s CHB a pediatrických pacientů s CHC.

Průměrné změny výšky a hmotnosti oproti výchozím hodnotám pro Z skóre podle věku ve 48. týdnu léčby ve studii YV25718 byly -0,07 a -0,21 (n = 108, resp. n = 106) u pacientů léčených přípravkem Pegasys oproti -0,01 a -0,08 (n = 47 v obou případech) u neléčených pacientů. Ve 48. týdnu léčby přípravkem Pegasys byl pozorován pokles výškových nebo hmotnostních percentilů o více než 15 percentilů na normativních růstových křivkách u 6 % pacientů pro výšku a 13 % pacientů pro hmotnost, zatímco v neléčené skupině to byla 2 % pacientů pro výšku a 9 % pro hmotnost. U většiny pacientů byl v krátkodobém (81 % po dobu až 2 let) a následném dlouhodobém (82 % po dobu až 5 let) sledování po léčbě pozorován návrat k původní růstové křivce.

Chronická hepatitida C

V klinickém hodnocení se 114 pediatrickými pacienty (ve věku 5 až 17 let) léčenými přípravkem Pegasys v monoterapii nebo v kombinaci s ribavirem (viz bod 5.1) byla úprava dávky vyžadována přibližně u jedné třetiny pacientů, a to nejčastěji z důvodu neutropenie a anémie. Obvykle byl bezpečnostní profil pozorovaný u pediatrických pacientů podobný profilu pozorovanému u dospělých. V této pediatrické studii byly nejčastějšími nežádoucími účinky u pacientů léčených kombinovanou léčbou přípravkem Pegasys a ribavirem po dobu až 48 týdnů onemocnění podobné chřipce (91 %), bolest hlavy (64 %), gastrointestinální porucha (56 %) a reakce v místě aplikace injekce (45 %). Úplný seznam nežádoucích účinků hlášených v této léčebné skupině (n=55) je uvedený v tabulce 10. Sedm pacientů, kteří byli léčeni kombinovanou léčbou přípravkem Pegasys a ribavirem po dobu 48 týdnů, ukončilo léčbu z důvodu bezpečnosti (deprese, abnormální výsledky při psychiatrickém vyšetření, přechodná slepota, retinální exsudáty, hyperglykemie, diabetes mellitus 1. typu a anémie). Nežádoucí účinky hlášené v této studii byly většinou mírné nebo středně závažné. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u dvou pacientů ze skupiny léčené kombinovanou léčbou přípravkem Pegasys a ribavirem (hyperglykemie a cholecystektomie).

U pediatrických pacientů byla pozorována inhibice růstu (viz bod 4.4). Pediatři pacienti léčení kombinovanou léčbou přípravkem Pegasys s ribavirinem vykazovali opoždění nárůstu tělesné hmotnosti a výšky po 48 týdnech léčby ve srovnání s výchozími hodnotami. Percentily normativní populace „tělesné hmotnosti k věku“ a „výšky k věku“ u pacientů během léčby klesaly. Na konci 2letého období následného sledování po léčbě se většina pacientů vrátila k výchozím hodnotám percentilů normativní růstové křivky pro tělesnou hmotnost a výšku (průměrný percentil tělesné hmotnosti byl 64 % v úvodu léčby a 60 % po 2 letech od ukončení léčby, průměrný percentil tělesné výšky byl 54 % v úvodu léčby a 56 % po dvou letech od ukončení léčby). Na konci léčby došlo u 43 % pacientů k poklesu percentilu tělesné hmotnosti o 15 percentilů nebo více, a u 25 % (13 z 53) pacientů došlo k poklesu percentilu tělesné výšky o 15 percentilů nebo více na normativních růstových křivkách. Po dvou letech od ukončení léčby zůstávalo 16 % (6 z 38) pacientů 15 percentilů nebo více pod svojí výchozí hodnotou na křivce tělesné hmotnosti a 11 % (4 z 38) pacientů zůstávalo 15 percentilů nebo více pod svojí výchozí hodnotou na křivce tělesné výšky.

55 % (21 z 38) subjektů, které dokončily původní studii, bylo zařazeno do dlouhodobého rozšířeného sledování po léčbě v délce 6 let. Studie prokázala, že návrat k původní růstové křivce po 2 letech od ukončení léčby se udržel do 6 let po ukončení léčby. U několika málo subjektů, které byly po 2 letech od ukončení léčby o více než 15 percentilů pod svojí počáteční křivkou tělesné výšky, došlo k návratu k výchozím srovnatelným percentilům tělesné výšky do 6 let po ukončení léčby nebo u nich byly zaznamenány příčiny nesouvisející s léčbou. Kvůli nedostatečnému rozsahu dostupných údajů nelze jednoznačně vyvodit, že inhibice růstu způsobená užíváním přípravku Pegasys je vždy reverzibilní.

Tabulka 10: Nežádoucí účinky hlášené u pediatrických pacientů infikovaných virem HCV a přiřazené k léčbě přípravkem Pegasys v kombinaci s ribavirinem ve studii NV17424

Orgánový systém	Velmi časté	Časté
Infekce a infestace		Infekční mononukleóza, streptokoková faryngitida, chřipka, virová gastroenteritida, kandidóza, gastroenteritida, zubní absces, hordeolum, infekce močových cest, nazofaryngitida
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie
Poruchy metabolismu a výživy	Snížení chuti k jídlu	Hyperglykémie, diabetes mellitus 1. typu
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Deprese, úzkost, halucinace, abnormální chování, agrese, vztek, porucha se zhoršenou pozorností/hyperaktivitou
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať, porucha v pozornosti, migréna
Poruchy oka		Přechodná slepota, retinální exsudáty, poruchy zraku, podráždění oka, bolest oka, svědění oka
Poruchy ucha a labyrintu		Bolest ucha
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe, epistaxe
Gastrointestinální poruchy	Gastrointestinální porucha	Bolest horní poloviny břicha, stomatitida, nauzea, aftózní stomatitida, porucha úst
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka, pruritus, alopecie	Otok obličeje, polékový kožní výsev
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Muskuloskeletální bolest	Bolest zad, bolest končetin
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie, inkontinence, porucha močových cest
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Vaginální výtok
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Onemocnění podobné chřipce, reakce v místě injekce, podrážděnost, únava	Pyrexie, hematom v místě punkce cévy, bolest
Vyšetření		Psychiatrické zhodnocení abnormální
Chirurgické a léčebné postupy		Extrakce zubu, cholecystektomie
Sociální okolnosti		Vzdělávací problém

Laboratorní hodnoty

Pokles hladiny hemoglobinu, počtu neutrofilů, krevních destiček nebo zvýšení ALT může vyžadovat snížení dávky nebo trvalé ukončení léčby (viz bod 4.2). Většina laboratorních abnormalit, které byly zaznamenány během klinického hodnocení, se krátce po ukončení léčby navrátila k původním hodnotám.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Popsána byla předávkování od dvou injekcí ve dvou dnech (místo 1x týdně) až po každodenní aplikaci po dobu jednoho týdne (například 1 260 µg / týden). Žádný pacient neměl neobvyklé, závažné či léčbu limitující příznaky. Týdenní dávky do 540 a 630 mikrogramů byly podávány v rámci klinických studií u nemocných s karcinomem ledvin a chronickou myeloidní leukemií. Projevem toxicity, která limitovala dávkování, byla únava, zvýšení jaterních enzymů, neutropenie a trombocytopenie, které provázejí léčbu interferony.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulancia, interferony, ATC kód: L03AB11

Mechanismus účinku

Navázáním PEG reagentie (bis-monometoxypolyetylenglykol) na interferon alfa-2a vzniká pegylovaný interferon alfa-2a (Pegasys). Přípravek Pegasys vykazuje *in vitro* antivirové a antiproliferační vlastnosti, které jsou charakteristické pro interferon alfa-2a.

Interferon alfa-2a je konjugován s bis-[monometoxypolyetylenglykolem] v substitučním poměru jeden mol polymeru / jeden mol proteinu. Průměrná molekulová hmotnost komplexu je přibližně 60 000, přičemž proteinová složka má hmotnost zhruba 20 000.

Farmakodynamické účinky

U pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří odpovídají na léčbu 180 mikrogramy přípravku Pegasys, klesají hladiny HCV RNA bifázicky. První fáze poklesu se objevuje 24 až 36 hodin po podání první dávky přípravku Pegasys, po ní následuje fáze druhá, která u nemocných se setrvalou odpovědí probíhá následující 4 – 16 týdnů. V průběhu prvních 4 – 6 týdnů léčby kombinací ribavirinu s pegylovaným interferonem alfa-2a nebo interferonem alfa ribavirin prokazatelně neovlivňuje počáteční kinetiku virů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Polycythaemia vera a esenciální trombocytemie

Výsledky klinické účinnosti vycházejí zejména ze dvou prospektivních otevřených studií iniciovaných zkoušejícími lékaři, MPD-RC 112 a MPD-RC 111.

Studie MPD-RC 112

V randomizovaném, zkoušejícím iniciovaném, otevřeném, multicentrickém klinickém hodnocení fáze III prováděném konsorciem pro výzkum myeloproliferativních poruch (*Myeloproliferative Disorders Research Consortium*, MPD-RC) byla porovnávána hydroxyurea (HU) s PEG-IFN- α -2a při léčbě dosud neléčených (*treatment-naïve*, TN), vysoce rizikových pacientů s esenciální trombocytemií (ET, $n = 81$) nebo s onemocněním *polycythaemia vera* (PV, $n = 87$) (NCT01259856/MPD-RC 112). Primárním cílovým parametrem byla míra kompletní odpovědi (CR) podle kritérií Evropské leukemické sítě (*European LeukaemiaNet*, ELN) po 12 měsících léčby. CR byla definována jako počet trombocytů $< 400 \times 10^9/l$, HCT $< 45 \%$ bez flebotomie u pacientů pouze s PV, počet leukocytů $< 10 \times 10^9/l$, vymizení splenomegalie a vymizení příznaků souvisejících s onemocněním (mikrovaskulární poruchy, bolest hlavy a pruritus). PEG-IFN- α -2a si pacienti podávali sami s.c. v dávce 45 mikrogramů/týden a titrovali v přírůstcích 45 mikrogramů za měsíc do maxima 180 mikrogramů/týden. Podávání HU bylo zahájeno dávkou 500 mg dvakrát denně. Zařazeno a randomizováno do léčebných ramen (86 do ramene HU, 82 do ramene PEG-IFN- α -2a) bylo celkem 168 pacientů. Ve výchozím stavu byl v rameni s HU průměrný věk 63 let a průměrné

trvání ET/PV bylo 3,1 měsíce, v rameni s PEG-IFN- α -2a byl průměrný věk 60 let a průměrné trvání ET/PV bylo 2,6 měsíce. Medián trvání léčby byl 81,0 týdne v rameni s HU a 94,6 týdne v rameni s PEG-IFN- α -2a. U sedmdesáti čtyř procent pacientů léčených HU a 87 % pacientů léčených PEG-IFN- α -2a trvala léčba 12 měsíců nebo déle. V tabulce 11 je zachycena odpověď podle léčebných ramen.

Tabulka 11: Odpověď podle léčebných ramen po 12 měsících ve studii MPD-RC 112

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

Studie MPD-RC 111

V tomto otevřeném, multicentrickém klinickém hodnocení fáze II s jedním ramenem rovněž prováděném konsorciem MPD-RC byla hodnocena hematologická odpověď u PEG-IFN- α -2a u 50 pacientů s PV a 65 pacientů s ET, kteří byli rezistentní na léčbu HU nebo ji netolerovali (NCT01259817/MPD-RC 111). Primárním cílovým parametrem byla míra CR nebo PR ve 12 měsících léčby podle kritérií ELN. Pacienti si sami podávali PEG-IFN- α -2a s.c. v dávce 45 mikrogramů/týden a titrovali v přírůstcích 45 mikrogramů za měsíc do maxima 180 mikrogramů/týden. Medián trvání léčby byl 78,5 měsíce u pacientů s ET a 82 měsíců u pacientů s PV.

U pacientů s ET byla ve 12 měsících zjištěna CR u 28 (43,1 %) a PR u 17 (26,2 %) pacientů, míra celkové odpovědi (ORR) byla 69,2 % (95% CI, 56,6 %–80,0 %). U 11 pacientů s PV (22 %) bylo dosaženo CR a u 19 pacientů s PR (38 %) bylo dosaženo PR, ORR byla 60 % (95% CI, 45,2 %–73,6 %).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Pegasys u všech podskupin pediatrické populace při léčbě onemocnění *polycythaemia vera* a esenciální trombocytemie (informace o použití u pediatrické populace (viz bod 4.2).

Chronická hepatitida B

Předpověditelnost odpovědi

Metaanalýza údajů o pacientech z 9 klinických studií přípravku Pegasys (n = 1 423) provedené u pacientů s CHB HBeAg-pozitivních a HBeAg-negativních ukázaly, že hladiny HbsAg a HBV DNA ve 12.týdnu léčby předpovídají u některých genotypů konečný výsledek léčby ve 24.týdnu po ukončení léčby. Funkční charakteristiky těchto biomarkerů jsou uvedené v tabulce 12. Pro optimalizaci všech funkčních charakteristik (prediktivní hodnota negativního testu [NPV], senzitivita, specifita) a praktických charakteristik (jednoduchost, vhodnost) nelze použít pouze jeden biomarker s uvedenou hraniční hodnotou. Rozhodnutí o předčasném ukončení léčby má být přehodnoceno dle kontextu konkrétní klinické situace.

U HBeAg-pozitivních pacientů s infekcí HBV genotypu B a C s hodnotou HBsAg > 20 000 IU/ml nebo HBV DNA > 8 log₁₀ IU/ml ve 12.týdnu je následné zahájení léčby spojeno s vysokou pravděpodobností selhání dosažením sérokonverze HBeAg a HBV DNA < 2 000 IU/ml ve 24.týdnu po ukončení léčby (NPV > 90 %). U HBV genotypu A a D nebyla velikost podskupiny na analýzu dostatečná.

U HBeAg-negativních pacientů s infekcí HBV genotypu D s hodnotou HBsAg > 20 000 IU/ml nebo HBV DNA > 6,5 log₁₀ IU/ml ve 12.týdnu je následné zahájení léčby spojeno s vysokou pravděpodobností selhání dosažením sérokonverze HBV DNA < 2 000 IU/ml a normalizace hodnot ALT ve 24. týdnu po ukončení léčby. U HBV genotypu A nebyla velikost podskupiny na analýzu

dostatečná. U HBeAg-negativních pacientů s infekcí HBV genotypu B nebo C nelze stanovit žádný biomarker, který by byl dostatečně účinný.

Mohou být zváženy i další dostupné biomarkery pro stanovení léčby, které by dokázaly předpovídat konečný výsledek léčby přípravkem Pegasys.

Tabulka 12: Vyhodnocení jednotlivých biomarkerů ve 12. týdnu léčby u pacientů s CHB HBeAg-pozitivních a HBeAg-negativních dle genotypu

Genotyp	Mezní hodnota (IU/ml)	NPV	Senzitivita	Specifičnost
HBeAg-pozitivní^(a)				
B	HBsAg > 20 000	0,93	0,96	0,23
	HBV DNA > 8 log ₁₀	0,90	0,94	0,26
C	HBsAg > 20 000	0,96	0,97	0,22
	HBV DNA > 8 log ₁₀	0,98	0,98	0,19
HBeAg-negativní^(a)				
D	HBsAg > 20 000	0,91	0,94	0,16
	HBV DNA > 6,5 log ₁₀	1,00	1,00	0,11

NPV = prediktivní hodnota negativního testu; Senzitivita = % všech respondérů, kteří nesplňují kritéria pro ukončení léčby;

Specifičnost = % všech non-respondérů splňující kritéria pro ukončení léčby

^(a) Odpověď na léčbu u pacientů s pozitivitou na HBeAg byla definována jako sérokonverze HBeAg (definováno jako ztráta HBeAg a přítomnost antiHBe) + HBV DNA < 2 000 IU/ml po 6 měsících po léčbě a odpověď na léčbu u pacientů s negativitou na HBeAg byla definována jako HBV DNA < 2 000 IU/ml + normalizace hodnot ALT po 6 měsících po léčbě.

Do všech klinických studií byli zařazeni pacienti s CHB, u kterých byla aktivní virová replikace prokázána stanovením HBV DNA, zvýšením hodnot ALT a jaterní biopsií potvrzující chronickou hepatitidu. Do studie WV 16240 byli zařazeni pacienti s pozitivitou na HBeAg, zatímco do studie WV16241 byli zařazeni pacienti s negativním průkazem HBeAg a pozitivitou na anti-HBe. V obou studiích byla délka léčby 48 týdnů, následné sledování po dobu 24 týdnů. V obou studiích byl porovnáván přípravek Pegasys s placebem proti přípravku Pegasys s lamivudinem nebo proti lamivudinu samotnému. Do těchto studií nebyli zařazeni pacienti současně infikovaní virem HIV.

Procento odpovědí na léčbu na konci následného sledování v těchto dvou studiích je uvedeno v tabulce 13. Ve studii WV16240 byly primárními cílovými parametry účinnosti léčby sérokonverze HBeAg a počet kopií HBV-DNA nižší než 10⁵ kopií/ml. Ve studii WV16241 byly primárními cílovými parametry účinnosti léčby normalizace hodnot ALT a počet kopií HBV-DNA nižší než 2 x 10⁴ kopií/ml. HBV DNA byla stanovena za využití COBAS AMPLICOR[®] HBV MONITOR testu (citlivost stanovení 200 kopií/ml).

Celkem 283 z 1 351 (21 %) pacientů mělo pokročilou fibrózu nebo cirhózu jater, 85 pacientů z 1 351 (6 %) trpělo cirhózou. Nebyl zjištěn žádný rozdíl v odpovědi na léčbu u těchto pacientů ve srovnání s pacienty bez pokročilé fibrózy nebo cirhózy.

Tabulka 13: Sérologické, virologické a biochemické odpovědi u chronické hepatitidy B

Parametry odpovědi	HBeAg pozitivní Studie WV16240			HBeAg negativní / anti-HBe pozitivní Studie WV16241		
	Pegasys 180 µg & Placebo (n=271)	Pegasys 180 µg & Lamivudin 100 mg (n=271)	Lamivudin 100 mg (n=272)	Pegasys 180 µg & Placebo (n=177)	Pegasys 180 µg & Lamivudin 100 mg (n=179)	Lamivudin 100 mg (n=181)
HBeAg Sérokonverze	32 % [#]	27 %	19 %	N/A	N/A	N/A
Pokles HBV DNA *	32 % [#]	34 %	22 %	43 % [#]	44 %	29 %
ALT Normalizace	41 % [#]	39 %	28 %	59 % [#]	60 %	44 %
HBsAg Sérokonverze	3 % [#]	3 %	0 %	3 %	2 %	0 %

* pro HBeAg pozitivní pacienty: HBV DNA < 10⁵ kopií/ml

pro HBeAg negativní/anti-HBe – pozitivní pacienty: HBV DNA < 2 x 10⁴ kopií/ml

#hodnoty p (ve srovnání s lamivudinem) ≤ 0,01 (stratifikace testem Cochran-Mantel-Haenszel)

Histologická odpověď byla obdobná ve všech třech léčebných skupinách v každé studii; u pacientů se setrvalou odpovědí 24 týdnů po skončení léčby byla také významně vyšší pravděpodobnost histologického zlepšení.

Všichni pacienti, kteří ukončili klinické studie III. fáze, mohli být zařazeni do studie dlouhodobého následného sledování (WV16866). U pacientů, kteří ukončili studii WV16240, kde byli léčeni monoterapií přípravkem Pegasys, a kteří byli poté zařazeni do studie dlouhodobého následného sledování, byla stabilní sérokonverze HBeAg po 12 měsících od ukončení léčby zjištěna u 48 % (73/153) pacientů. U pacientů léčených monoterapií přípravkem Pegasys ve studii WV16241 byly po 12 měsících od ukončení léčby stanoveny nízké hodnoty HBV DNA u 42 % (41/97) a normalizace hodnot ALT u 59 % (58/99) pacientů.

Chronická hepatitida C

Předpověditelnost odpovědi

Odkaz na bod 4.2, tabulku 2.

Odpověď ve vztahu k dávce při monoterapii

Při přímém porovnání byla u nemocných s cirhózou dávka 180 mikrogramů přípravku Pegasys spojena s lepší setrvalou virologickou odpovědí než dávka 90 mikrogramů. U nemocných bez cirhózy bylo obdobných výsledků dosaženo při aplikaci 135 a 180 mikrogramů přípravku.

Konfirmační klinické studie u dosud neléčených dospělých pacientů

Do všech klinických studií byli zařazováni nemocní s CHC potvrzenou měřitelnou hladinou sérové HCV RNA, zvýšenými hladinami ALT (s výjimkou studie NR16071) a jaterní biopsií s nálezem chronické hepatitidy, kteří dosud nebyli léčeni interferonem. Do studie NV15495 byli specificky zařazeni nemocní s histologickou diagnózou cirhózy (asi 80 %) nebo s přechodem do cirhózy (asi 20 %). Do studie NR15961 (viz tabulka 22) byli zařazeni pouze pacienti současně infikovaní virem HIV a HCV. U těchto pacientů bylo onemocnění vyvolané virem HIV stabilní a průměrný počet T-lymfocytů CD4 byl přibližně 500 buněk/µl.

Léčebná schémata, trvání léčby a průběh studií u pacientů infikovaných HCV a pacientů současně infikovaných HIV-HCV, jsou zachycena v tabulkách 14, 15, 16 a v tabulce 22. Virologická odpověď

byla definována jako neměřitelná HCV RNA pomocí HCV testu na přístroji COBAS AMPLICOR™, verze 2 (s detekčním limitem 100 kopií/ml resp. 50 mezinárodních jednotek/ml) a setrvalá odpověď byla definována jako jeden negativní vzorek naměřený přibližně 6 měsíců po ukončení léčby.

Tabulka 14: Virologická odpověď u CHC pacientů

	Monoterapie s přípravkem Pegasys				Kombinovaná terapie s přípravkem Pegasys		
	Cirhóza a bez cirhózy		Cirhóza		Cirhóza a bez cirhózy		
	Studie NV15496 + NV15497 + NV15801		Studie NV15495		Studie NV15942	Studie NV15801	
	Pegasys 180 µg (n=701) 48 týdnů	Interferon alfa-2a 6 MIU/3 MIU + 3 MIU (n=478) 48 týdnů	Pegasys 180 µg (n= 87) 48 týdnů	Interferon alfa-2a 3 MIU (n=88) 48 týdnů	Pegasys 180 µg + Ribavirin 1 000/1 200 mg (n=436) 48 týdnů	Pegasys 180 µg + Ribavirin 1 000/1 200 mg (n=453) 48 týdnů	Interferon alfa-2b 3 MIU + Ribavirin 1 000/1 200 mg (n=444) 48 týdnů
Odpověď na konci léčby	55-69 %	22-28 %	44 %	14 %	68 %	69 %	52 %
Celková setrvalá odpověď	28-39 %	11-19 %	30 %*	8 %*	63 %	54 %**	45 %**

* 95% CI pro rozdíl: 11 %-33 % p- hodnota (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,001

** 95% CI pro rozdíl: 3 % - 16 % p- hodnota (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,003

V tabulce 15 a tabulce 16 jsou shrnuty údaje o virologické odpovědi u pacientů monoinfikovaných HCV léčených přípravkem Pegasys v kombinaci s ribavirinem ve vztahu ke genotypu a virové náloži před léčbou, respektive ve vztahu ke genotypu, virové náloži před léčbou a rychlé virologické odpovědi v týdnu 4. Výsledky studie NV15942 dávají podklad pro léčebná doporučení u jednotlivých genotypů viru, virové náloži na začátku léčby studie a virologické odpovědi v týdnu 4 (viz tabulky 1, 15 a 16).

Rozdíly mezi jednotlivými léčebnými schémata nebyly významněji ovlivněny přítomností nebo nepřítomností cirhózy, proto léčebná doporučení pro genotyp 1, 2 nebo 3 nejsou ovlivněna touto vstupní charakteristikou.

Tabulka 15: Setrvalá virologická odpověď na terapii kombinací přípravku Pegasys s ribavirinem v závislosti na genotypu a virové náloži před léčbou u CHC pacientů

	Studie NV15942				Studie NV15801	
	Pegasys 180 µg & Ribavirin 800 mg 24 týdnů	Pegasys 180 µg & Ribavirin 1 000/1 200 mg 24 týdnů	Pegasys 180 µg & Ribavirin 800 mg 48 týdnů	Pegasys 180 µg & Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 týdnů	Pegasys 180 µg & Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 týdnů	Interferon alfa-2b 3 MIU & Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 týdnů
Genotyp 1	29 % (29/101)	42 % (49/118)*	41 % (102/250)*	52 % (142/271)*	45 % (134/298)	36 % (103/285)
Malá virová nálož	41 % (21/51)	52 % (37/71)	55 % (33/60)	65 % (55/85)	53 % (61/115)	44 % (41/94)
Velká virová nálož	16 % (8/50)	26 % (12/47)	36 % (69/190)	47 % (87/186)	40 % (73/182)	33 % (62/189)
Genotyp 2/3	84 % (81/96)	81 % (117/144)	79 % (78/99)	80 % (123/153)	71 % (100/140)	61 % (88/145)
Malá virová nálož	85 % (29/34)	83 % (39/47)	88 % (29/33)	77 % (37/48)	76 % (28/37)	65 % (34/52)
Velká virová nálož	84 % (52/62)	80 % (78/97)	74 % (49/66)	82 % (86/105)	70 % (72/103)	58 % (54/93)
Genotyp 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Nízká virová nálož = ≤ 800 000 IU/ml; vysoká virová nálož = > 800 000 IU/ml

* Pegasys 180 mikrogramů & ribavirin 1 000/1 200 miligramů, 48 týdnů vs. Pegasys 180 mikrogramů & ribavirin 800 miligramů, 48 týdnů: poměr pravděpodobnosti (95 % CI) = 1,52 (1,07-2,17) p-hodnota (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,020

* Pegasys 180 mikrogramů & ribavirin 1 000/1 200 miligramů, 48 týdnů vs. Pegasys 180 mikrogramů & ribavirin 1 000/1 200 miligramů, 24 týdnů: poměr pravděpodobnosti (95 % CI) = 2,12 (1,30-3,46) p-hodnota (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,002

Možnost zkrácení léčby na 24 týdnů byla u pacientů s genotypem 1 a 4 zkoumána na základě dosažení setrvalé rychlé virologické odpovědi pozorované u pacientů s rychlou virologickou odpovědí v týdnu 4 ve studiích NV15942 a ML17131 (viz tabulka 16).

Tabulka 16: Setrvalá virologická odpověď na základě rychlé protivirové odpovědi dosažené v týdnu 4 u CHC pacientů s genotypem 1 a 4 po léčbě přípravkem Pegasys v kombinaci s ribavirinem

	Studie NV15942		Studie ML17131
	Pegasys 180 mikrogramů & Ribavirin 1 000/1 200 mg 24 týdnů	Pegasys 180 mikrogramů & Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 týdnů	Pegasys 180 mikrogramů & Ribavirin 1 000/1 200 mg 24 týdnů
Genotyp 1 RVR	90 % (28/31)	92 % (47/51)	77 % (59/77)
Nízká virová nálož	93 % (25/27)	96 % (26/27)	80 % (52/65)
Vysoká virová nálož	75 % (3/4)	88 % (21/24)	58 % (7/12)
Genotyp 1 bez RVR	24 % (21/87)	43 % (95/220)	-
Nízká virová nálož	27 % (12/44)	50 % (31/62)	-
Vysoká virová nálož	21 % (9/43)	41 % (64/158)	-
Genotyp 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92 % (22/24)
Genotyp 4 bez RVR	(3/6)	(4/6)	-

Nízká virová nálož = ≤ 800 000 IU/ml; vysoká virová nálož = > 800 000 IU/ml

RVR = rychlá protivirová odpověď (nedetekovatelná HCV RNA) v týdnu 4 a nedetekovatelná HCV RNA v týdnu 24

Navzdory omezenému množství údajů, dostupná data ukazují, že zkrácení doby léčby na 24 týdnů může být spojeno s vyšším rizikem relapsu (viz tabulka 17).

Tabulka 17: Relaps virologické odpovědi na konci léčby u pacientů s rychlou odpovědí na léčbu

	Studie NV15942		Studie NV15801
	Pegasys 180 mikrogramů & Ribavirin 1 000/1 200 mg 24 týdnů	Pegasys 180 mikrogramů & Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 týdnů	Pegasys 180 mikrogramů & Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 týdnů
Genotyp 1 RVR	6,7 % (2/30)	4,3 % (2/47)	0 % (0/24)
Nízká virová nálož	3,8 % (1/26)	0 % (0/25)	0 % (0/17)
Vysoká virová nálož	25 % (1/4)	9,1 % (2/22)	0 % (0/7)
Genotyp 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

Možnost zkrácení léčby na 16 týdnů u pacientů s genotypem 2 nebo 3 na základě setrvalé virologické odpovědi zjištěné u pacientů s rychlou virologickou odpovědí v týdnu 4 byla zkoumána ve studii NV17317 (viz tabulka 18).

Ve studii NV17317, která zahrnovala pacienty infikované virem o genotypu 2 nebo 3, dostávali všichni pacienti Pegasys 180 mikrogramů s.c. jednou týdně a ribavirin v dávce 800 mg a byli randomizováni do skupiny léčené buď 16, nebo 24 týdnů. Celková léčba po dobu 16 týdnů vedla k nižší setrvalé virologické odpovědi (65 %) ve srovnání s 24týdenní léčbou (76 %) ($p < 0,0001$).

Setrvalá virologická odpověď dosažená po 16 týdnech léčby a po 24 týdnech léčby byla také sledována retrospektivní analýzou pacientů, kteří byli HCV RNA negativní ve 4. týdnu a měli iniciální LVL (viz tabulka 18).

Tabulka 18: Setrvalá virologická odpověď dosahovaná celkově a v závislosti na rychlé virové odpovědi v týdnu 4 u pacientů s CHC genotypu 2 nebo 3 po léčbě přípravkem Pegasys v kombinaci s ribavirinem

	Studie NV17317			
	Pegasys 180 mikrogramů & ribavirin 800 mg 16 týdnů	Pegasys 180 mikrogramů & ribavirin 800 mg 24 týdnů	Rozdíl v léčbě [95% CI]	p-hodnota
Genotyp 2 nebo 3	65 % (443/679)	76 % (478/630)	-10,6 % [-15,5 %; -0,06 %]	$p < 0,0001$
Genotyp 2 nebo 3 RVR	82 % (378/461)	90 % (370/410)	-8,2 % [-12,8 %; -3,7 %]	$p = 0,0006$
Nízká virová nálož	89 % (147/166)	94 % (141/150)	-5,4 % [-12 %; 0,9 %]	$p = 0,11$
Vysoká virová nálož	78 % (231/295)	88 % (229/260)	-9,7 % [-15,9 %; -3,6 %]	$p = 0,002$

Nízká virová nálož = $\leq 800\,000$ IU/ml; vysoká virová nálož = $> 800\,000$ IU/ml

RVR = rychlá protivirová odpověď (nedetekovatelná HCV RNA) v týdnu 4

V současné době není jasné, jestli vyšší dávka ribavirinu (t.j. 1 000 nebo 1 200 mg/den, v závislosti na hmotnosti pacienta) má za následek vyšší počet SVR (trvalé virologické odpovědi) než dávka 800 mg/den, pokud je léčba zkrácena na 16 týdnů.

Získaná data naznačují, že zkrácení léčby na 16 týdnů je spojeno s vyšším rizikem relapsu (viz tabulka 19).

Tabulka 19: Relaps virologické odpovědi po ukončení léčby u pacientů s genotypem 2 nebo 3 s rychlou virologickou odpovědí

Studie NV17317				
	Pegasys 180 mikrogramů & ribavirin 800 mg 16 týdnů	Pegasys 180 mikrogramů & ribavirin 800 mg 24 týdnů	Rozdíl v léčbě [95% CI]	p- hodnota
Genotyp 2 nebo 3 s RVR	15 % (67/439)	6 % (23/386)	9,3 % [5,2 %; 13,6 %]	p<0,0001
Nízká virová nálož	6 % (10/155)	1 % (2/141)	5 % [0,6 %; 10,3 %]	p=0,04
Vysoká virová nálož	20 % (57/284)	9 % (21/245)	11,5 % [5,6 %; 17,4 %]	p=0,0002

Nízká virová nálož = ≤ 800 000 IU/ml; vysoká virová nálož = > 800 000 IU/ml

RVR = rychlá protivirová odpověď (nedetekovatelná HCV RNA) v týdnu 4

Lepší účinnost přípravku Pegasys ve srovnání s interferonem alfa-2a byla prokázána také na histologické odpovědi, a to i u pacientů s cirhózou a/nebo s koinfekcí HIV-HCV.

Léčba chronické hepatitidy C u dříve nereagujících dospělých pacientů

Ve studii MV17150 byli pacienti, kteří nereagovali na předchozí terapii pegylovaným interferonem alfa-2b s ribavirinem, randomizováni do čtyř rozdílných skupin léčby:

- Pegasys 360 µg/týden po dobu 12 týdnů, následovaných 180 µg/týden po dobu dalších 60 týdnů;
- Pegasys 360 µg/týden po dobu 12 týdnů následovaných 180 µg/týden po dobu dalších 36 týdnů;
- Pegasys 180 µg/týden po dobu 72 týdnů;
- Pegasys 180 µg/týden po dobu 48 týdnů.

Všichni pacienti dostávali ribavirin (1 000 nebo 1 200 mg/denně) v kombinaci s přípravkem Pegasys. Všechna ramena léčby měla 24týdenní další sledování bez léčby.

Mnohočetná regrese a průměrné analýzy skupin hodnotící trvání léčby a užití zaváděcí dávky jednoznačně prokázaly, že trvání léčby po dobu 72 týdnů je primárním činitelem pro dosažení setrvalé virologické odpovědi. Rozdíly v udržení setrvalé virologické odpovědi (SVR) založené na trvání léčby, demografických parametrech a nejlepších dosažených odpovědích na předcházející léčbu, jsou přehledně shrnuty v tabulce 20.

Tabulka 20: Virologická odpověď (VR) a setrvalá virologická odpověď (SVR) u pacientů s virologickou odpovědí v týdnu 12 po kombinované léčbě přípravkem PEGASYS a ribavirinem u pacientů, kteří neodpovídali na předchozí kombinovanou léčbu peginterferonem alfa-2b + ribavirinem

Studie MV17150			
	Pegasys 360/180 nebo 180 mikrogramů & Ribavirin 1 000/1 200 mg 72 nebo 48 týdnů (n = 942) Pacienti s VR (virologická odpověď) v týdnu 12 ^a (n = 876)	Pegasys 360/180 nebo 180 mikrogramů & Ribavirin 1 000/1 200 mg 72 týdnů (n = 473) SVR u pacientů s VR (virologická odpověď) v týdnu 12 ^b (n = 100)	Pegasys 360/180 nebo 180 mikrogramů & Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 týdnů (n = 469) SVR u pacientů s VR (virologická odpověď) v týdnu 12 ^b (n = 57)
Celkově	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Nízká virová nálož	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
Vysoká virová nálož	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
Genotyp 1 / 4	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Nízká virová nálož	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
Vysoká virová nálož	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
Genotyp 2 / 3	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Nízká virová nálož	(2/5)	—	(1/2)
Vysoká virová nálož	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Cirhóza - status			
Cirhóza	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Bez cirhózy	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
Nejlepší odpověď během předchozí léčby			
≥2log ₁₀ pokles HCV RNA	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
<2log ₁₀ pokles HCV RNA	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Chybějící nejlepší předchozí odpověď	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Vysoká virová nálož = > 800 000 IU/ml, nízká virová nálož = ≤ 800 000 IU/ml.

a Pacienti, kteří dosáhli virové suprese (neprokazatelná HCV RNA, < 50 IU/ml) v týdnu 12 byli považováni za pacienty, kteří dosáhli virologické odpovědi v týdnu 12. Pacienti s chybějícím výsledkem HCV RNA v týdnu 12 byli vyřazeni z analýzy.

b Pacienti, kteří dosáhli virové suprese v týdnu 12, ale chyběly výsledky HCV RNA na konci sledovaného období, byli považováni za pacienty bez dosažené odpovědi.

Ve studii HALT-C byli pacienti s CHC a pokročilou fibrózou nebo cirhózou, kteří nereagovali na předchozí monoterapii interferonem alfa, pegylovaným interferonem alfa nebo kombinovanou terapii s ribavirinem, léčeni přípravkem Pegasys v dávce 180 µg/týden a ribavirinem 1 000/1 200 mg denně. Pacienti, kteří dosáhli nedetekovatelných hladin HCV RNA po 20 týdnech léčby, zůstali na léčbě přípravkem Pegasys s ribavirinem v kombinované terapii po celkovou dobu 48 týdnů a poté byli sledováni dalších 24 týdnů po ukončení terapie. Pravděpodobnost setrvalé virologické odpovědi se různila v závislosti na předchozím léčebném režimu; viz tabulka 21.

Tabulka 21: Setrvalá virologická odpověď ve studii HALT-C u dříve léčených, ale nereagujících pacientů

Předchozí léčba	Pegasys 180 mikrogramů a ribavirin 1 000/1 200 mg 48 týdnů
Interferon	27 % (70/255)
Pegylovaný interferon	34 % (13/38)
Interferon a ribavirin	13 % (90/692)
Pegylovaný interferon a ribavirin	11 % (7/61)

Pacienti koinfikovaní HIV-HCV

Virologické odpovědi dosažené u HIV-HCV koinfikovaných pacientů léčených přípravkem Pegasys v monoterapii a léčených kombinací přípravku Pegasys a ribavirinu ve vztahu ke genotypu a virové náloži před léčbou jsou shrnuty níže v tabulce 22.

Tabulka 22: Setrvalá virologická odpověď na terapii kombinací přípravku Pegasys s ribavirinem v závislosti na genotypu a virové náloži před léčbou u pacientů koinfikovaných HIV-HCV

Studie NR15961			
	Interferon alfa-2a 3 MIU + Ribavirin 800 mg 48 týdnů	Pegasys 180 mikrogramů + Placebo 48 týdnů	Pegasys 180 mikrogramů + Ribavirin 800 mg 48 týdnů
Všichni pacienti	12 % (33/285)*	20 % (58/286)*	40 % (116/289)*
Genotyp 1 Malá virová nálož Velká virová nálož	7 % (12/171) 19 % (8/42) 3 % (4/129)	14 % (24/175) 38 % (17/45) 5 % (7/130)	29 % (51/176) 61 % (28/46) 18 % (23/130)
Genotyp 2-3 Malá virová nálož Velká virová nálož	20 % (18/89) 27 % (8/30) 17 % (10/59)	36 % (32/90) 38 % (9/24) 35 % (23/66)	62 % (59/95) 61 % (17/28) 63 % (42/67)

Malá virová nálož = ≤ 800 000 IU/ml; velká virová nálož = > 800 000 IU/ml

* Pegasys 180 mikrogramů & ribavirin 800 mg vs. Interferon alfa-2a 3 MIU & ribavirin 800 mg: poměr pravděpodobnosti (95 % CI) = 5,40 (3,42 až 8,54), p-hodnota (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszel test) = < 0,0001

* Pegasys 180 mikrogramů & ribavirin 800 mg vs. Pegasys 180 mikrogramů: poměr pravděpodobnosti (95% CI) = 2,89 (1,93 až 4,32), p-hodnota (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszel test) = < 0,0001

* Interferon alfa-2a 3 MIU & ribavirin 800 mg vs. Pegasys 180 mikrogramů: poměr pravděpodobnosti (95% CI) = 0,53 (0,33 až 0,85), p-hodnota (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszel test) = < 0,0084

Následná studie (NV18209) s koinfikovanými pacienty HCV genotyp 1 a HIV srovnávala léčbu, kdy byl podáván přípravek Pegasys 180 µg/týden, s ribavirinem 800 mg nebo 1 000 mg (<75 kg)/1 200 mg (≥75 kg) denně po dobu 48 týdnů. Studie neměla dostatečnou sílu k hodnocení účinnosti.

Bezpečnostní profily v obou skupinách s ribavirinem odpovídaly známému bezpečnostnímu profilu přípravku Pegasys v kombinované léčbě s ribavirinem a nenaznačily žádné významné odchylky, s výjimkou mírného zvýšení anémie v rameni s vysokou dávkou ribavirinu.

Pacienti s HCV s normálními hodnotami ALT

Ve studii NR16071 byli HCV pacienti s normálními hodnotami ALT randomizováni do skupiny léčené přípravkem Pegasys 180 mikrogramů týdně společně s ribavirinem 800 miligramů denně po dobu 24 nebo 48 týdnů s následujícím obdobím bez léčby v délce trvání 24 nebo 72 týdnů.

Udávaná délka doby setrvalé virologické odpovědi byla obdobná skupinám s odpovídající léčbou ve studii NV15942.

Chronická hepatitida B

Studie YV25718 byla prováděna u dříve neléčených pediatrických pacientů ve věku 3 až 17 let (51 % < 12 let) s HBeAg pozitivní CHB a ALT > ULN, ale < 10 x ULN ve dvou vzorcích krve odebraných v intervalu ≥ 14 dnů během 6 měsíců před první dávkou hodnoceného přípravku. Pacienti s cirhózou nebyli do této studie zařazeni. Celkem 151 pacientů bez pokročilé fibrózy bylo v poměru 2:1 randomizováno k přípravku Pegasys (skupina A, n=101) nebo do kontrolní skupiny bez léčby (skupina B, n=50). Pacienti s pokročilou fibrózou byli přiděleni k léčbě přípravkem Pegasys (skupina C, n=10). Pacienti ve skupinách A a C (n=111) byli léčeni přípravkem Pegasys jednou týdně po dobu 48 týdnů podle BSA kategorií, zatímco pacienti ve skupině B byli pozorováni po dobu 48 týdnů (hlavní pozorovací období). Pacienti ve skupině B měli po 48. týdnu hlavního pozorovacího období možnost přejít k léčbě přípravkem Pegasys. Všichni pacienti byli po dobu 24 týdnů po léčbě (skupiny A a C), nebo po hlavním sledovacím období (skupina B) sledováni. Po následné návštěvě ve 24. týdnu vstoupili pacienti ze skupin A, B a C do dlouhodobého následného období (trvajícího po dobu 5 let po ukončení léčby). Míry odpovědi ve skupinách A a B na konci 24týdenního sledování jsou uvedeny v tabulce 23. Účinné odpovědi ve skupině C na léčbu přípravkem Pegasys byla v souladu s tou, která byla pozorována ve skupině A. U pediatrických pacientů nebyla stanovena účinnost u HBV genotypů jiných, než jsou genotypy A-D.

Tabulka 23: Sérologické, virologické a biochemické odpovědi u pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou B

	Skupina A (léčba přípravkem Pegasys) (n=101)	Skupina B** Bez léčby (n=50)	Poměr pravděpodobnosti (95% CI)	Hodnota p
HBeAg sérokonverze	25,7 %	6,0 %	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 ¹
HBV DNA < 20 000 IU/ml*	33,7 %	4,0 %	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 ²
HBV DNA < 2 000 IU/ml	28,7 %	2,0 %	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 ²
ALT normalizace	51,5 %	12,0 %	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 ²
HBsAg sérokonverze	7,9 %	0,0 %	-	0,0528 ²
Vymizení HBsAg	8,9 %	0,0 %	-	0,0300 ²

* Podobné cílovému bodu HBV DNA < 10⁵ kopií/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (IU/ml) = HBV-DNA (kopii/ml) / 5,26)

** Pacienti převedení na léčbu přípravkem Pegasys po hlavním pozorovacím období a před sledováním ve 24. týdnu byli počítáni jako non-respondéři.

¹ Cochran-Mantel-Haenszelův test, stratifikovaný podle genotypu (A vs. non-A) a výchozí hodnoty ALT (< 5 × ULN a ≥ 5 × ULN)

² Fischerův exaktní test

Míra odpovědi sérokonverze HBeAg byla nižší u pacientů s genotypem HBV D a u pacientů s nulovou či minimální elevací výchozí hladiny ALT (viz tabulka 24).

Tabulka 24: Míry sérokonverze HBeAg (%) podle genotypu HBV a výchozích hladin ALT

	Skupina A (léčba přípravkem Pegasys) (n=101)	Skupina B** Bez léčby (n=50)	Poměr pravděpodobnosti (95% CI)
Genotyp HBV A	3/9 (33,3 %)	1/3 (33,3 %)	1,0 (0,04; 78,4)
B	7/21 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	-
C	13/34 (38,2 %)	1/23 (4,3 %)	13,62 (1,7; 604,5)
D*	3/31 (9,7 %)	1/18 (5,6 %)	1,8 (0,1; 101,2)
Ostatní	0/6 (0,0 %)	0/0	-
ALT < 1 x ULN	0/7 (0,0 %)	0/5 (0,0 %)	-
>= 1 x ULN - < 1,5 x ULN	2/22 (9,1 %)	0/8 (0,0%)	-
>= 1,5 x ULN - < 2 x ULN	7/19 (36,8 %)	0/11 (0,0 %)	-
>= 2 x ULN - < 5 x ULN	15/43 (34,9 %)	1/17 (5,9 %)	8,6 (1,1; 383,0)
>= 5 x ULN - < 10 x ULN	2/8 (25,0 %)	2/9 (22,2 %)	1,2 (0,06; 20,7)
>= 10 x ULN	0/2 (0,0 %)	0/0	-

* Podskupina pacientů s genotypem D měla vyšší zastoupení s výchozí hladinou ALT < 1,5 x ULN (13/31) ve srovnání se skupinami s ostatními genotypy (16/70).

** Pacienti převedeni na léčbu přípravkem Pegasys po hlavním pozorovacím období a před sledováním ve 24. týdnu byli počítáni jako non-respondéři.

Analýzy založené na omezených údajích ukazují, že u pediatrických pacientů s vyšším poklesem HBV-DNA v 12. týdnu léčby bylo více pravděpodobné dosažení sérokonverze HBeAg po 24 týdnech sledování (tabulka 25).

Tabulka 25: Míry sérokonverze HBeAg (%) u pediatrických pacientů na základě poklesu výchozích hodnot HBV-DNA až po hodnoty ve 12. týdnu léčby přípravkem Pegasys

	Míry sérokonverze HBeAg	Podle poklesu od výchozích hodnot HBV-DNA až po hodnoty ve 12. týdnu (IU/ml)		
		pokles <1 log ₁₀	pokles 1 - <2 log ₁₀	pokles ≥2 log ₁₀
Všechny genotypy (n=101)				
Respondéři	26/101 (25,7 %)	6/44 (13,6 %)	5/24 (20,8 %)	15/30 (50,0 %)
Genotyp A (n=9)				
Respondéři	3/9 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	2/2 (100,0 %)	1/1 (100,0 %)
Genotyp B (n=21)				
Respondéři	7/21 (33,3 %)	1/6 (16,7 %)	1/5 (20,0 %)	5/10 (50,0 %)
Genotyp C (n=34)				
Respondéři	13/34 (38,2 %)	3/10 (30,0 %)	2/12 (16,7 %)	8/12 (66,7 %)
Genotyp D (n=31)				
Respondéři	3/31 (9,7 %)	2/20 (10,0 %)	0/5 (0,0 %)	1/5 (20,0 %)

Chronická hepatitida C

Do řešitelem sponzorované studie CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study – Mezinárodní pediatrická studie s chronickou hepatitidou C) bylo zařazeno 65 dětí a dospívajících (6-18 let) s chronickou HCV infekcí, kteří byli léčeni přípravkem Pegasys v dávce 100 µg/m² subkutánně jednou týdně a ribavirinem v dávce 15 mg/kg/den po dobu 24 týdnů (genotypy 2 a 3), nebo 48 týdnů (všechny ostatní genotypy). Předběžné a omezené údaje týkající se bezpečnosti neukázaly žádné neobvyklé odchýlení od známého bezpečnostního profilu této léčebné kombinace u dospělých s chronickou HCV infekcí, především ale, což je důležité, nebyl zaznamenán možný vliv na růst. Výsledky ohledně účinnosti byly podobné výsledkům zaznamenaným u dospělých.

Ve studii NV17424 (PEDS-C) byli dříve neléčení pediatričtí pacienti ve věku 5 až 17 let (55 % <12 let věku) s kompenzovanou CHC a detekovatelným HCV RNA léčeni přípravkem Pegasys v dávce 180 µg x BSA/1,73 m² jednou týdně po dobu 48 týdnů podávaným společně s ribavirinem nebo bez ribavirinu v dávce 15 mg/kg/den. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 24 týdnů po léčbě. Celkem 55 pacientů dostalo úvodní kombinovanou léčbu přípravkem Pegasys a ribavirin a 51 % z nich byly dívky a 82 % běloši a 82 % pacientů bylo infikováno virem HCV genotypu 1. Výsledky této studie hodnotící účinnost u těchto pacientů jsou shrnuty v tabulce 26.

Tabulka 26: Setrvalá virologická odpověď ve studii NV17424

	Pegasys 180 µg x BSA/1,73 m² + Ribavirin 15 mg/kg (n=55)*
Všechny genotypy HCV**	29 (53 %)
HCV genotyp 1	21/45 (47 %)
HCV genotyp 2 a 3	8/10 (80 %)

*Výsledky naznačují nedetekovatelnou HCV-RNA definovanou jako HCV-RNA méně než 50 IU/ml ve 24. týdnu po léčbě za použití testu AMPLICOR HCV verze 2.

**Schéma trvání léčby bylo 48 týdnů bez ohledu na genotyp.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jednorázovém podání subkutánní injekce 180 mikrogramů přípravku Pegasys zdravým dobrovolníkům byly sérové koncentrace peginterferonu alfa-2a měřitelné za 3 až 6 hodin. Přibližně 80 % maxima sérových koncentrací bylo dosaženo v průběhu 24 hodin. Absorpce přípravku Pegasys se stávala setrvalou s maximálními sérovými koncentracemi během 72 až 96 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost přípravku Pegasys byla obdobně jako u interferonu alfa-2a 84 %.

Distribuce

Peginterferon alfa-2a se shromažďoval přednostně v krevním řečišti a extracelulární tekutině, čemuž odpovídá distribuční objem v rovnovážném stavu (V_d), který je u lidí po intravenózní aplikaci 6 až 14 l. Výsledky studií hmotnostní bilance, tkáňové distribuce a celotělové autoradioluminografie, které byly provedené na potkanech, prokazují, že kromě vysoké koncentrace v krvi byl peginterferon alfa-2a distribuován do jater, ledvin a kostní dřeně.

Biotransformace

Metabolismus přípravku Pegasys nebyl kompletně prostudován, ale studie na potkanech ukázaly, že hlavním vylučovacím orgánem radioaktivně označeného materiálu jsou ledviny.

Eliminace

U lidí byla systémová clearance peginterferonu alfa-2a asi 100x nižší než u nativního interferonu alfa-2a. Po intravenózním podání u zdravých dobrovolníků byl terminální poločas peginterferonu alfa-2a průměrně 60 až 80 hodin v porovnání se 3-4 hodinami u standardního interferonu. Terminální poločas po subkutánní aplikaci u pacientů byl delší, s průměrnou hodnotou 160 hodin (84 až 353 hodin). Terminální poločas nemusí odrážet pouze eliminační fázi látky, ale také setrvalou absorpci přípravku Pegasys.

Linearita/nelinearita

Proporčně k dávce přípravku Pegasys byla při dávkování jednou týdně pozorována stoupající expozice u zdravých dobrovolníků i u pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C.

U pacientů s CHB nebo CHC byly sérové koncentrace peginterferonu alfa-2a po 6-8 týdnech podávání 1x týdně 2 – 3x vyšší než po jednorázovém podání. Po 8 týdnech podávání 1x týdně již nebyla pozorována další kumulace. Poměr maximální a minimální hladiny po 48 týdnech léčby, se pohyboval v rozmezí 1,5 až 2. Sérové koncentrace peginterferonu alfa-2a byly setrvalé po celý týden (168 hodin).

Pacienti s renálním postižením

Klinická studie vyhodnotila 50 CHC pacientů s buď středně těžkou (clearance kreatininu 30 až 50 ml/min) nebo těžkou (clearance kreatininu menší než 30 ml/min) poruchou funkce ledvin, anebo s konečným stádiem onemocnění ledvin vyžadujícím opakovaně hemodialýzu. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin, kterým byl podáván přípravek Pegasys 180 mikrogramů jednou týdně, vykazovali obdobné plazmatické expozice peginterferonu alfa-2a jako pacienti s normální funkcí ledvin. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin, kterým byl podáván přípravek Pegasys 180 mikrogramů jednou týdně, vykazovali o 60 % vyšší expozice peginterferonu alfa-2a než pacienti s normální funkcí ledvin, proto je u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin doporučena snížená dávka přípravku Pegasys 135 mikrogramů jednou týdně. U 13 pacientů s konečným stádiem onemocnění ledvin vyžadujícím opakovaně hemodialýzu, mělo podání přípravku Pegasys 135 mikrogramů jednou týdně za následek o 34 % nižší expozici peginterferonu alfa-2a než u pacientů s normální funkcí ledvin. Nicméně několik nezávislých studií prokázalo, že dávka 135 mikrogramů je bezpečná, účinná a dobře tolerovaná u pacientů s konečným stádiem onemocnění ledvin (viz bod 4.2).

Pohlaví

Farmakokinetika přípravku Pegasys po jednorázových subkutánních injekcích byla u zdravých mužů a žen srovnatelná.

Pediatrická populace

Farmakokinetika přípravku Pegasys byla charakterizována u pediatrických pacientů s CHB (YV25718) i u pediatrických pacientů s CHC (NR16141) za pomoci populační farmakokinetiky. Zdánlivá clearance a zdánlivý distribuční objem přípravku Pegasys byly v obou studiích lineárně závislé na velikosti těla, tj. na BSA (NR16141) nebo tělesné hmotnosti (YV25718).

Celkem 31 pediatrických pacientů ze studie YV25718 ve věku 3 až 17 let s CHB se účastnilo dílčí farmakokinetické studie a užívalo přípravek Pegasys v režimu dávkování podle kategorie BSA. Podle modelu populační farmakokinetiky byla průměrná expozice (AUC) v průběhu dávkovacího intervalu v každé BSA kategorii srovnatelná s tou, která byla pozorována u dospělých, kteří dostávali fixní dávku 180 µg.

Ve studii NR16141 dostávalo 14 dětí ve věku 2 až 8 let s chronickou hepatitidou C přípravek Pegasys v monoterapii v dávce: 180 µg x BSA dítěte/1,73 m². Farmakokinetický model odvozený z této studie ukazuje lineární vliv BSA na zdánlivou clearance léku u studovaných věkových rozmezí. Tudíž čím nižší BSA dítěte, tím nižší clearance léku a vyšší výsledná expozice. Průměrná expozice (AUC)

během dávkovacího intervalu se předpokládá o 25 až 70 % vyšší než AUC pozorovaná u dospělých pacientů dostávajících fixní dávku 180 µg.

Farmakokinetika přípravku Pegasys nebyla u pediatrických pacientů s onemocněním *polycythaemia vera* a s esenciální trombocytemií popsána.

Starší pacienti

U lidí starších 62 let byla absorpce přípravku Pegasys po jednorázové subkutánní aplikaci 180 mikrogramů v porovnání s mladými zdravými dobrovolníky opožděná, ale stále setrvalá ($t_{\max}$ 115 hodin u starších vs. 82 hodin u mladších). Hodnota AUC byla mírně zvýšena (1 663 vs. 1 295 ng·h/ml), ale vrcholová koncentrace (9,1 vs. 10,3 ng/ml) byla u lidí starších 62 let podobná. S ohledem na výsledky expozice účinkům léku, farmakodynamickou odpověď a tolerabilitu není u geriatrických pacientů nutné dávku přípravku Pegasys snižovat (viz bod 4.2).

Jaterní poruchy

Farmakokinetika přípravku Pegasys byla u pacientů s hepatitidou B nebo C podobná jako u zdravých dobrovolníků. Srovnatelné expozice a farmakokinetické profily byly pozorovány u pacientů s cirhózou (Child-Pugh stupeň A) i bez ní.

Místo podání

Pro podkožní aplikaci přípravku Pegasys je doporučována oblast břicha a stehen, protože při aplikaci v těchto místech byla absorpce přípravku podle hodnot AUC vyšší asi o 20 – 30 %. Ve studiích byla expozice přípravku Pegasys při aplikaci do ramene při porovnání s podáním do podkoží břicha a stehna snížena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Počet neklinických studií věnujících se toxicitě přípravku Pegasys je omezen z důvodu druhové specifity interferonů. Studie akutní a chronické toxicity byly prováděny na opicích rodu cynomolgus a nálezy pozorované po podávání peginterferonu byly podobné jako u interferonu alfa-2a.

S přípravkem Pegasys nebyly prováděny studie reprodukční toxicity. Podobně jako u jiných alfa interferonů bylo po podání peginterferonu alfa-2a opičím samičkám pozorováno prodloužení menstruačního cyklu. U opic rodu makak rhesus vedla léčba interferonem alfa-2a ke statisticky významnému zvýšení počtu samovolných potratů. Ačkoli teratogenní vliv na novorozená mláďata porozená v termínu nebyl pozorován, u lidí nelze vyloučit výskyt nežádoucích účinků.

Přípravek Pegasys + ribavirin

Užití přípravku Pegasys společně s ribavirinem u opic nevedlo ke vzniku nových příznaků, které by nebyly dříve pozorovány při podávání jednotlivých látek samostatně. Hlavní změnou provázející léčbu byla reverzibilní mírná až středně těžká anémie, jejíž míra byla vyšší, než při podávání jednotlivých přípravků samostatně.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Polysorbát 80
Benzylalkohol
Trihydrát natrium-acetátu
Ledová kyselina octová
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Pegasys 90 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
3 roky

Pegasys 135 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
4 roky

Pegasys 180 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,5 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I se silikonovou vrstvou na vnitřní straně) s pístem a čepičkou (butylová pryž s fluoropolymerovou vrstvou na vnitřní straně), 1 injekční jehla.

Pegasys 90 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční stříkačka je označena stupnicí odpovídající dávkám 90 mikrogramů, 65 mikrogramů, 45 mikrogramů, 30 mikrogramů, 20 mikrogramů a 10 mikrogramů. Velikost balení: 1 předplněná injekční stříkačka.

Pegasys 135 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční stříkačka je označena stupnicí odpovídající dávkám 135 mikrogramů, 90 mikrogramů a 45 mikrogramů. Velikost balení: 1, 4 nebo vícenásobné balení obsahující 12 (2 balení po 6) předplněných injekčních stříkaček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Pegasys 180 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční stříkačka je označena stupnicí odpovídající dávkám 180 mikrogramů, 135 mikrogramů a 90 mikrogramů. Velikost balení: 1, 4 nebo vícenásobné balení obsahující 12 (2 balení po 6) předplněných injekčních stříkaček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Injekční roztok je pouze pro jedno použití. Před podáním se doporučuje provést vizuální kontrolu roztoku (přítomnost viditelných částic, změna barvy).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Pegasys 90 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
EU/1/02/221/017

Pegasys 135 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
EU/1/02/221/005
EU/1/02/221/006
EU/1/02/221/009

Pegasys 180 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
EU/1/02/221/007
EU/1/02/221/008
EU/1/02/221/010

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. června 2002
Datum posledního prodloužení registrace: 21. června 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

**A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Německo

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Rakousko

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakousko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

**D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ
LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA – 1 x 180 µg INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Pegasys 180 mikrogramů injekční roztok
peginterferonum alfa-2a

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 180 mikrogramů peginterferonum alfa-2a v 1 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky jsou chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol (další údaje naleznete v příbalové informaci), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová a voda pro injekce.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok
1 injekční lahvička
180 mikrogramů/1 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce
Chraňte před mrazem
Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/02/221/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

pegasys 180 mcg injekční lahvička

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA – 4 x 180 µg INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Pegasys 180 mikrogramů injekční roztok
peginterferonum alfa-2a

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 180 mikrogramů peginterferonum alfa-2a v 1 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky jsou chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol (další údaje naleznete v příbalové informaci), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová a voda pro injekce.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok
4 injekční lahvičky
180 mikrogramů/1 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce
Chraňte před mrazem
Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/02/221/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

pegasys 180 mcg injekční lahvička

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA 180 µg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Pegasys 180 µg injekce
peginterferonum alfa-2a
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

180 µg/1 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA – 1 x 90 µg PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Pegasys 90 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
peginterferonum alfa-2a

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna stříkačka obsahuje 90 mikrogramů peginterferonum alfa-2a v 0,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky jsou chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol (další údaje naleznete v příbalové informaci), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová a voda pro injekce.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka + 1 injekční jehla
90 mikrogramů/0,5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabíčce, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/02/221/017

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

pegasys 90 mcg předplněná injekční stříkačka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**90 µg PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Pegasys 90 µg injekce
peginterferonum alfa-2a
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

90 µg/0,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA – 1 x 135 µg PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Pegasys 135 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
peginterferonum alfa-2a

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna stříkačka obsahuje 135 mikrogramů peginterferonum alfa-2a v 0,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky jsou chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol (další údaje naleznete v příbalové informaci), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová a voda pro injekce.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka + 1 injekční jehla
135 mikrogramů/0,5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabíčce, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/02/221/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

pegasys 135 mcg předplněná injekční stříkačka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA – 4 x 135 µg PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Pegasys 135 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
peginterferonum alfa-2a

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna stříkačka obsahuje 135 mikrogramů peginterferonum alfa-2a v 0,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky jsou chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol (další údaje naleznete v příbalové informaci), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová a voda pro injekce.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok
4 předplněné injekční stříkačky + 4 injekční jehly
135 mikrogramů/0,5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce
Chraňte před mrazem
Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/02/221/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

pegasys 135 mcg předplněná injekční stříkačka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – 6 x 135 µg PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY (BEZ BLUE BOXU)
Vícenásobné balení

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pegasys 135 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
peginterferonum alfa-2a

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna stříkačka obsahuje 135 mikrogramů peginterferonum alfa-2a v 0,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky jsou chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol (další údaje naleznete v příbalové informaci), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová a voda pro injekce.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok

6 předplněných injekčních stříkaček + 6 injekčních jehel

135 mikrogramů/0,5 ml

Součást vícenásobného balení, nemůže být prodávána odděleně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/02/221/009

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

pegasys 135 mcg předplněná injekční stříkačka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KRABÍČKA – 12 x 135 µg PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY (S BLUE BOXEM) –
Vícenásobné balení**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pegasys 135 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
peginterferonum alfa-2a

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna stříkačka obsahuje 135 mikrogramů peginterferonum alfa-2a v 0,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky jsou chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol (další údaje naleznete v příbalové informaci), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová a voda pro injekce.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok

Vícenásobné balení: 12 (2 balení po 6) předplněných injekčních stříkaček + 12 injekčních jehel
135 mikrogramů/0,5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabíčce, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/02/221/009

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

pegasys 135 mcg předplněná injekční stříkačka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**135 µg PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Pegasys 135 µg injekce
peginterferonum alfa-2a
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

135 µg/0,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA – 1 x 180 µg PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Pegasys 180 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
peginterferonum alfa-2a

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna stříkačka obsahuje 180 mikrogramů peginterferonum alfa-2a v 0,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky jsou chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol (další údaje naleznete v příbalové informaci), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová a voda pro injekce.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka + 1 injekční jehla
180 mikrogramů/0,5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabíčce, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/02/221/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

pegasys 180 mcg předplněná injekční stříkačka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA – 4 x 180 µg PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Pegasys 180 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
peginterferonum alfa-2a

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna stříkačka obsahuje 180 mikrogramů peginterferonum alfa-2a v 0,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky jsou chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol (další údaje naleznete v příbalové informaci), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová a voda pro injekce.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok
4 předplněné injekční stříkačky + 4 injekční jehly
180 mikrogramů/0,5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce
Chraňte před mrazem
Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/02/221/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

pegasys 180 mcg předplněná injekční stříkačka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – 6 x 180 µg PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY (BEZ BLUE BOXU)
Vícenásobné balení

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pegasys 180 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
peginterferonum alfa-2a

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna stříkačka obsahuje 180 mikrogramů peginterferonum alfa-2a v 0,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky jsou chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol (další údaje naleznete v příbalové informaci), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová a voda pro injekce.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok

6 předplněných injekčních stříkaček + 6 injekčních jehel

180 mikrogramů/0,5 ml

Součást vícenásobného balení, nemůže být prodávána odděleně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/02/221/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

pegasys 180 mcg předplněná injekční stříkačka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KRABÍČKA – 12 x 180 µg PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY (S BLUE BOXEM) –
Vícenásobné balení**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pegasys 180 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
peginterferonum alfa-2a

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna stříkačka obsahuje 180 mikrogramů peginterferonum alfa-2a v 0,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky jsou chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol (další údaje naleznete v příbalové informaci), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová a voda pro injekce.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok

Vícenásobné balení: 12 (2 balení po 6) předplněných injekčních stříkaček + 12 injekčních jehel
180 mikrogramů/0,5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabíčce, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/02/221/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

pegasys 180 mcg předplněná injekční stříkačka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**180 µg PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Pegasys 180 µg injekce
peginterferonum alfa-2a
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

180 µg/0,5 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Pegasys 180 mikrogramů injekční roztok peginterferonum alfa-2a

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Pegasys a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pegasys používat
3. Jak se přípravek Pegasys používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Pegasys uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Pegasys a k čemu se používá

Přípravek Pegasys obsahuje léčivou látku peginterferon alfa-2a, což je dlouhodobě účinný interferon. Interferon je bílkovina, která modifikuje odpověď lidského imunitního systému v boji s infekcemi a se závažnými onemocněními. Přípravek Pegasys se používá k léčbě chronické hepatitidy B nebo chronické hepatitidy C u dospělých. Používá se rovněž k léčbě chronické hepatitidy B u dětí a dospívajících ve věku 3 let a starších a chronické hepatitidy C u dříve neléčených dětí a dospívajících ve věku 5 let a starších. Chronická hepatitida B i C jsou virová onemocnění jater.

Chronická hepatitida B: Pegasys je obvykle podáván samostatně.

Chronická hepatitida C: Pegasys se používá v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě chronické hepatitidy C (CHC).

Věnujte také pozornost příbalové informaci ostatních léčivých přípravků, které jsou použity v kombinaci s přípravkem Pegasys.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pegasys používat

Nepoužívejte přípravek Pegasys

- jestliže jste alergický(á) na peginterferon alfa-2a, nebo na jakýkoli interferon, nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud jste někdy prodělal(a) srdeční záchvat nebo jste byl(a) hospitalizován(a) z důvodu závažných bolestí na hrudi v posledních šesti měsících.
- pokud trpíte takzvanou autoimunitní hepatitidou (autoimunitní zánět jater).
- pokud trpíte pokročilou jaterní chorobou a Vaše játra nefungují správně (například pokud Vaše kůže zežloutla).
- pokud je pacientem dítě do tří let věku.
- jestliže je pacientem dítě, které někdy mělo závažné psychiatrické onemocnění, jako je závažná deprese nebo myšlenky na sebevraždu.
- pokud jste infikován(a) virem hepatitidy C a současně také virem lidské imunodeficiency a Vaše játra nefungují správně (například pokud Vaše kůže zežloutla).

- pokud jste léčen(a) telbivudinem, lékem proti infekci hepatitidy B (viz „Další léčivé přípravky a přípravky Pegasys“).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Pegasys se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou

- pokud jste prodělal(a) závažné nervové či duševní onemocnění.
- pokud jste někdy trpěl(a) depresivní poruchou nebo depresivními příznaky (například pocity smutku, sklíčenosti a podobně).
- pokud jste dospělý(á), který(á) má nebo dříve jste měl(a) závislost na návykovou látku (např. alkohol nebo léky).
- v případě, že trpíte lupénkou (psoriázou), může se její průběh během léčby přípravkem Pegasys zhoršit.
- pokud trpíte jiným jaterním onemocněním, než je hepatitida B nebo C.
- pokud máte cukrovku, nebo se léčíte pro vysoký krevní tlak, lékař Vám doporučí oční vyšetření.
- pokud Vám bylo již dříve lékařem sděleno, že máte Vogt-Koyanagi-Haradův (VKH) syndrom.
- pokud máte poruchu funkce štítné žlázy, která není dostatečně léčená.
- pokud jste někdy v životě měl(a) anémii (chudokrevnost).
- pokud jste někdy podstoupil(a) transplantaci orgánu (jater nebo ledviny) nebo pokud je u Vás plánována v blízké budoucnosti.
- pokud jste současně infikován(a) i virem získané imunodeficiency (HIV) a užíváte speciální léky proti tomuto viru.
- pokud jste ukončil(a) předchozí léčbu hepatitidy C kvůli anémii nebo nízkému počtu krevních buněk.

V případě, že u Vás byla zahájena léčba přípravkem Pegasys, informujte svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka:

- pokud u Vás dojde k rozvoji příznaků spojených s depresí (např. pocity smutku, sklíčenosti apod.) (viz bod 4).
- pokud zaznamenáte zhoršení zraku.
- pokud máte příznaky nachlazení nebo jiného onemocnění dýchacího systému (jako je kašel, horečka, potíže s dechem).
- pokud máte dojem, že se u Vás rozvíjí závažnější infekční onemocnění (jako je např. zápal plic), neboť při používání přípravku Pegasys můžete být dočasně náchylnější k infekcím.
- pokud zvýšeně krvácíte nebo se Vám neobvykle tvoří modřiny, neprodleně navštivte svého ošetřujícího lékaře.
- pokud se u Vás při používání tohoto přípravku rozvinou příznaky závažné alergické reakce (jako například zhoršení dýchání, sípání, vyrážky), neprodleně vyhledejte lékařskou pomoc.
- pokud se u Vás rozvinou příznaky Vogt-Koyanagi-Haradova (VKH) syndromu; což zahrnuje kombinaci pocitu ztuhlosti krku, bolesti hlavy, ztrátu barvy kůže nebo vlasů, poruchy zraku (jako je rozmazané vidění) a/nebo poruchy sluchu (jako je zvonění v uších).

Během léčby Vám Váš lékař bude pravidelně odebírat krev, aby zkontroloval změny bílých krvinek (buňky, které bojují proti infekci), červených krvinek (buňky, které přenášejí kyslík), krevních destiček (buňky nutné ke srážení krve), funkce jater, glukózy (sledování hladiny krevního cukru) nebo změny jiných laboratorních hodnot.

U pacientů léčených přípravkem Pegasys v kombinaci s ribavirinem byla hlášena onemocnění zubů a dásní, která mohou vést až ke ztrátě zubů. Při dlouhodobé léčbě přípravkem Pegasys v kombinaci s ribavirinem může vznikat sucho v ústech, které může mít poškozující vliv na zuby a sliznici v ústech. Měl(a) byste si proto pečlivě dvakrát denně čistit zuby a pravidelně chodit na prohlídky k zubnímu lékaři. U některých pacientů může docházet ke zvracení. Pokud máte tuto reakci, vypláchněte si po zvracení důkladně ústa.

Děti a dospívající

Užívání přípravku Pegasys je omezeno na děti a dospívající s chronickou hepatitidou C ve věku 5 let a starších nebo děti a dospívající s chronickou hepatitidou B ve věku 3 let a starších. Přípravek Pegasys nesmí být podáván dětem mladším než 3 roky, protože obsahuje benzylalkohol a může u těchto dětí způsobovat toxické a alergické reakce.

- Pokud Vaše dítě má, nebo někdy mělo psychiatrickou poruchu, sdělte to svému lékaři, který bude Vaše dítě sledovat s ohledem na možné známky a příznaky deprese (viz bod 4).
- Při používání přípravku Pegasys může dojít ke zpomalení růstu a vývoje Vašeho dítěte (viz bod 4).

Další léčivé přípravky a přípravek Pegasys

Nepoužívejte přípravek Pegasys, pokud užíváte telbivudin (viz „Nepoužívejte přípravek Pegasys“), protože kombinace těchto léků zvyšuje riziko rozvoje periferní neuropatie (necitlivost, brnění a/nebo pocit pálení v rukou a/nebo nohou). Proto je kombinace přípravku Pegasys s telbivudinem kontraindikována. Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud jste léčen(a) telbivudinem.

V případě, že užíváte léky na astma, informujte o tom svého lékaře, protože bude muset pravděpodobně změnit jejich dávkování.

Pacienti HIV pozitivní: Pokud užíváte jakoukoli léčbu infekce HIV, informujte o tom svého ošetřujícího lékaře. Mezi nežádoucí účinky vysokodávkované antiretrovirové terapie (Highly Active Anti-Retroviral Therapy – HAART) a léčby infekce HIV patří laktátová acidóza a zhoršení funkce jater. Pokud užíváte HAART, zvyšuje podávání kombinace přípravku Pegasys s ribavirinem riziko výskytu laktátové acidózy a selhání jater. Váš ošetřující lékař bude sledovat, zda se u Vás neobjeví příznaky nebo symptomy těchto nežádoucích účinků. U pacientů užívajících zidovudin v kombinaci s ribavirinem a interferony alfa je zvýšené riziko rozvoje anémie. U pacientů léčených azathioprinem v kombinaci s ribavirinem a peginterferonem je zvýšené riziko rozvoje závažných onemocnění krve. Věnujte, prosím, pozornost příbalové informaci u přípravku ribavirin.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud je přípravek Pegasys používán v kombinaci s ribavirinem, musí jak pacienti, tak pacientky učinit určitá opatření, pokud jde o jejich sexuální aktivity, v případě, že existuje jakákoliv možnost otěhotnění, neboť ribavirin by mohl velmi poškodit nenarozené dítě:

- jste-li **žena** v plodném věku používající Pegasys v kombinaci s ribavirinem, musíte mít negativní těhotenský test před zahájením léčby, každý měsíc po celou dobu léčby a po dobu 4 měsíců po ukončení léčby. Musíte používat účinnou antikoncepci po celou dobu léčby a další 4 měsíce po jejím ukončení. Prosím, konzultujte toto se svým lékařem.
- jste-li **muž** používající Pegasys v kombinaci s ribavirinem, nesmíte mít sexuální styk s těhotnou ženou bez použití kondomu. Použití kondomu sníží možnost, aby ribavirin zůstal v těle ženy. Pokud Vaše partnerka není nyní těhotná, ale je ve věku, kdy by mohla otěhotnět, musí být u ní proveden těhotenský test každý měsíc po dobu Vaší léčby a po dobu dalších 7 měsíců po jejím ukončení. Vy nebo Vaše partnerka musíte používat účinnou antikoncepci po celou dobu léčby a dalších 7 měsíců po jejím ukončení. Prosím, konzultujte toto se svým lékařem.

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék. Není známo, zda tento lék může být přítomen v mateřském mléce. Z tohoto důvodu nekojte své dítě, pokud používáte přípravek Pegasys. V případě kombinované léčby s ribavirinem se seznamte s texty příbalových informací pro přípravky obsahující ribavirin.

Věnujte také pozornost příbalové informaci ostatních léčivých přípravků, které jsou použity v kombinaci s přípravkem Pegasys.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se při používání přípravku Pegasys cítíte ospalý(á), unavený(á) či zmatený(á), nesmíte řídit dopravní prostředky ani obsluhovat stroje.

Přípravek Pegasys obsahuje benzylalkohol, polysorbát 80 a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 10 mg benzylalkoholu v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 10 mg/ml.

Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Benzylalkohol je u malých dětí spojen s rizikem závažných nežádoucích účinků, jako jsou problémy s dýcháním (tzv. „gasping syndrom“). Přípravek Pegasys se nesmí podávat předčasně narozeným dětem, novorozencům nebo dětem do tří let.

Požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka, pokud jste těhotná nebo kojíte nebo pokud máte onemocnění ledvin nebo jater. To je proto, že po podání většího množství benzylalkoholu může dojít k jeho nahromadění v těle, což může vyvolat nežádoucí účinky (tzv. „metabolická acidóza“).

Tento léčivý přípravek obsahuje v jedné injekční lahvičce 0,05 mg polysorbátu 80, což odpovídá koncentraci 0,05 mg/ml. Polysorbát může způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo Vaše dítě máte jakékoli známé alergie.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Pegasys používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování přípravku Pegasys

Přesnou dávku přípravku Pegasys, způsob a intervaly pro jeho podávání určí Váš ošetřující lékař. V případě potřeby může být tato dávka v průběhu léčby změněna. Nepřekračujte lékařem předepsanou dávku.

Přípravek Pegasys se podává samostatně jen v případě, že z nějakých důvodů nemůžete užívat i ribavirin.

Přípravek Pegasys (používaný samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem) se obvykle podává v dávce 180 mikrogramů jednou týdně.

Délka podávání kombinace se pohybuje od 4 do 18 měsíců podle typu viru, kterým jste infikován(a), podle Vaší odpovědi na léčbu a podle toho, zda jste již byl(a) dříve léčený(á).

Dodržujte, prosím, lékařem stanovenou dobu léčby.

Injekce přípravku Pegasys se obvykle aplikuje před spaním.

Používání u dětí a dospívajících

Váš lékař stanovil přesnou dávku přípravku Pegasys pro Vaše dítě a řekne Vám, jak často ji bude používat. Obvyklá dávka přípravku Pegasys je založená na tělesné hmotnosti a výšce Vašeho dítěte. Pokud to bude nutné, lze dávku během léčby změnit. U dětí a dospívajících se doporučuje používat předplněné injekční stříkačky přípravku Pegasys, protože umožňují úpravu dávky. Nepřekračujte doporučenou dávku.

Délka kombinované léčby u dětí s chronickou hepatitidou C se pohybuje od 6 do 12 měsíců v závislosti na typu viru, kterým je dítě infikované a jeho odpovědi na léčbu. U chronické hepatitidy B je délka léčby přípravkem Pegasys 48 týdnů. Kontrolujte léčbu s lékařem a dodržujte doporučenou délku léčby. Přípravek Pegasys injekce se obvykle používá večer před spaním.

Přípravek Pegasys je určen pro subkutánní aplikaci (aplikaci pod kůži). To znamená, že se používá krátká injekční jehla, která zasáhne jen do tukové tkáně těsně pod kůži – v oblasti břicha nebo stehna. Pokud si tyto injekce budete aplikovat sami, budete poučeni o tom, jakým způsobem postupovat. Podrobné pokyny jsou také k dispozici na konci této příbalové informace (viz “Jak podávat přípravek Pegasys”).

Používejte přípravek Pegasys přesně tak, jak Vám předepsal Váš ošetřující lékař, po celou lékařem stanovenou dobu.

Pokud máte dojem, že účinek léku Pegasys je příliš silný nebo příliš slabý, poraďte se o tom se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kombinovaná léčba s ribavirinem u chronické hepatitidy C

V případě, že máte používat kombinaci přípravku Pegasys s ribavirinem, dodržujte, prosím, lékařem stanovené dávkování obou léků.

Kombinovaná léčba s dalšími léčivými přípravky u chronické hepatitidy C

V případě kombinované léčby s přípravkem Pegasys, dodržujte, prosím, lékařem stanovené dávkování a věnujte také pozornost příbalové informaci ostatních léčivých přípravků, které jsou použity v kombinaci s přípravkem Pegasys.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Pegasys, než jste měl(a)

Kontaktujte Vašeho lékaře nebo lékárníka, jak nejdříve to bude možné.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Pegasys

Pokud jste si uvědomil(a), že jste injekci zapomněl(a) aplikovat před jedním či dvěma dny (v lékařem předepsaném čase), aplikujte si dávku přípravku co nejdříve. Příští injekci si aplikujte v původně plánovaném termínu.

Pokud jste si vzpomněl(a) na svou injekci až 3 až 5 dní po předepsaném termínu, aplikujte si přípravek ihned, ale další injekce aplikujte ve zkrácených pětidenních intervalech tak dlouho, dokud se nedostanete zpět na původně určený den v týdnu.

Jako příklad: Injekci přípravku Pegasys si aplikujete vždy v pondělí. V pátek jste si uvědomil(a), že jste si v pondělí dávku zapomněl(a) aplikovat (máte tedy 4 dny zpoždění).

Aplikujete si injekci hned a další dávku podáte ve středu (za 5 dní). Za dalších 5 dní už je zase pondělí a Vy jste zpět ve svém původním dávkovacím kalendáři a můžete pokračovat v aplikaci injekcí již pravidelně každé pondělí.

Pokud jste 6 dní po stanoveném termínu zjistil(a), že jste injekci zapomněl(a) aplikovat, počkejte s aplikací jeden den, na určený den v týdnu.

Jestliže zapomenete na aplikaci injekce přípravku Pegasys v určený den a nebudete si vědět rady, kontaktujte svého ošetřujícího lékaře či lékárníka, aby Vám poradili.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U některých osob se může při používání přípravku Pegasys samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem projevit deprese, v některých případech se objevily myšlenky na sebevraždu nebo agresivní chování (někdy namířené proti ostatním v podobě myšlenek ohrožujících život ostatních). Někteří pacienti dokonce spáchali sebevraždu. Mějte na zřeteli, že je třeba vyhledat lékařskou pomoc, pokud byste zaznamenal(a) počínající depresi, myšlenky na sebevraždu nebo změny ve svém chování. Zvažte, zda by nebylo vhodné požádat člena rodiny nebo blízkého přítele, aby Vás upozornili na příznaky deprese nebo změny ve Vašem chování.

Růst a vývoj (dětí a dospívající):

Některé děti a dospívající léčení přípravkem Pegasys pro chronickou hepatitidu B po dobu 48 týdnů nerostli nebo nenabývali takovou hmotnost, jaká je v jejich věku očekávána. Není dosud známo, jestli se po skončení léčby vrátí ke své předpokládané výšce a hmotnosti.

Během až jednoleté léčby přípravkem Pegasys v kombinaci s ribavirinem nedošlo u některých dětí a dospívajících s chronickou hepatitidou C k takovému tělesnému růstu nebo nárůstu tělesné hmotnosti, jaký se očekával. Většina dětí se vrátila na svoji předpokládanou tělesnou výšku během dvou let po ukončení léčby a většina ze zbývajících dětí pak v průběhu 6 let po ukončení léčby. Přesto je stále možné, že léčba přípravkem Pegasys může ovlivnit jejich konečnou výšku v dospělosti.

Pokud se u Vás objeví jakýkoliv z následujících nežádoucích účinků, ihned kontaktujte svého ošetřujícího lékaře: závažná bolest na hrudi; trvalý kašel; nepravidelná srdeční činnost; obtížné dýchání; zmatenost; deprese; závažné bolesti žaludku; krev ve stolici (nebo černá dehtová stolice); těžké krvácení z nosu; horečka nebo zimnice; potíže s viděním. Tyto nežádoucí účinky mohou být závažné a může být zapotřebí neodkladná lékařská péče.

Velmi časté nežádoucí účinky při používání kombinace přípravku Pegasys a ribavirinu (mohou postihnout více než 1 osobu z 10) jsou:

Poruchy metabolismu: ztráta chuti k jídlu

Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému: depresivní pocity (špatná nálada, špatné pocity týkající se vlastní osoby, pocit beznaděje), úzkost, neschopnost usnout, bolest hlavy, potíže s koncentrací a závratě

Dýchací poruchy: kašel, zkrácený dech

Poruchy trávicího systému: průjem, pocit na zvracení, bolest břicha

Poruchy kůže: vypadávání vlasů a kožní reakce (včetně svědění, zánětlivého onemocnění kůže a suché kůže)

Poruchy svalů a kostí: bolest kloubů a svalů

Celkové poruchy: horečka, slabost, únava, chvění, třesavka, bolest, podráždění v místě vpichu a popudlivost (snadné navození rozrušeného stavu)

Časté nežádoucí účinky při používání kombinace přípravku Pegasys a ribavirinu (mohou postihnout až 1 osobu z 10) jsou:

Infekce: mykotické, virové a bakteriální infekce, infekce horních dýchacích cest, zánět průdušek, mykotické infekce ústní dutiny a opar (často se opakující virová infekce postihující rty, ústa)

Poruchy krve: nízký počet krevních destiček (ovlivňuje srážlivost krve), anémie (nízký počet červených krvinek) a zvětšené mízní uzliny

Poruchy hormonálního systému: nadměrně či nedostatečně aktivní štítná žláza

Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému: změny emocí/nálady, agresivita, nervozita, pokles sexuální touhy, špatná paměť, mdloby, pokles svalové síly, migréna, necitlivost, brnění, pocity pálení, třes, změny vnímání chuti, noční můry, spavost

Poruchy oka: neostře vidění, bolest oka, zánět oka, suché oči

Poruchy ucha: bolest ucha

Poruchy srdce a krevních cév: rychlý srdeční puls, bušení srdce, otoky končetin, zrudnutí

Dýchací poruchy: zkrácení dechu při tělesné aktivitě, krvácení z nosu, zánět nosu a hrdla, infekce nosu a dutin (vzduchem vyplněné dutiny v kostech hlavy a obličeje), vodnatá rýma, bolest v krku

Poruchy trávicího systému: zvracení, špatné trávení, obtížné polykání, vřidky v ústech, krvácení z dásní, zánět jazyka a ústní dutiny, nadýmání (nadměrné množství vzduchu nebo plynů), sucho v ústech a úbytek tělesné hmotnosti

Poruchy kůže: vyrážka, zvýšené pocení, lupénka, kopřivka, ekzém, citlivost na sluneční záření, noční pocení

Poruchy svalů a kostí: bolest zad, zánět kloubů, svalová slabost, bolest kostí, bolest šíje, bolest svalů, křeče svalů

Poruchy reprodukčního systému: impotence (neschopnost udržet erekci)

Celkové poruchy: bolest na hrudi, chřipkové příznaky, malátnost (pocit špatného zdraví), netečnost, návaly horka, žízeň

Méně časté nežádoucí účinky při používání kombinace přípravku Pegasys a ribavirinu (mohou postihnout až 1 osobu ze 100) jsou:

Infekce: infekce plic, infekce kůže

Novotvary benigní a maligní: nádor jater

Poruchy imunitního systému: sarkoidóza (oblasti zanícené tkáně vyskytující se kdekoli na těle), zánět štítné žlázy

Poruchy hormonálního systému: cukrovka (vysoká hladina cukru v krvi)

Poruchy metabolismu: dehydratace

Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému: sebevražedné myšlenky, halucinace, periferní neuropatie (onemocnění nervů, které postihuje končetiny)

Poruchy oka: krvácení do sítnice (zadní část oka)

Poruchy ucha: ztráta sluchu

Poruchy srdce a krevních cév: vysoký krevní tlak

Dýchací poruchy: sípání

Poruchy trávicího systému: krvácení do trávicího traktu

Poruchy jater: snížená funkce jater

Vzácné nežádoucí účinky při používání kombinace přípravku Pegasys a ribavirinu (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000) jsou:

Infekce: infekce srdce, infekce vnějšího ucha

Poruchy krve: závažný pokles červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček

Poruchy imunitního systému: závažné alergické reakce, systémový lupus erythematodes (onemocnění, kdy organismus útočí na své vlastní buňky), revmatoidní artritida (autoimunitní onemocnění)

Poruchy hormonálního systému: diabetická ketoacidóza, komplikace nekontrolované cukrovky

Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému: sebevražda, psychotické poruchy (vážené problémy s osobností a poruchy normálních sociálních funkcí), kóma (stav dlouhotrvajícího hlubokého bezvědomí), záchvaty, obrna lícního nervu (oslabený lícní sval)

Poruchy oka: zánět a otok zřetivého nervu, zánět sítnice, vřed rohovky

Poruchy srdce a krevních cév: srdeční příhoda, selhání srdce, bolest srdce, rychlý srdeční rytmus, poruchy srdečního rytmu nebo zánět výstelky srdce a srdečního svalu, mozkové krvácení a zánět cév

Dýchací poruchy: intersticiální pneumonie (zánět plic, který může vést i k úmrtí), krevní sraženiny v plicích

Poruchy trávicího systému: žaludeční vřed, zánět slinivky břišní

Poruchy jater: selhání jater, zánět žlučových, steatóza (ztukování) jater

Poruchy svalů a kostí: zánět svalů

Poruchy ledvin: selhání ledvin

Poranění nebo otravy: předávkování léčivou látkou

Velmi vzácné nežádoucí účinky při používání kombinace přípravku Pegasys a ribavirinu (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000) jsou:

Poruchy krve: aplastická anémie (útlum kostní dřeně z hlediska tvorby červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček)

Poruchy imunitního systému: idiopatická (nebo trombotická) trombocytopenická purpura (zvýšená tvorba modřin, krvácení, nižší počet krevních destiček, anémie a extrémní slabost)

Poruchy oka: ztráta zraku

Poruchy kůže: toxická epidermální nekrolýza/Stevensův-Johnsonův syndrom/multiformní erytém (různé vyrážky, jejichž závažnost může být různého stupně včetně úmrtí a které mohou být spojeny s výskytem puchýřků v ústech, nosu, očích a na jiných sliznicích a s odlupováním postižené oblasti kůže), angioedém (otok kůže a sliznice)

Nežádoucí účinky s neznámou četností:

Poruchy krve: čistá aplazie buněk červené krevní řady (těžká forma chudokrevnosti, kdy dojde ke snížení nebo zastavení produkce červených krvinek), což může mít za následek příznaky, jako je pocit velké únavy a nedostatku energie

Poruchy imunitního systému: Vogt-Koyanagi-Haradova choroba – vzácné onemocnění charakterizované ztrátou zraku, sluchu a kožní pigmentace; odmítnutí transplantovaných jater a transplantované ledviny

Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému: mánie (epizody přehnané rozjařenosti) a bipolární poruchy (epizody přehnané rozjařenosti střídané se smutkem a zoufalstvím); myšlenky týkající se ohrožení života jiných osob, cévní mozková příhoda

Poruchy oka: vzácná forma odchlípení sítnice s tekutinou na sítnici

Poruchy srdce a krevních cév: periferní ischemie (nedostatečné zásobení končetin krví)

Poruchy trávicího systému: ischemická kolitida (nedostatečné prokrvení střev), změny zabarvení jazyka

Poruchy svalů a kostí: závažné svalové poškození a bolest

Plicní arteriální hypertenze: onemocnění typické závažným zúžením krevních cév v plicích, což následně vede k vysokému krevnímu tlaku v krevních cévách, kterými proudí krev ze srdce do plic. Může k němu dojít zejména u pacientů s rizikovými faktory, např. infekcí HIV nebo závažnými problémy s játry (cirhózou). Nežádoucí účinek se může rozvinout v různých časových odstupech od začátku léčby přípravkem Pegasys, obvykle během několika měsíců.

Pokud se přípravek Pegasys používá samotný u pacientů s hepatitidou B nebo C, některé z těchto nežádoucích účinků se vyskytují méně často.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Pegasys uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je lahvička nebo balení poškozeno, roztok je zakalen, v roztoku plavou viditelné částičky, roztok má jinou barvu než světle žlutou až bezbarvou.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Pegasys obsahuje

- Léčivou látkou je peginterferonum alfa-2a. Jedna injekční lahvička obsahuje 180 mikrogramů peginterferonum alfa-2a v 1 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol, trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová a voda pro injekce.

Jak přípravek Pegasys vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Pegasys je dodáván jako injekční roztok v injekčních lahvičkách o objemu 1 ml. Jedno balení obsahuje 1 nebo 4 injekční lahvičky pro jednorázové použití. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakousko

Výrobce

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Rakousko

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakousko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.

Jak podávat přípravek Pegasys

Následující pokyny vysvětlují, jak použít jednodávkové injekční lahvičky přípravku Pegasys k podání Vám nebo Vašemu dítěti. Přečtěte si je laskavě co nejpozorněji a řiďte se jimi krok za krokem. Váš ošetřující lékař nebo lékařka nebo sestra Vám poskytnou instrukce, jak aplikaci provádět.

Příprava

Před jakoukoli manipulací s lékem a pomůckami pro injekci si pečlivě umyjte ruce.

Nejdříve si připravte vše potřebné:

Balení obsahuje:

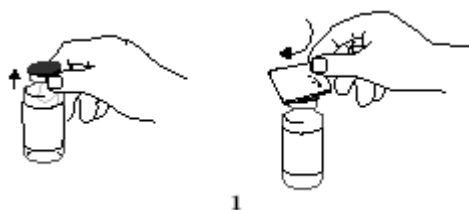
- lahvičku s roztokem přípravku Pegasys pro injekce

Balení neobsahuje:

- stříkačku o objemu 1 ml
- dlouhou jehlu k natažení přípravku Pegasys z lahvičky
- krátkou jehlu pro podkožní aplikaci
- čistící tampón
- malý obvaz nebo sterilní gázu
- náplast
- nádobu na odpad

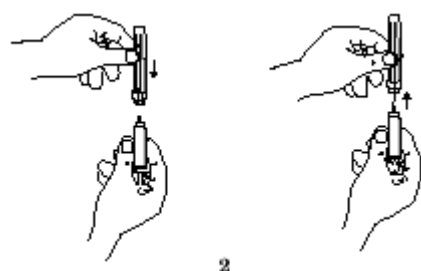
Natažení dávky přípravku Pegasys

- Odstraňte ochranný kryt z lahvičky (1).



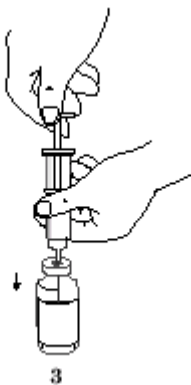
- Čistícím tampónem otřete gumovou zátku.
- Čistící tampón můžete později použít také při očištění kůže před aplikací injekce Pegasys.

- Stříkačku vyjměte z obalu, nedotýkejte se přitom její špičky.
- Na špičku stříkačky pevně nasadíte dlouhou jehlu (2).

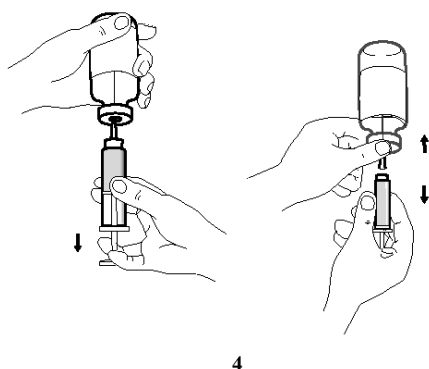


- Sejměte kryt jehly, nedotýkejte se její špičky, stříkačku s jehlou držte v ruce.

- Jehlu zasuněte skrz gumovou zátku do lahvičky s Pegasysem (3).

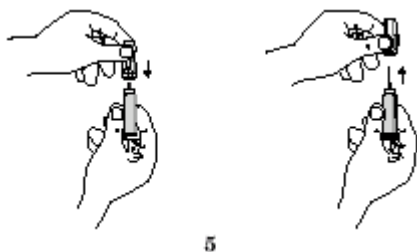


- Lahvičku se stříkačkou držte v jedné ruce a otočte je tak, aby lahvička byla nahoře a stříkačka dole (4).



Stříkačka s jehlou musí být v lahvičce zasunuta tak, aby hrot jehly byl v roztoku přípravku Pegasys. Vaše druhá ruka je nyní volná a může pohybovat pístem stříkačky.

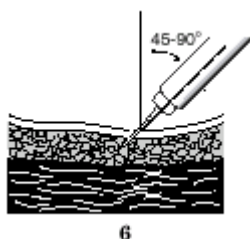
- Pohybem pístu vzad pomalu natáhněte do stříkačky množství přípravku o něco větší, než je lékařem předepsaná dávka.
- Stříkačku s jehlou držte stále tak, aby lahvička byla nahoře nasazená na jehlu, jehlu nechte zasunutou v lahvičce a sejměte z ní stříkačku, nedotýkejte se špičky stříkačky.
- Vezměte krátkou jehlu a pevně ji nasadíte na špičku stříkačky (5).



- Z jehly sejměte ochranný kryt.
- Zkontrolujte, zda ve stříkačce nejsou vzduchové bubliny. Pokud ve stříkačce vzduchové bubliny jsou, opatrně posuňte píst zpět. Při odstranění bublin držte stříkačku jehlou vzhůru. Na stříkačku jemně poklepejte, aby bubliny vystoupaly vzhůru. Píst posuňte pomalu vzhůru a nastavte správnou dávku přípravku. Nasadíte kryt jehly a stříkačku do doby aplikace položte na vodorovný povrch.
- Roztok ve stříkačce nechte ohřát na teplotu místnosti, nebo stříkačku ohřejte v dlaních.
- Před aplikací zkontrolujte zrakem roztok: roztok neaplikujte, pokud je zabarven nebo pokud v něm plavou viditelné částice. Nyní je vše připraveno k aplikaci injekce.

Aplikace injekčního roztoku

- Pro aplikaci injekce si vyberte vhodné místo v oblasti břicha nebo stehna (s výjimkou oblasti pupku a linie pasu). Místa vpichu měňte při každé aplikaci.
- Místo vpichu očistěte a dezinfikujte čistícím tamponem.
- Počkejte, až dezinfikované místo oschne.
- Odstraňte ochranný kryt z injekční jehly.
- Prsty jedné ruky stiskněte kůži tak, aby vznikl kožní záhyb. Druhou rukou držte injekční stříkačku jako tužku.
- Do vzniklého kožního záhybu vpíchněte jehlu pod úhlem $45^\circ - 90^\circ$ (6).



- Jemným pomalým tlakem na píst injekční stříkačky aplikujte roztok.
- Vytáhněte injekční stříkačku z kůže.
- Stlačte místo injekce na několik sekund malým kouskem složeného obvazu nebo sterilní gázy.

Místo injekce nemasírujte. Pokud místo injekce krvácí, zalepte jej náplastí s polštářkem.

Znehodnocení všech injekčních pomůcek

Injekční stříkačka, jehla a všechny ostatní injekční pomůcky jsou určeny pro jedno použití a po aplikaci injekce je třeba je znehodnotit. Injekční stříkačku a jehly je třeba umístit do uzavřené nádoby. Požádejte Vašeho lékaře, personál nemocnice nebo lékárníka o poskytnutí vhodné odpadní nádoby.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Pegasys 90 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Pegasys 135 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Pegasys 180 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
peginterferonum alfa-2a

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Pegasys a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pegasys používat
3. Jak se přípravek Pegasys používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Pegasys uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Pegasys a k čemu se používá

Přípravek Pegasys obsahuje léčivou látku peginterferon alfa-2a, což je dlouhodobě účinný interferon. Interferon je bílkovina, která modifikuje odpověď lidského imunitního systému v boji s infekcemi a se závažnými onemocněními a také blokuje růst nádorových buněk.

Přípravek Pegasys se používá k léčbě onemocnění *polycythaemia vera* nebo esenciální trombocytémie u dospělých.

Polycythaemia vera a esenciální trombocytémie jsou vzácné typy nádorového onemocnění, u kterých kostní dřeň vytváří příliš mnoho červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček (buněk, které pomáhají při srážení krve).

Polycythaemia vera a esenciální trombocytémie: Přípravek Pegasys se používá samostatně.

Přípravek Pegasys se také používá k léčbě chronické hepatitidy B nebo chronické hepatitidy C u dospělých. Používá se rovněž k léčbě chronické hepatitidy B u dětí a dospívajících ve věku 3 let a starších a chronické hepatitidy C u dříve neléčených dětí a dospívajících ve věku 5 let a starších. Chronická hepatitida B i C jsou virová onemocnění jater.

Chronická hepatitida B: Pegasys je obvykle podáván samostatně.

Chronická hepatitida C: Pegasys se používá v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě chronické hepatitidy C (CHC).

Věnujte také pozornost příbalové informaci ostatních léčivých přípravků, které jsou použity v kombinaci s přípravkem Pegasys.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pegasys používat

Nepoužívejte přípravek Pegasys

- jestliže jste alergický(á) na peginterferon alfa-2a, nebo na jakýkoli interferon, nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud jste někdy prodělal(a) srdeční záchvat nebo jste byl(a) hospitalizován(a) z důvodu závažných bolestí na hrudi v posledních šesti měsících.
- pokud jste někdy trpěl(a) nebo trpíte takzvaným autoimunitním onemocněním (jako je např. revmatoidní artritida, psoriáza nebo zánětlivé onemocnění střev).
- pokud máte onemocnění štítné žlázy, které nelze upravit běžnými léky.
- pokud trpíte pokročilou jaterní chorobou a Vaše játra nefungují správně (například pokud Vaše kůže zežloutla).
- pokud je pacientem dítě do tří let věku.
- jestliže je pacientem dítě, které někdy mělo závažné psychiatrické onemocnění, jako je závažná deprese nebo myšlenky na sebevraždu.
- pokud jste infikován(a) virem hepatitidy C a současně také virem lidské imunodeficiency a Vaše játra nefungují správně (například pokud Vaše kůže zežloutla).
- pokud jste léčen(a) telbivudinem, lékem proti infekci hepatitidy B (viz „Další léčivé přípravky a přípravek Pegasys“).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Pegasys se porad'te se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou

- pokud jste prodělal(a) závažné nervové či duševní onemocnění.
- pokud jste někdy trpěl(a) depresivní poruchou nebo depresivními příznaky (například pocity smutku, sklíčenosti a podobně).
- pokud jste dospělý(á), který(á) má nebo dříve jste měl(a) závislost na návykovou látku (např. alkohol nebo léky).
- v případě, že trpíte lupénkou (psoriázou), může se její průběh během léčby přípravkem Pegasys zhoršit.
- pokud trpíte jiným jaterním onemocněním, než je hepatitida B nebo C.
- pokud máte cukrovku, nebo se léčíte pro vysoký krevní tlak, lékař Vám doporučí oční vyšetření.
- pokud Vám bylo již dříve lékařem sděleno, že máte Vogt-Koyanagi-Haradův (VKH) syndrom.
- pokud máte poruchu funkce štítné žlázy, která není dostatečně léčená.
- pokud jste někdy v životě měl(a) anémii (chudokrevnost).
- pokud jste někdy podstoupil(a) transplantaci orgánu (jater nebo ledviny) nebo pokud je u Vás plánována v blízké budoucnosti.
- pokud jste současně infikován(a) i virem získané imunodeficiency (HIV) a užíváte speciální léky proti tomuto viru.
- pokud jste ukončil(a) předchozí léčbu hepatitidy C kvůli anémii nebo nízkému počtu krevních buněk.

V případě, že u Vás byla zahájena léčba přípravkem Pegasys, informujte svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka:

- pokud u Vás dojde k rozvoji příznaků spojených s depresí (např. pocity smutku, sklíčenosti apod.) (viz bod 4).
- pokud zaznamenáte zhoršení zraku.
- pokud máte příznaky nachlazení nebo jiného onemocnění dýchacího systému (jako je kašel, horečka, potíže s dechem).
- pokud máte dojem, že se u Vás rozvíjí závažnější infekční onemocnění (jako je např. zápal plic), neboť při používání přípravku Pegasys můžete být dočasně náchylnější k infekcím.
- pokud zvýšeně krvácíte nebo se Vám neobvykle tvoří modřiny, neprodleně navštivte svého ošetřujícího lékaře.
- pokud se u Vás při používání tohoto přípravku rozvinou příznaky závažné alergické reakce (jako například zhoršení dýchání, sípání, vyrážky), neprodleně vyhledejte lékařskou pomoc.
- pokud se u Vás rozvinou příznaky Vogt-Koyanagi-Haradova (VKH) syndromu; což zahrnuje kombinaci pocitu ztuhlosti krku, bolesti hlavy, ztrátu barvy kůže nebo vlasů, poruchy zraku (jako je rozmazané vidění) a/nebo poruchy sluchu (jako je zvonění v uších).

Během léčby Vám Váš lékař bude pravidelně odebírat krev, aby zkontroloval změny bílých krvinek (buňky, které bojují proti infekci), červených krvinek (buňky, které přenášejí kyslík), krevních destiček (buňky nutné ke srážení krve), funkce jater, glukózy (sledování hladiny krevního cukru) nebo změny jiných laboratorních hodnot.

U pacientů léčených přípravkem Pegasys v kombinaci s ribavirinem byla hlášena onemocnění zubů a dásní, která mohou vést až ke ztrátě zubů. Při dlouhodobé léčbě přípravkem Pegasys v kombinaci s ribavirinem může vznikat sucho v ústech, které může mít poškozující vliv na zuby a sliznici v ústech. Měl(a) byste si proto pečlivě dvakrát denně čistit zuby a pravidelně chodit na prohlídky k zubnímu lékaři. U některých pacientů může docházet ke zvracení. Pokud máte tuto reakci, vypláchněte si po zvracení důkladně ústa.

Děti a dospívající

Stanovené použití u onemocnění *polycythaemia vera* a esenciální trombocytemie:

Přípravek Pegasys se nesmí podávat dětem a dospívajícím, protože o jeho použití u této věkové skupiny a k léčbě těchto onemocnění nejsou dostupné žádné údaje.

Stanovené použití u chronické hepatitidy B a chronické hepatitidy C:

Užívání přípravku Pegasys je omezeno na děti a dospívající s chronickou hepatitidou C ve věku 5 let a starších nebo děti a dospívající s chronickou hepatitidou B ve věku 3 let a starších. Přípravek Pegasys nesmí být podáván dětem mladším než 3 roky, protože obsahuje benzylalkohol a může u těchto dětí způsobovat toxické a alergické reakce.

- **Pokud Vaše dítě má, nebo někdy mělo psychiatrickou poruchu, sdělte to svému lékaři, který bude Vaše dítě sledovat s ohledem na možné známky a příznaky deprese (viz bod 4).**
- **Při používání přípravku Pegasys může dojít ke zpomalení růstu a vývoje Vašeho dítěte (viz bod 4).**

Další léčivé přípravky a přípravek Pegasys

Nepoužívejte přípravek Pegasys, pokud užíváte telbivudin (viz „Nepoužívejte přípravek Pegasys“), protože kombinace těchto léků zvyšuje riziko rozvoje periferní neuropatie (necitlivost, brnění a/nebo pocit pálení v rukou a/nebo nohou). Proto je kombinace přípravku Pegasys s telbivudinem kontraindikována. Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud jste léčen(a) telbivudinem. V případě, že užíváte léky na astma, informujte o tom svého lékaře, protože bude muset pravděpodobně změnit jejich dávkování.

Pacienti HIV pozitivní: Pokud užíváte jakoukoli léčbu infekce HIV, informujte o tom svého ošetřujícího lékaře. Mezi nežádoucí účinky vysokodávkované antiretrovirové terapie (Highly Active Anti-Retroviral Therapy – HAART) a léčby infekce HIV patří laktátová acidóza a zhoršení funkce jater. Pokud užíváte HAART, zvyšuje podávání kombinace přípravku Pegasys s ribavirinem riziko výskytu laktátové acidózy a selhání jater. Váš ošetřující lékař bude sledovat, zda se u Vás neobjeví příznaky nebo symptomy těchto nežádoucích účinků. U pacientů užívajících zidovudin v kombinaci s ribavirinem a interferony alfa je zvýšené riziko rozvoje anémie. U pacientů léčených azathioprinem v kombinaci s ribavirinem a peginterferonem je zvýšené riziko rozvoje závažných onemocnění krve. Věnujte, prosím, pozornost příbalové informaci u přípravku ribavirin.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud je přípravek Pegasys používán v kombinaci s ribavirinem, musí jak pacienti, tak pacientky učinit určitá opatření, pokud jde o jejich sexuální aktivity v případě, že je zde jakákoliv pravděpodobnost otěhotnění, neboť ribavirin by mohl velmi poškodit nenarozené dítě:

- jste-li **žena** ve fertilním věku používající Pegasys v kombinaci s ribavirinem, musí být u Vás proveden těhotenský test s negativním výsledkem na počátku léčby, každý měsíc po celou dobu léčby a po dobu 4 měsíců po ukončení léčby. Musíte používat účinnou antikoncepci po celou dobu léčby a další 4 měsíce po jejím ukončení. Prosím, konzultujte toto se svým lékařem.
- jste-li **muž** používající Pegasys v kombinaci s ribavirinem, nesmíte mít sexuální styk s těhotnou ženou bez použití kondomu. Použití kondomu sníží možnost, aby ribavirin zůstal v těle ženy. Pokud Vaše partnerka není nyní těhotná, ale je ve věku, kdy by mohla otěhotnět, musí být u ní proveden těhotenský test každý měsíc po dobu Vaší léčby a po dobu dalších 7 měsíců po ukončení léčby. Vy nebo Vaše partnerka musíte používat účinnou antikoncepci po celou dobu léčby a dalších 7 měsíců po jejím ukončení. Prosím, konzultujte toto se svým lékařem.

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék. Není známo, zda tento lék může být přítomen v mateřském mléce. Z tohoto důvodu nekojte Vaše dítě, pokud používáte přípravek Pegasys. V případě kombinované léčby s ribavirinem se seznamte s texty příbalových informací pro přípravky obsahující ribavirin.

Věnujte také pozornost příbalové informaci ostatních léčivých přípravků, které jsou použity v kombinaci s přípravkem Pegasys.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se při používání přípravku Pegasys cítíte ospalý(á), unavený(á) či zmatený(á), nesmíte řídit dopravní prostředky ani obsluhovat stroje.

Přípravek Pegasys obsahuje benzylalkohol, polysorbát 80 a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 5 mg benzylalkoholu v jedné předplněné injekční stříkačce, což odpovídá 10 mg/ml.

Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Benzylalkohol je u malých dětí spojen s rizikem závažných nežádoucích účinků, jako jsou problémy s dýcháním (tzv. „gasping syndrom“). Přípravek Pegasys se nesmí podávat předčasně narozeným dětem, novorozencům nebo dětem do tří let.

Požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka, pokud jste těhotná nebo kojíte nebo pokud máte onemocnění ledvin nebo jater. To je proto, že po podání většího množství benzylalkoholu může dojít k jeho nahromadění v těle, což může vyvolat nežádoucí účinky (tzv. „metabolická acidóza“).

Tento léčivý přípravek obsahuje v jedné předplněné injekční stříkačce 0,025 mg polysorbátu 80, což odpovídá koncentraci 0,05 mg/ml. Polysorbát může způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo Vaše dítě máte jakékoli známé alergie

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Pegasys používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování přípravku Pegasys

Přesnou dávku přípravku Pegasys, způsob a intervaly pro jeho podávání určí Váš ošetřující lékař. V případě potřeby může být tato dávka v průběhu léčby změněna. Nepřekračujte lékařem předepsanou dávku.

Polycythaemia vera a esenciální trombocytemie u dospělých

Přípravek Pegasys se při léčbě onemocnění polycythaemia vera nebo esenciální trombocytemie podává samostatně v doporučené zahajovací dávce 45 mikrogramů jednou týdně podané pod kůži (subkutánně) a dávka se obvykle upravuje jednou měsíčně v přírůstcích po 45 mikrogramech do maximální dávky 180 mikrogramů jednou týdně podané pod kůži (subkutánně). Lékař může dávku upravit a/nebo prodloužit interval mezi podáním jednotlivých dávek.

Hepatitida B a hepatitida C u dospělých

Přípravek Pegasys se podává samostatně jen v případě, že z nějakých důvodů nemůžete užívat i ribavirin.

Přípravek Pegasys (používaný samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem) se obvykle podává v dávce 180 mikrogramů jednou týdně. Viz také odstavce o kombinované léčbě níže.

Délka podávání kombinace se pohybuje od 4 do 18 měsíců podle typu viru, kterým jste infikován(a), podle Vaší odpovědi na léčbu a podle toho, zda jste již byl(a) dříve léčený(á).

Dodržujte, prosím, lékařem stanovenou dobu léčby.

Injekce přípravku Pegasys se obvykle aplikuje před spaním.

Používání u dětí a dospívajících

Hepatitida B (ve věku 3 let a vyšším) a hepatitida C (ve věku 5 let a vyšším)

Váš lékař stanovil přesnou dávku přípravku Pegasys pro Vaše dítě a řekne Vám, jak často ji bude používat. Obvyklá dávka přípravku Pegasys je založená na tělesné hmotnosti a výšce Vašeho dítěte. Pokud to bude nutné, lze dávku během léčby změnit. U dětí a dospívajících se doporučuje používat předplněné injekční stříkačky přípravku Pegasys, protože umožňují úpravu dávky. Nepřekračujte doporučenou dávku.

Délka kombinované léčby u dětí s chronickou hepatitidou C se pohybuje od 6 do 12 měsíců v závislosti na typu viru, kterým je dítě infikované a jeho odpovědi na léčbu. U chronické hepatitidy B je délka léčby přípravkem Pegasys 48 týdnů. Kontrolujte léčbu s lékařem a dodržujte doporučenou délku léčby. Přípravek Pegasys injekce se obvykle používá večer před spaním.

Přípravek Pegasys je určen pro subkutánní aplikaci (aplikaci pod kůži). To znamená, že se používá krátká injekční jehla, která zasáhne jen do tukové tkáně těsně pod kůži – v oblasti břicha nebo stehna. Pokud si tyto injekce budete aplikovat sami, budete poučeni o tom, jakým způsobem postupovat. Podrobné pokyny jsou také k dispozici na konci této příbalové informace (viz “Jak podávat přípravek Pegasys”).

Používejte přípravek Pegasys přesně tak, jak Vám předepsal Váš ošetřující lékař, po celou lékařem stanovenou dobu.

Pokud máte dojem, že účinek léku Pegasys je příliš silný nebo příliš slabý, poraďte se o tom se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kombinovaná léčba s ribavirinem u chronické hepatitidy C (všichni pacienti ve věku 5 let a starší)

V případě, že máte používat kombinaci přípravku Pegasys s ribavirinem, dodržujte, prosím, lékařem stanovené dávkování obou léků.

Kombinovaná léčba s dalšími léčivými přípravky u chronické hepatitidy C (všichni pacienti ve věku 5 let a starší)

V případě kombinované léčby s přípravkem Pegasis, dodržujte, prosím, lékařem stanovené dávkování a věnujte také pozornost příbalové informaci ostatních léčivých přípravků, které jsou použity v kombinaci s přípravkem Pegasis.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Pegasis, než jste měl(a)

Kontaktujte Vašeho lékaře nebo lékárníka, jak nejrychleji to bude možné.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Pegasis

Pokud jste si uvědomil(a), že jste injekci zapomněl(a) aplikovat před jedním či dvěma dny (v lékařem předepsaném čase), aplikujte si dávku přípravku co nejdříve. Příští injekci si aplikujte v původně plánovaném termínu.

Pokud jste si vzpomněl(a) na svou injekci až 3 až 5 dní po předepsaném termínu, aplikujte si přípravek ihned, ale další injekce aplikujte ve zkrácených pětidenních intervalech tak dlouho, dokud se nedostanete zpět na původně určený den v týdnu.

Jako příklad: Injekci přípravku Pegasis si aplikujete vždy v pondělí. V pátek jste si uvědomil(a), že jste si v pondělí dávku zapomněl(a) aplikovat (máte tedy 4 dny zpoždění).

Aplikujete si injekci hned a další dávku podáte ve středu (za 5 dní). Za dalších 5 dní už je zase pondělí a Vy jste zpět ve svém původním dávkovacím kalendáři a můžete pokračovat v aplikaci injekcí již pravidelně každé pondělí.

Pokud jste 6 dní po stanoveném termínu zjistil(a), že jste injekci zapomněl(a) aplikovat, počkejte s aplikací jeden den, na určený den v týdnu.

Jestliže zapomenete na aplikaci injekce přípravku Pegasis v určený den a nebudete si vědět rady, kontaktujte svého ošetřujícího lékaře či lékárníka, aby Vám poradili.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U některých osob se může při používání přípravku Pegasis samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem projevit deprese, v některých případech se objevily myšlenky na sebevraždu nebo agresivní chování (někdy namířené proti ostatním v podobě myšlenek ohrožujících život ostatních). Někteří pacienti dokonce spáchali sebevraždu. Mějte na zřeteli, že je třeba vyhledat lékařskou pomoc, pokud byste zaznamenal(a) počínající depresi, myšlenky na sebevraždu nebo změny ve svém chování. Zvažte, zda by nebylo vhodné požádat člena rodiny nebo blízkého přítele, aby Vás upozornili na příznaky deprese nebo změny ve Vašem chování.

Růst a vývoj (děti a dospívající):

Některé děti a dospívající léčení přípravkem Pegasis pro chronickou hepatitidu B po dobu 48 týdnů nerostli nebo nenabývali takovou hmotnost, jaká je v jejich věku očekávána. Není dosud známo, jestli se po skončení léčby vrátí ke své předpokládané výšce a hmotnosti.

Během až jednoleté léčby přípravkem Pegasis v kombinaci s ribavirinem nedošlo u některých dětí a dospívajících s chronickou hepatitidou C k takovému tělesnému růstu nebo nárůstu tělesné hmotnosti, jaký se očekával. Většina dětí se vrátila na svoji předpokládanou tělesnou výšku během dvou let po ukončení léčby a většina ze zbývajících dětí pak v průběhu 6 let po ukončení léčby. Přesto je stále možné, že léčba přípravkem Pegasis může ovlivnit jejich konečnou výšku v dospělosti.

Pokud se u Vás objeví jakýkoliv z následujících nežádoucích účinků, ihned kontaktujte svého ošetřujícího lékaře: závažná bolest na hrudi; trvalý kašel; nepravidelná srdeční činnost; obtížné

dýchání; zmatenost; deprese; závažné bolesti žaludku; krev ve stolici (nebo černá dehtová stolice); těžké krvácení z nosu; horečka nebo zimnice; potíže s viděním. Tyto nežádoucí účinky mohou být závažné a může být zapotřebí neodkladná lékařská péče.

Velmi časté nežádoucí účinky při používání kombinace přípravku Pegasys a ribavirinu (mohou postihnout více než 1 osobu z 10) jsou:

Poruchy metabolismu: ztráta chuti k jídlu

Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému: depresivní pocity (špatná nálada, špatné pocity týkající se vlastní osoby, pocit beznaděje), úzkost, neschopnost usnout, bolest hlavy, potíže s koncentrací a závratě

Dýchací poruchy: kašel, zkrácený dech

Poruchy trávicího systému: průjem, pocit na zvracení, bolest břicha

Poruchy kůže: vypadávání vlasů a kožní reakce (včetně svědění, zánětlivého onemocnění kůže a suché kůže)

Poruchy svalů a kostí: bolest kloubů a svalů

Celkové poruchy: horečka, slabost, únava, chvění, třesavka, bolest, podráždění v místě vpichu a popudlivost (snadné navození rozrušeného stavu)

Časté nežádoucí účinky při používání kombinace přípravku Pegasys a ribavirinu (mohou postihnout až 1 osobu z 10) jsou:

Infekce: mykotické, virové a bakteriální infekce, infekce horních dýchacích cest, zánět průdušek, mykotické infekce ústní dutiny a opar (často se opakující virová infekce postihující rty, ústa)

Poruchy krve: nízký počet krevních destiček (ovlivňuje srážlivost krve), anémie (nízký počet červených krvinek) a zvětšené mízní uzliny

Poruchy hormonálního systému: nadměrně či nedostatečně aktivní štítná žláza

Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému: změny emocí/nálady, agresivita, nervozita, pokles sexuální touhy, špatná paměť, mdloby, pokles svalové síly, migréna, necitlivost, brnění, pocity pálení, třes, změny vnímání chuti, noční můry, spavost

Poruchy oka: neostře vidění, bolest oka, zánět oka, suché oči

Poruchy ucha: bolest ucha

Poruchy srdce a krevních cév: rychlý srdeční puls, bušení srdce, otoky končetin, zrudnutí

Dýchací poruchy: zkrácení dechu při tělesné aktivitě, krvácení z nosu, zánět nosu a hrdla, infekce nosu a dutin (vzduchem vyplněné dutiny v kostech hlavy a obličeje), vodnatá rýma, bolest v krku

Poruchy trávicího systému: zvracení, špatné trávení, obtížné polykání, vřídky v ústech, krvácení z dásní, zánět jazyka a ústní dutiny, nadýmání (nadměrné množství vzduchu nebo plynů), sucho v ústech a úbytek tělesné hmotnosti

Poruchy kůže: vyrážka, zvýšené pocení, lupénka, kopřivka, ekzém, citlivost na sluneční záření, noční pocení

Poruchy svalů a kostí: bolest zad, zánět kloubů, svalová slabost, bolest kostí, bolest šije, bolest svalů, křeče svalů

Poruchy reprodukčního systému: impotence (neschopnost udržet erekci)

Celkové poruchy: bolest na hrudi, chřipkové příznaky, malátnost (pocit špatného zdraví), netečnost, návaly horka, žízeň

Méně časté nežádoucí účinky při používání kombinace přípravku Pegasys a ribavirinu (mohou postihnout až 1 osobu ze 100) jsou:

Infekce: infekce plic, infekce kůže

Novotvary benigní a maligní: nádor jater

Poruchy imunitního systému: sarkoidóza (oblasti zanícené tkáně vyskytující se kdekoli na těle), zánět štítné žlázy

Poruchy hormonálního systému: cukrovka (vysoká hladina cukru v krvi)

Poruchy metabolismu: dehydratace

Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému: sebevražedné myšlenky, halucinace, periferní neuropatie (onemocnění nervů, které postihuje končetiny)

Poruchy oka: krvácení do sítnice (zadní část oka)
Poruchy ucha: ztráta sluchu
Poruchy srdce a krevních cév: vysoký krevní tlak
Dýchací poruchy: sípání
Poruchy trávicího systému: krvácení do trávicího traktu
Poruchy jater: snížená funkce jater

Vzácné nežádoucí účinky při používání kombinace přípravku Pegasys a ribavirinu (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000) jsou:

Infekce: infekce srdce, infekce vnějšího ucha
Poruchy krve: závažný pokles červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček
Poruchy imunitního systému: závažné alergické reakce, systémový lupus erythematodes (onemocnění, kdy organismus útočí na své vlastní buňky), revmatoidní artritida (autoimunitní onemocnění)
Poruchy hormonálního systému: diabetická ketoacidóza, komplikace nekontrolované cukrovky
Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému: sebevražda, psychotické poruchy (vážné problémy s osobností a poruchy normálních sociálních funkcí), kóma (stav dlouhotrvajícího hlubokého bezvědomí), záchvaty, obrna lícního nervu (oslabený lícní sval)
Poruchy oka: zánět a otok zrakového nervu, zánět sítnice, vřed rohovky
Poruchy srdce a krevních cév: srdeční příhoda, selhání srdce, bolest srdce, rychlý srdeční rytmus, poruchy srdečního rytmu nebo zánět výstelky srdce a srdečního svalu, mozkové krvácení a zánět cév
Dýchací poruchy: intersticiální pneumonie (zánět plic, který může vést i k úmrtí), krevní sraženiny v plicích
Poruchy trávicího systému: žaludeční vřed, zánět slinivky břišní
Poruchy jater: selhání jater, zánět žlučových, steatóza (ztukování) jater
Poruchy svalů a kostí: zánět svalů
Poruchy ledvin: selhání ledvin
Poranění nebo otravy: předávkování léčivou látkou

Velmi vzácné nežádoucí účinky při používání kombinace přípravku Pegasys a ribavirinu (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000) jsou:

Poruchy krve: aplastická anémie (útlum kostní dřeně z hlediska tvorby červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček)
Poruchy imunitního systému: idiopatická (nebo trombotická) trombocytopenická purpura (zvýšená tvorba modřin, krvácení, nižší počet krevních destiček, anémie a extrémní slabost)
Poruchy oka: ztráta zraku
Poruchy kůže: toxická epidermální nekrolýza/Stevensův-Johnsonův syndrom/multiformní erytém (různé vyrážky, jejichž závažnost může být různého stupně včetně úmrtí a které mohou být spojeny s výskytem puchýřků v ústech, nosu, očích a na jiných sliznicích a s odlupováním postižené oblasti kůže), angioedém (otok kůže a sliznice)

Nežádoucí účinky s neznámou četností:

Poruchy krve: čistá aplazie buněk červené krevní řady (těžká forma chudokrevnosti, kdy dojde ke snížení nebo zastavení produkce červených krvinek), což může mít za následek příznaky, jako je pocit velké únavy a nedostatku energie
Poruchy imunitního systému: Vogt-Koyanagi-Haradova choroba – vzácné onemocnění charakterizované ztrátou zraku, sluchu a kožní pigmentace; odmítnutí transplantovaných jater a transplantované ledviny
Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému: mánie (epizody přehnané rozjařenosti) a bipolární poruchy (epizody přehnané rozjařenosti střídané se smutkem a zoufalstvím); myšlenky týkající se ohrožení života jiných osob, cévní mozková příhoda
Poruchy oka: vzácná forma odchlípení sítnice s tekutinou na sítnici
Poruchy srdce a krevních cév: periferní ischemie (nedostatečné zásobení končetin krví)
Poruchy trávicího systému: ischemická kolitida (nedostatečné prokrvení střev), změny zabarvení jazyka

Poruchy svalů a kostí: závažné svalové poškození a bolest
Plicní arteriální hypertenze: onemocnění typické závažným zúžením krevních cév v plicích, což následně vede k vysokému krevnímu tlaku v krevních cévách, kterými proudí krev ze srdce do plic. Může k němu dojít zejména u pacientů s rizikovými faktory, např. infekcí HIV nebo závažnými problémy s játry (cirhózou). Nežádoucí účinek se může rozvinout v různých časových odstupech od začátku léčby přípravkem Pegasys, obvykle během několika měsíců.

Pokud se přípravek Pegasys používá samotný u pacientů s hepatitidou B nebo C, některé z těchto nežádoucích účinků se vyskytují méně často.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Pegasys uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je stříkačka nebo balení poškozeno, roztok je zakalen, v roztoku plavou viditelné částičky, roztok má jinou barvu než světle žlutou až bezbarvou.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Pegasys obsahuje

- Léčivou látkou je peginterferonum alfa-2a. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 90, 135 nebo 180 mikrogramů peginterferonum alfa-2a v 0,5 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol, trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová a voda pro injekce.

Jak přípravek Pegasys vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Pegasys je dodáván jako injekční roztok v předplněných injekčních stříkačkách (0,5 ml), součástí balení je také injekční jehla.

Pegasys 90 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční stříkačka obsahuje stupnici odpovídající 90 mikrogramům (µg), 65 µg, 45 µg, 30 µg, 20 µg a 10 µg. Jedno balení obsahuje 1 předplněnou injekční stříkačku.

Pegasys 135 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční stříkačka obsahuje stupnici odpovídající 135 mikrogramům (µg), 90 µg a 45 µg. Jedno balení obsahuje 1, 4 nebo vícenásobné balení obsahující 12 (2 balení po 6) předplněných injekčních stříkaček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Pegasys 180 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční stříkačka obsahuje stupnici odpovídající 180 mikrogramům (μg), 135 μg a 90 μg. Jedno balení obsahuje 1, 4 nebo vícenásobné balení obsahující 12 (2 balení po 6) předplněných injekčních stříkaček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakousko

Výrobce

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Rakousko

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakousko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.

Jak podávat přípravek Pegasys

Následující pokyny slouží k vysvětlení, jak použít přípravek Pegasys v předplněné injekční stříkačce pro vlastní injekční aplikaci léku Vám nebo Vašemu dítěti. Přečtěte si je laskavě co nejpozorněji a řiďte se jimi krok za krokem. Váš lékař či lékařka nebo sestra Vám poskytnou instrukce, jak aplikaci provádět.

Příprava

Před jakoukoli manipulací s lékem a pomůckami pro injekci si pečlivě umyjte ruce.

Nejdříve si připravte vše potřebné:

Obsaženo v balení léku:

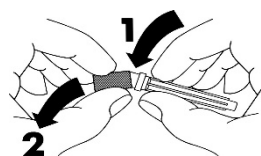
- předplněná stříkačka léku Pegasys
- injekční jehla

Není obsaženo v balení léku:

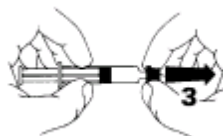
- čistící tampon
- malý obvaz nebo sterilní gáza
- náplast s polštářkem
- nádobka pro uložení odpadu

Příprava injekční stříkačky a jehly k injekci

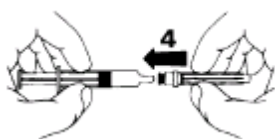
- Odstraňte ochranný kryt, který kryje zadní část jehly (1-2).



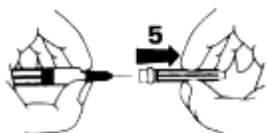
- Odstraňte gumovou čepičku z injekční stříkačky (3). Nedotýkejte se přitom její špičky.



- Jehlu pevně nasadíte na špičku injekční stříkačky (4).



- Odstraňte ochranný kryt jehly z jehly injekční stříkačky (5).



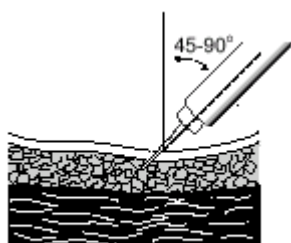
- K odstranění vzduchových bublin z injekční stříkačky držte stříkačku jehlou směrem vzhůru. Na stříkačku jemně klepejte, dokud vzduchové bubliny nevystoupají na povrch roztoku. Poté jemně zatlačte píst do pozice označující předepsanou dávku, tedy pozice, kde se okraj pístu dotýká stříkačky. Poté opět nasadte ochranný kryt na jehlu a uložte injekční stříkačku připravenou pro použití do vodorovné polohy.

- Počkejte, až roztok léku Pegasys dosáhne před aplikací pokojové teploty, nebo ohřejte injekční stříkačku v dlaních.
- Před vlastní aplikací injekce si pozorně prohlédněte injekční roztok; pokud je jeho zabarvení nezvyklé nebo obsahuje jakékoli částice, nepoužívejte ho.

Nyní jste připraveni k aplikaci dávky léku.

Aplikace injekčního roztoku

- Vyberte si vhodné místo v oblasti břicha nebo stehna (s výjimkou oblasti pupku a linie pasu), kam budete injekci aplikovat. Místa vpichu stále měňte.
- Očistěte a dezinfikujte místo vpichu čistícím tamponem.
- Počkejte, až dezinfikované místo uschne.
- Odstraňte ochranný kryt z injekční jehly.
- Prsty jedné ruky stiskněte kůži tak, aby vznikl kožní záhyb. Druhou rukou držte injekční stříkačku stejným způsobem, jakým držíte psací pero.
- Vpíchněte jehlu do vzniklého kožního záhybu pod úhlem 45° – 90° (6).



6

- Aplikujte roztok léku velmi jemným a pomalým tisknutím pístu injekční stříkačky po celou dobu injekce od příslušné kalibrační značky.
- Poté vytáhněte injekční stříkačku ven z kůže.
- Stlačte místo injekce na několik sekund malým kouskem složeného obvazu nebo sterilní gázou.

Místo injekce nemasírujte. Pokud místo injekce krvácí, zalepte jej náplastí s polštářkem.

Znehodnocení všech injekčních pomůcek

Injekční stříkačka, jehla a všechny ostatní injekční pomůcky jsou určeny pro jedno použití a musejí být po aplikaci injekce znehodnoceny. Injekční stříkačku a jehly je proto třeba umístit do uzavřené nádoby. Požádejte Vašeho lékaře, personál nemocnice nebo lékárníka o poskytnutí vhodné odpadní nádoby.