

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pegasys 135 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje  
peginterferonum alfa-2a\* ..... 135 mikrogramů

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 135 mikrogramů peginterferonu alfa-2a\*. 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-[monometoxypolyetylen glykolem].

Síla výrobku by neměla být srovnávána s jinými pegylovanými či nepegylovanými proteiny stejné terapeutické třídy. Další informace viz bod 5.1.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

Pomocná látka:

Benzylalkohol (10 mg/1 ml)

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Roztok je čirý bezbarvý až světle nažloutlý.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Chronická hepatitida B:

Pegasys je indikován pro léčbu dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B, HBeAg pozitivních nebo negativních, u kterých je jaterní onemocnění kompenzované a je prokázána virová replikace, zvýšené hodnoty ALT a s histologicky prokázaným zánětem a/nebo fibrózou jater (viz bod 4.4 a 5.1).

#### Chronická hepatitida C:

Přípravek Pegasys je určen k léčbě dospělých pacientů chronickou s hepatitidou C s pozitivním nálezem HCV-RNA v séru, včetně pacientů s kompenzovanou cirhózou jater a/nebo současně infikovaných klinicky stabilním virem HIV (viz bod 4.4).

Optimální způsob užití přípravku Pegasys u pacientů s chronickou hepatitidou C je v kombinaci s ribavirinem. Kombinace přípravku Pegasys a ribavirinu je indikována u pacientů dosud neléčených a u pacientů, u kterých selhala předcházející léčba interferonem alfa (pegylovaným nebo nepegylovaným) podávaným samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem.

Monoterapie je většinou indikována pouze v případě nesnášenlivosti nebo kontraindikace ribavirinu.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

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

Pokud bude přípravek Pegasys používán v kombinaci s ribavirinem, je nutné věnovat pozornost také souhrnu údajů o přípravku ribavirin (SPC).

### Podávaná dávka a doba léčby

#### Chronická hepatitida B:

Doporučené dávkování a trvání léčby Pegasysem jak u HBeAg-pozitivní, tak u HBeAg-negativní chronické hepatitidy B je 180 mikrogramů podávaných ve formě subkutánní injekce do břicha nebo stehna jednou týdně po dobu 48 týdnů.

#### Chronická hepatitida C – pacienti dosud neléčení:

Doporučovaná dávka přípravku Pegasys podávaného v monoterapii nebo v kombinaci s perorálním ribavirinem je 180 mikrogramů jednou týdně ve formě subkutánní injekce do břicha nebo stehna.

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

### Trvání léčby

Doba podávání terapie kombinované s ribavirinem u chronické hepatitidy C závisí na genotypu viru. Pacienti infikovaní virem HCV genotypu 1, kteří měli v týdnu 4 detekovatelnou HCV RNA, by měli 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 studie 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) by mělo 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, by měli 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. Celkově může být 16týdenní léčba spojena 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 zkrácování 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 (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 1000/1200 mg, která má trvat 48 týdnů.

**Tabulka 1: Doporučené dávkování kombinované terapie u pacientů s HCV**

Genotyp	Dávka přípravku Pegasys	Dávka ribavirinu	Délka léčby
Genotyp 1 LVL s RVR*	180 mikrogramů	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 týdnů nebo 48 týdnů
Genotyp 1 HVL s RVR*	180 mikrogramů	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 týdnů
Genotyp 4 s RVR	180 mikrogramů	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 týdnů nebo 48 týdnů
Genotyp 1 nebo 4 bez RVR	180 mikrogramů	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 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	16 týdnů 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= ≤ 800 000 IU/ml; HVL= > 800 000 IU/ml

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.

#### Chronická hepatitida C – již léčení pacienti:

Doporučená dávka přípravku Pegasys v kombinaci s ribavirinem je 180 µg jednou týdně subkutánně. Pacientům s hmotností nižší než 75 kg by měla být podávána dávka 1000 mg ribavirinu denně, pacientům s hmotností 75 kg a více by měla být podávána dávka 1200 mg ribavirinu denně. Pacienti s detekovatelným virem v týdnu 12 by měli terapii ukončit. Doporučená celková délka léčby je 48 týdnů. Pokud jsou léčeni pacienti infikovaní virem genotypu 1, kteří dříve neodpovídali na léčbu PEG-INF v kombinaci s ribavirinem, je doporučená celková délka léčby 72 týdnů (viz bod 5.1)

#### *Koinfekce HIV-HCV*

Doporučené dávkování přípravku Pegasys podávaného samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem v dávce 800 miligramů je 180 mikrogramů podkožně jednou týdně po dobu 48 týdnů, bez ohledu na genotyp. Bezpečnost a účinnost terapie kombinované s ribavirinem podávaným v dávce vyšší než 800 miligramů denně je v současné době studována. Léčba trvající méně než 48 týdnů nebyla dostatečně studována.

#### *Předpověditelnost odpovědi a nedostatečné odpovědi 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 6).

**Tabulka 2: Předpokládaná virologická odpověď při doporučeném dávkovacím schématu kombinované léčby s přípravkem Pegasys hodnocená ve 12. týdnu**

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	<b>95 %</b> (97/102)	467	271	<b>58 %</b> (271/467)
Genotyp 2 a 3 (N=96)	3	3	<b>100 %</b> (3/3)	93	81	<b>87 %</b> (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 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*

*Obecně*

Pokud je vyžadováno přizpůsobení dávek z důvodu výskytu středně těžkých až těžkých nežádoucích účinků (klinických a/nebo laboratorních), obecně se doporučuje iniciální redukce dávky 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 bod 4.4 a 4.8).

*Hematologické reakce (viz také tabulka 3)*

Snížení dávky je doporučováno při redukcí počtu neutrofilních granulocytů < 750/mm<sup>3</sup>. Pokud absolutní počet neutrofilních granulocytů poklesne na < 500/mm<sup>3</sup>, léčba by měla být přerušena na tak dlouho, dokud se počet neutrofilů nevrátí na hodnoty > 1000/mm<sup>3</sup>. 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 < 50 000/mm<sup>3</sup>. Přerušování terapie je doporučováno při snížení počtu trombocytů na < 25 000/mm<sup>3</sup>.

Specifická doporučení pro zvládnutí léčbou vyvolané anémie: 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 ≥ 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: Přízpůsobení dávek při výskytu nežádoucích účinků (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			< 750/mm <sup>3</sup>	< 500/mm <sup>3</sup>	
Počet trombocytů			< 50 000/mm <sup>3</sup> > 25 000/mm <sup>3</sup>		< 25 000/mm <sup>3</sup>
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 chronickou hepatitidou C běžné. Podobně jako u jiných alfa interferonů, bylo u pacientů léčených přípravkem Pegasys, včetně pacientů s virologickou odpovědí, pozorováno zvýšení hladin ALT oproti hodnotám vstupním (BL). Izolované zvýšení hodnoty ALT ( $\geq 10x$  horní hranice normy (ULN), nebo  $\geq 2x$  BL u pacientů s BL ALT  $\geq 10x$  ULN), které se upravilo bez nutnosti modifikovat dávky, bylo v klinických studiích s chronickou hepatitidou C pozorováno u 8 ze 451 pacientů léčených kombinovanou terapií. V případech progredujícího či perzistujícího zvýšení ALT by měla 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 chronickou hepatitidou B nejsou neobvyklá přechodná zvýšení hodnot ALT, která mohou překročit až desetinásobek horní laboratorní normy a mohou být odrazem imunitní reakce eliminující virus. Léčba by neměla být zahájena, pokud hodnota ALT překračuje desetinásobek horní laboratorní normy. Při výskytu vysokých hodnot ALT by se mělo zvážit pokračování v léčbě s častějším monitorováním jaterních funkcí. Jestliže došlo k vysazení Pegasysu či redukci jeho dávky, lze opět zahájit léčbu Pegasysem či zvýšit jeho dávku po odeznění vysokých hodnot ALT (viz bod 4.4).

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

##### *Starší pacienti*

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

##### *Pacienti ve věku do 18 let*

Bezpečnost a účinnost přípravku Pegasys nebyla pro tuto populaci stanovena. Pegasys je kontraindikován u novorozenců a malých dětí do 3 let věku vzhledem k tomu, že benzylalkohol je jednou z pomocných látek (viz bod 4.3 a 4.4).

### *Pacienti s renální poruchou*

U pacientů s renální poruchou v závěrečném stádiu by měla být podávána počáteční dávka 135 mikrogramů (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 by měla být dávka přípravku Pegasys odpovídajícím způsobem snížena.

### *Pacienti s jaterní poruchou*

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 = μmol/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)

### **4.3 Kontraindikace**

- Přecitlivělost na léčivou látku, alfa interferony, nebo na kteroukoliv z pomocných látek
- Autoimunitní hepatitida
- Závažná jaterní dysfunkce nebo dekompenzace jaterní cirhózy
- Novorozenci a malé děti do 3 let věku – vzhledem k přítomnosti pomocné látky benzylalkohol (údaje o benzylalkoholu viz bod 4.4)
- Závažné preexistující kardiovaskulární onemocnění v anamnéze, včetně nestabilních či nekontrolovatelných srdečních onemocnění v předchozích 6 měsících (viz bod 4.4)
- U nemocných koinfikovaných HIV-HCV s cirhózou, kteří mají Child-Pugh skóre  $\geq 6$ , je podávání přípravku Pegasys kontraindikováno

Pokud je přípravek Pegasys podáván v kombinaci s ribavirinem, je třeba věnovat pozornost také kapitole o kontraindikacích ribavirinu v souhrnu údajů o přípravku (SPC).

#### 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 6-ti 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), zmatenost a změny mentálního stavu. U pacientů by měl být pozorně sledován výskyt jakýchkoliv známek nebo příznaků psychiatrických poruch. Jestliže se tyto příznaky 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, mělo by k ní být přikročeno po zajištění příslušných individuálních diagnostických a terapeutických prostředků pro udržování psychiatrického stavu pacienta.

Pokud je přípravek Pegasys podáván v kombinaci s ribavirinem, je třeba věnovat pozornost také souhrnu údajů o přípravku ribavirin (SPC).

Před zařazením do studií chronické hepatitidy C byla u všech nemocných provedena jaterní biopsie. V určitých případech (jako u nemocných infikovaných virem genotypu 2 nebo 3) je léčba možná bez histologické konfirmace. Nutnost provedení jaterní biopsie by měla být zvážena s ohledem na současná léčebná doporučení.

U nemocných s normálními hodnotami ALT může být – oproti nemocným se zvýšenými hodnotami ALT – v průměru pomalejší progresse fibrózy. Proto je při rozhodování o léčbě zapotřebí posoudit další kritéria, např. genotyp HCV, věk, projevy mimojaterních chorob, riziko přenosu onemocnění, atd., která ovlivní rozhodování o léčbě.

Pomocná látka: Benzylalkohol. Pegasys je kontraindikován u kojenců a malých dětí do 3 let věku, protože obsahuje benzylalkohol jako pomocnou látku.

##### *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  $\geq 90\,000/\text{mm}^3$
- Absolutní počet neutrofilních granulocytů  $\geq 1500/\text{mm}^3$
- Adekvátně kontrolované funkce štítné žlázy (TSH a T4)

Hematologické testy by měly být opakovány po 2 až 4 týdnech a biochemické testy je nutno zopakovat ve 4. týdnu. Další vyšetření by měla být prováděna periodicky v průběhu léčby.

Podávání přípravku Pegasys bylo v klinických studiích provázeno poklesem celkového počtu bílých krvinek (WBC) a poklesem absolutního počtu neutrofilních granulocytů (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 chronickou hepatitidou C 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.

Podobně jako podávání jiných interferonů, vyžaduje podávání přípravku Pegasys v kombinaci s jinými léky s potenciálními myelosupresivními účinky zvýšenou pozornost.

Užití kombinované terapie přípravkem Pegasys s ribavirinem u pacientů s chronickou hepatitidou C, u kterých selhala přecházející léčba, nebylo adekvátně studováno u pacientů, kteří přerušili předchozí terapii kvůli hematologickým nežádoucím účinkům. Lékaři vedoucí léčbu u těchto pacientů by měli 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). Stejně jako u jiných interferonů byl při podávání přípravku Pegasys pozorován výskyt hypoglykémie, hyperglykémie a diabetu mellitu (viz bod 4.8). U pacientů s těmito onemocněními, která není možno účinně kontrolovat odpovídající medikací, by neměla 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. Podobně jako u jiných alfa interferonů, je i při léčbě přípravkem Pegasys pozorováno zvýšení hladin ALT nad hodnoty naměřené před zahájením léčby, a to i u pacientů s virologickou odpovědí. 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 chronickou hepatitidu B, na rozdíl od chronické hepatitidy C, nejsou neobvyklé exacerbace onemocnění během léčby, pro které jsou charakteristické přechodné a potenciálně závažné vzestupy hodnot sérové ALT. V klinických studiích s Pegasysem 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 horní laboratorní limit, byla dávka Pegasyse 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 urtika, 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. Přejídné exantémy nemusí nutně vést k přerušení léčby.

#### *Autoimunní choroby*

Při léčbě alfa interferony byl popsán vznik autoimunitních onemocnění. Zvýšené riziko existuje u nemocných s predispozicí k rozvoji autoimunních onemocnění. Pozorně musí být sledováni nemocní s příznaky autoimunních onemocnění; musí být posouzen přínos a riziko pokračující terapie interferonem (viz také bod 4.4 *Endokrinní systém* a 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 přípravkem Pegasys byly hlášeny závažné infekce (bakteriální, virové, mykotické). Je třeba ihned zahájit vhodnou antiinfekční terapii a uvážit přerušení léčby přípravkem Pegasys.

#### *Oční změny*

Podobně jako u jiných interferonů i při léčbě přípravkem Pegasys byly ve vzácných případech popsány retinopatie zahrnující hemorragie sítnice, tečky před očima (mušky), edém oční papily, oční 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. Nemocní 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 (podobně jako u jiných alfa interferonů) včetně dyspnoe, plicních infiltrátů, pneumonie a pneumonitidy. Léčba musí být přerušena při výskytu přetrvávajících či nevysvětlitelných plicních infiltrátů nebo plicního funkčního postižení.

#### *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 přípravku Pegasys nebyla u pacientů po transplantaci jater stanovena.

#### *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 překryvu těchto toxických účinků s Pegasysem, 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 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 krevních destiček a léčbu didanosinem (ddI).

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

Koinfikovaní pacienti musí být pečlivě monitorováni, jejich Child-Pugh skóre musí být stanovováno v průběhu terapie a léčba musí být neprodleně přerušena, pokud se Child-Pugh skóre zvyšuje na 7 a více.

U pacientů koinfikovaných HIV-HCV jsou k dispozici omezené údaje (N = 51) týkající se bezpečnosti a účinnosti léčby u subjektů s počtem CD4 buněk nižším než 200 buněk/ $\mu$ 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 by si měli 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 3,5 letou monoterapii přípravkem Pegasys v dávce 90  $\mu$ g/týden, nebylo pozorováno žádné významné snížení ve stupni progresse fibrózy nebo přidružených klinických příznaků.

### **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, debrisoquinu 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) teofylinu (markeru aktivity cytochromu P450 1A2), což dokládá inhibiční vliv přípravku Pegasys na aktivitu cytochromu P450 1A2. U pacientů, kteří užívají teofylin a přípravek Pegasys, by měly být monitorovány sérové hladiny teofylinu a podle nich upravována dávka přípravku. Interakce mezi teofylinem a přípravkem Pegasys je nejvyšší po více než 4 týdnech terapie.

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

Ve farmakokinetické studii zahrnující 24 pacientů s HCV, kteří současně dostávali udržovací léčbu metadonu (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 metadonu vyššími o 10 % až 15 % oproti hladinám na začátku studie. Klinická významnost tohoto nálezu není známa; přesto by u pacientů měly být monitorovány příznaky a symptomy toxicity metadonu. Zejména u pacientů dostávajících vysokou dávku metadonu je třeba mít na paměti riziko prodloužení QTc.

#### *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 (NRTIs).

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 Těhotenství a kojení**

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

Není známo, zda jsou složky tohoto léčivého přípravku vylučovány do lidského mléka. Z důvodu možného výskytu nežádoucích účinků u kojených dětí by mělo být kojení před zahájením léčby přerušeno.

#### *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 Pegasysem v kombinaci s ribavirinem a partnerky mužů léčených touto kombinací neotěhotněly. Ženy ve fertilním věku stejně jako jejich partneři musí užívat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a po dobu 4 měsíců po ukončení léčby. Jak mužští pacienti tak 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, by měli být upozorněni, aby se vyvarovali řízení vozidel a obsluhy strojů.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### *Zkušenosti z klinických studií*

##### Chronická hepatitida C

Výskyt a intenzita nejčastějších nežádoucích účinků po podání přípravku Pegasys byly obdobné jako u ostatních alfa-2a interferonů (viz tabulka 4). Nejčastější nežádoucí účinky po podání 180 mikrogramů přípravku Pegasys se zpravidla projevovaly v mírné nebo středně závažné intenzitě a bylo je možné zvládat bez nutnosti úpravy dávkování nebo přerušování léčby.

## Chronická hepatitida B

V klinických studiích s dobou léčby 48 týdnů a s následným 24týdenním obdobím sledování byl bezpečnostní profil Pegasyso u chronické hepatitidy B podobný tomu, jaký byl zaznamenán u chronické hepatitidy C. S výjimkou pyrexie byla většina hlášených nežádoucích účinků nápadně nižší u pacientů s CHB léčených přípravkem Pegasys v monoterapii oproti četnosti u pacientů s HCV léčených přípravkem Pegasys v monoterapii (viz tabulka 4). Nežádoucí příhody zaznamenané v klinických studiích se vyskytly u 88 % pacientů léčených přípravkem Pegasys oproti 53 % pacientů ve srovnávací skupině léčené lamivudinem; závažné nežádoucí příhody se vyskytly u 6 % pacientů léčených přípravkem Pegasys oproti 4 % pacientů léčených lamivudinem. Nežádoucí příhody nebo laboratorní odchylky, které vedly k ukončení účasti ve studii, se vyskytly u 5 % pacientů léčených přípravkem Pegasys, 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 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 72-týdenní léčby (13 % u pacientů s cirhózou a 15 % u pacientů s přechodem do cirhózy) než u 48-týdenní 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, byly 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 krevních destiček dosahujícím jen 50 000/mm<sup>3</sup> léčení po dobu 48 týdnů. Hematologické laboratorní abnormality pozorované v průběhu prvních 20 týdnů studie zahrnovaly anémii (26 % pacientů mělo hladinu hemoglobinu < 10g/dl), neutropénii (30 % pacientů mělo ANC pod 750/mm<sup>3</sup>), a trombocytopenii (13% pacientů mělo počet krevních destiček < 50 000 mm<sup>3</sup>) (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 příhod 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: hyperlaktacidémie/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 virémie HIV, a to ani v průběhu terapie, ani při následném sledování nemocných. Údaje o bezpečnosti jsou k dispozici pouze u omezeného počtu koinfikovaných nemocných (n=51) s počtem CD4+ buněk < 200/μl.

Tabulka 4 shrnuje nežádoucí účinky hlášené při monoterapii přípravkem Pegasys u pacientů s chronickou hepatitidou B či C a při kombinované léčbě přípravkem Pegasys a ribavirinem u pacientů s chronickou hepatitidou C.

**Tabulka 4: Nežádoucí účinky hlášené při monoterapii přípravkem Pegasys u pacientů s infikovaných HBV či HCV nebo při léčbě kombinované s ribavirinem u pacientů infikovaných HCV**

Orgánový systém	Velmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až < 1/10	Méně časté ≥1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥1/10000 až < 1/1000	Velmi vzácné <1/10000
Infekční a parazitární onemocnění		Infekce horních cest dýchacích, bronchitis, kandidová infekce úst, herpes simplex, mykotické, virové a bakteriální infekce	Pneumonie, infekce kůže	Endokarditida, zánět zevního zvukovodu	
Novotvary benigní a maligní			Nádor jater		
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytopenie, anemie, lymfadenopatie		Pancytopenie	Aplastická anemie
Poruchy imunitního systému			Sarkoidóza, tyreoiditida	Anafylaxe, systémový lupus erythematodes, revmatoidní artritida	Idiopatická nebo trombotická trombocytopenická purpura,
Endokrinní poruchy		Hypothyroidismus Hyperthyroidismus	Diabetes	Diabetická ketoacidóza	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		Dehydratace		
Psychiatrické poruchy	Deprese*, úzkost, insomnie*	Emoční poruchy, změny nálady, agresivita, nervozita, snížení libida	Sebevražedné úmysly, halucinace	Sebevražda, psychotické poruchy,	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, závrat*, poruchy koncentrace	Poruchy paměti, synkopa, slabost, migréna, hypestézie, hyperestézie, parestézie, třes, poruchy chuti, noční můry, somnolence	Periferní neuropatie	Kóma, křeče, obrna lícního nervu	
Oční poruchy		Rozmazané vidění, bolest oka, zánět oka, xeroftalmie	Retinální krvácení	Optická neuropatie, edém oční papily, retinální vaskulární poruchy, retinopatie, vřed rohovky	Ztráta zraku,
Ušní poruchy		Vertigo, bolest ucha	Ztráta sluchu		

Orgánový systém	Velmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až < 1/10	Méně časté ≥1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥1/10000 až < 1/1000	Velmi vzácné <1/10000
Srdeční poruchy		Tachykardie, palpitace, periferní otoky		Infarkt myokardu, kongestivní selhání srdce, angina pectoris, supraventrikulární tachykardie, arytmie, fibrilace síň, perikarditida, kardiomyopatie	
Cévní poruchy		Náhlé zrudnutí	Hypertenze	Krvácení do mozku, vaskulitida	
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	
Gastrointestinální poruchy	Průjem*, nausea*, bolest břicha*	Zvracení, dyspepsie, dysfagie, ulcerace ústní dutiny, krvácení z dásní, glositida, stomatitida, plynatost, sucho v ústech	Krvácení do zažívacího traktu	Peptický vřed, pankreatitida	
Poruchy jater a žlučových cest			Jaterní dysfunkce	Selhání jater, zánět žlučových cest, steatóza jater	
Poruchy kůže a podkoží	Alopecie, dermatitida, pruritus, suchá kůže	Vyrážka, zvýšená potivost, psoriáza, kopřivka, ekzém, kožní poruchy, fotosenzitivní reakce, noční pocení			Toxická epidermální nekrolýza, Stevens- Johnsonův syndrom, angioedém, multiformní erytém
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně	Myalgie, artralgie	Bolest zad, artritida, svalová slabost, bolest kostí, bolest šije, muskuloskeletární bolesti, svalové křeče		Myositida	
Porucha ledvin a močových cest				Renální insuficience	
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů		Impotence			

Orgánový systém	Velmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až < 1/10	Méně časté ≥1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥1/10000 až < 1/1000	Velmi vzácné <1/10000
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Pyrexie, ztuhlost*, bolest*, asténie, únava, reakce v místě vpichu, podrážděnost	Bolest na hrudi, onemocnění podobné chřipce, malátnost, letargie, návaly horka, žízeň			
Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde		Úbytek hmotnosti			
Zranění a otravy				Předávkování	

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

Nežádoucí příhody zjištěné po uvedení na trh

Poruchy nervového systému:

Mozková ischemie: četnost není známa

Poruchy oka:

Serózní odchlípení sítnice: četnost není známa

Stejně jako u dalších alfa interferonů bylo hlášeno serózní odchlípení sítnice při podávání přípravku Pegasys.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Rhabdomyolýza: četnost není známa

#### Laboratorní hodnoty

Léčba přípravkem Pegasys byla spojena s abnormálními laboratorními hodnotami: zvýšením ALT, zvýšením bilirubinu, poruchami elektrolytů (hypokalémií, hypokalcémií, hypofosfatémií), hyperglykémii, hypoglykémii a elevací triglyceridů (viz bod 4.4). Až u 2 % nemocných 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 došlo k návratu hodnot do úrovně před léčbou (viz bod 4.2 a bod 4.4).

Středně těžká (ANC: 0,749 – 0,5 x 10<sup>9</sup>/l) a těžká (ANC: < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l) neutropenie byla pozorována u 24 % (216/887), respektive 5 % (41/887) pacientů léčených po dobu 48 týdnů 180 mikrogramy přípravku Pegasys v kombinaci s 1000/1200 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 chronické hepatitidy B zaznamenán zvýšený výskyt neutralizujících protilátek. Nicméně v žádném z onemocnění tato skutečnost nekorelovala 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 těchto odchylek byla u pacientů léčených kombinací přípravku Pegasys s ribavirinem (NV15801) obdobná jako u jiných interferonů (4,9 %).

### *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 došlo k předčasnému přerušení léčby. Snížení hladin ANC pod 500 buněk/mm<sup>3</sup> bylo pozorováno u 13 % pacientů na monoterapii přípravkem Pegasys, resp. u 11 % pacientů s kombinovanou terapií. Ke snížení počtu krevních destiček pod 50000/mm<sup>3</sup> došlo u 10 % pacientů na monoterapii přípravkem Pegasys, resp. u 8 % pacientů s kombinovanou terapií. Anémie (hodnota hemoglobinu < 10g/dl) se vyskytla u 7 % pacientů na monoterapii přípravkem Pegasys, resp. u 14 % pacientů s kombinovanou terapií.

## **4.9 Předávkování**

Popsána byla předávkování od dvou injekcí ve dvou dnech (místo 1x týdně) až po každodenní aplikaci po dobu jednoho týdne (například 1260 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 leukémií. 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: imunostimulující agens/cytokin, ATC kód: L03A B11

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 60000, přičemž proteinová složka má hmotnost zhruba 20000.

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.

### Chronická hepatitida B:

#### Výsledky klinických studií

Do všech klinických studií byli zařazeni pacienti s chronickou hepatitidou B, 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 Pegasys s placebem proti Pegasysu 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 5. Ve studii WV16240 byly primárními ukazateli účinnosti léčby sérokonverze HBeAg a počet kopií HBV-DNA nižší než  $10^5$  kopií/ml. Ve studii WV16241 byly primárními ukazateli účinnosti léčby normalizace hodnot ALT a počet kopií HBV-DNA nižší než  $2 \times 10^4$  kopií/ml. HBV DNA byla stanovena za využití COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR testu (citlivost stanovení 200 kopií/ml).

Celkem 283 z 1351 (21 %) pacientů mělo pokročilou fibrózu nebo cirhózu jater, 85 pacientů z 1351 (6 %) trpělo cirhózou. Nebyl zjištěn žádný rozdíl v odpovědi na léčbu u těchto pacientů ve srovnání s pacienty bez pokročilé fibrózy nebo cirhózy.

**Tabulka 5: 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 % <sup>#</sup>	27 %	19 %	N/A	N/A	N/A
Pokles HBV DNA *	32 % <sup>#</sup>	34 %	22 %	43 % <sup>#</sup>	44 %	29 %
ALT Normalizace	41 % <sup>#</sup>	39 %	28 %	59 % <sup>#</sup>	60 %	44 %
HBsAg Sérokonverze	3 % <sup>#</sup>	3 %	0 %	3 %	2 %	0 %

\* pro HBeAg pozitivní pacienty: HBV DNA <  $10^5$  kopií/ml  
pro HBeAg negativní/anti-HBe – pozitivní pacienty: HBV DNA <  $2 \times 10^4$  kopií/ml

# hodnoty p (ve srovnání s lamivudinem)  $\leq 0,01$  (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 Pegasyssem, 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 Pegasyssem 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 pacientů

Do všech klinických studií byli zařazováni nemocní s chronickou hepatitidou C 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 14) 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/ $\mu$ l.

Léčebná schémata, trvání léčby a průběh studií u pacientů infikovaných HCV a pacientů současně infikovaných HIV-HCV, jsou zachycena v tabulkách 6, 7, 8 a v tabulce 14. 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 6: Virologická odpověď u HCV 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 $\mu$ g	Interferon alfa-2a 6 MIU/3 MIU + 3 MIU	Pegasys 180 $\mu$ g	Interferon alfa-2a 3 MIU	Pegasys 180 $\mu$ g + Ribavirin 1000/1200 mg	Pegasys 180 mcg + Ribavirin 1000/1200 mg	Interferon alfa-2b 3 MIU + Ribavirin 1000/1200 mg
	(N=701) 48 týdnů	(N=478) 48 týdnů	(N= 87) 48 týdnů	(N=88) 48 týdnů	(N=436) 48 týdnů	(N=453) 48 týdnů	(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 7 a tabulce 8 jsou shrnuty údaje o virologické odpovědi u pacientů monoinfikovaných HCV léčených přípravkem Pegasys v monoterapii a 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, 7 a 8).

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 7. Setrvalá virologická odpověď na terapii kombinací přípravku Pegasys s ribavirinem v závislosti na genotypu a virové náloži před léčbou u HCV pacientů**

	Studie NV15942				Studie NV15801	
	Pegasys 180 mcg  & Ribavirin 800 mg  24 týdnů	Pegasys 180 mcg  & Ribavirin 1000/1200 mg  24 týdnů	Pegasys 180 mcg  & Ribavirin 800 mg  48 týdnů	Pegasys 180 mcg  & Ribavirin 1000/1200 mg  48 týdnů	Pegasys 180 mcg  & Ribavirin 1000/1200 mg  48 týdnů	Interferon alfa-2b 3 MIU & Ribavirin 1000/1200 mg  48 týdnů
<b>Genotyp 1</b> Malá virová nálož Velká virová nálož	29 % (29/101) 41 % (21/51) 16 % (8/50)	42 % (49/118)* 52 % (37/71) 26 % (12/47)	41% (102/250)* 55 % (33/60) 36 % (69/190)	<b>52 % (142/271)*</b> <b>65 % (55/85)</b> <b>47 % (87/186)</b>	45 % (134/298) 53 % (61/115) 40 % (73/182)	36 % (103/285) 44 % (41/94) 33 % (62/189)
<b>Genotyp 2/3</b> Malá virová nálož Velká virová nálož	<b>84 % (81/96)</b> <b>85 % (29/34)</b> <b>84 % (52/62)</b>	81 % (117/144) 83 % (39/47) 80 % (78/97)	79 % (78/99) 88 % (29/33) 74 % (49/66)	80 % (123/153) 77 % (37/48) 82 % (86/105)	71 % (100/140) 76 % (28/37) 70 % (72/103)	61 % (88/145) 65 % (34/52) 58 % (54/93)
<b>Genotyp 4</b>	(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 1000/1200 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 1000/1200 miligramů, 48 týdnů vs. Pegasys 180 mikrogramů, ribavirin 1000/1200 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 8).

**Tabulka 8: Setrvalá virologická odpověď na základě rychlé protivirové odpovědi dosažené v týdnu 4 u HCV pacientů s genotypem 1 a 4 po léčbě přípravkem Pegasys v kombinaci s ribavirinem**

	Studie NV15942		Studie ML17131
	Pegasys 180 mikrogramů & Ribavirin 1000/1200 mg 24 týdnů	Pegasys 180 mikrogramů & Ribavirin 1000/1200 mg 48 týdnů	Pegasys 180 mikrogramů & Ribavirin 1000/1200 mg 24 týdnů
<b>Genotyp 1 RVR</b> Nízká virová nálož Vysoká virová nálož	90 % (28/31) 93 % (25/27) 75 % (3/4)	92 % (47/51) 96 % (26/27) 88 % (21/24)	77 % (59/77) 80 % (52/65) 58 % (7/12)
<b>Genotyp 1 bez RVR</b> Nízká virová nálož Vysoká virová nálož	24 % (21/87) 27 % (12/44) 21 % (9/43)	43 % (95/220) 50 % (31/62) 41 % (64/158)	- - -
<b>Genotyp 4 RVR</b>	(5/6)	(5/5)	92 % (22/24)
<b>Genotyp 4 bez RVR</b>	(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 9).

**Tabulka 9: Relaps virologické odpovědi na konci léčby u pacientů s rychlou odpovědí na léčbu**

	Studie NV15942		Studie NV15801
	Pegasys 180 mikrogramů & Ribavirin 1000/1200 mg 24 týdnů	Pegasys 180 mikrogramů & Ribavirin 1000/1200 mg 48 týdnů	Pegasys 180 mikrogramů & Ribavirin 1000/1200 mg 48 týdnů
<b>Genotyp 1 RVR</b>	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)
<b>Genotyp 4 RVR</b>	(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 10).

Ve studii NV17317, která zahrnovala pacienty infikované virem o genotypu 2 nebo 3, dostávali všichni pacienti Pegasys 180 µg 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 10).

**Tabulka 10: Setrvalá virologická odpověď dosahovaná celkově a v závislosti na rychlé virové odpovědi v týdnu 4 u pacientů s HCV genotypu 2 nebo 3 po léčbě přípravkem Pegasys v kombinaci s ribavirinem**

	Studie NV17317			
	Pegasys 180 µg & ribavirin 800 mg 16 týdnů	Pegasys 180 µg & ribavirin 800 mg 24 týdnů	Rozdíl v léčbě 95%CI	p- hodnota
<b>Genotyp 2 nebo 3</b>	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5%; -0,06%]	$p < 0,0001$
<b>Genotyp 2 nebo 3 RVR</b>	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

Získaná data naznačují, že zkrácení léčby na 16 týdnů je spojeno s vyšším rizikem relapsu (viz tabulka 11).

**Tabulka 11: Relaps virologické odpovědi po ukončení léčby u pacientů s genotypem 2 nebo 3 s rychlou virologickou odpovědí**

	Studie NV17317			
	<b>Pegasys 180 µg &amp; ribavirin 800 mg 16 týdnů</b>	<b>Pegasys 180 µg &amp; ribavirin 800 mg 24 týdnů</b>	<b>Rozdíl v léčbě 95%CI</b>	<b>p- hodnota</b>
<b>Genotyp 2 nebo 3 s RVR</b>	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 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 (1000 nebo 1200 mg/denně) v kombinaci s přípravkem Pegasys. Všechna ramena léčby měla 24 týdenní 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 12.

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

	<b>Pegasys 360/180 nebo 180 µg &amp; Ribavirin 1000/1200 mg 72 nebo 48 týdnů (N = 942) Pacienti s VR (virologická odpověď) v týdnu 12<sup>a</sup> (N = 876)</b>	<b>Pegasys 360/180 nebo 180 µg &amp; Ribavirin 1000/1200 mg 72 týdnů (N = 473) SVR u pacientů s VR (virologická odpověď) v týdnu 12<sup>b</sup> (N = 100)</b>	<b>Pegasys 360/180 nebo 180 µg &amp; Ribavirin 1000/1200 mg 48 týdnů (N = 469) SVR u pacientů s VR (virologická odpověď) v týdnu 12<sup>b</sup> (N = 57)</b>
<b>Celkově</b>	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)
<b>Genotyp 1 / 4</b>	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)
<b>Genotyp 2 / 3</b>	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Nízká virová nálož	(2/5)	—	(1/2)
Vysoká virová nálož	(11/19)	(3/4)	(1/7)
<b>Cirhóza - status</b>			
Cirhóza	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Bez cirhózy	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
<b>Nejlepší odpověď během předchozí léčby</b>			
≥2log <sub>10</sub> pokles HCV RNA	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
<2log <sub>10</sub> 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 chronickou hepatitidou C 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 1000/1200 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 13.

**Tabulka 13: Setrvalá virologická odpověď ve studii HALT-C u dříve léčených, ale nereagujících pacientů**

Předchozí léčba	Pegasys 180 µg a ribavirin 1000/1200 mg 48 týdnů
	Interferon
Peglylovaný interferon	34% (13/38)
Interferon a ribavirin	13% (90/692)
Peglylovaný 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 14.

**Tabulka 14: 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 µg + Placebo 48 týdnů	Pegasys 180 µg + Ribavirin 800 mg 48 týdnů
<b>Všichni pacienti</b>	12 % (33/285)*	20 % (58/286)*	40 % (116/289)*
<b>Genotyp 1</b>	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)
<b>Genotyp 2-3</b>	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 µg 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 µg ribavirin 800 mg vs. Pegasys 180 µg: 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 µg: poměr pravděpodobnosti (95 % CI) = 0,53 (0,33 až 0,85), p-hodnota (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszel test) = < 0,0084

*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.

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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 %.

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 dřene.

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

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 chronickou hepatitidou B nebo C 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*

Renální postižení bylo spojeno s mírně sníženým CL/F a prodloužením poločasu. U pacientů (n=3) s  $CL_{crea}$  mezi 20-40 ml/min byl průměrný CL/F redukován o 25 % v porovnání s pacienty s normálními renálními funkcemi. U hemodialyzovaných pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění, byla naměřena 25 % až 45 % redukce clearance, a dávka 135 mikrogramů přípravku u nich účinkovala obdobně dlouhou dobu jako dávka 180 mikrogramů u pacientů s normální funkcí ledvin (viz bod 4.2).

#### *Pohlaví*

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

#### *Vyšší věk*

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 (1663 vs. 1295 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 stehna, 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 opicím 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 (10 mg/1 ml)  
octan sodný  
kyselina octová  
voda na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Protože neexistují studie kompatibility, nesmí být tento léčivý přípravek míchán s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

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

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

### **6.5 Druh obalu a velikost 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. Velikost balení: 1, 4 nebo 12 předplněných injekčních stříkaček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

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

S nepoužitým přípravkem a částmi výrobku určenými k likvidaci by mělo být nakládáno v souladu s platnými předpisy.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/02/221/005  
EU/1/02/221/006  
EU/1/02/221/009

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

20. června 2002/ 20. června 2007

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

28/11/2008

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pegasys 180 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje

peginterferonum alfa-2a\* ..... 180 mikrogramů

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 180 mikrogramů peginterferonu alfa-2a\*. 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*, ns bis-[monometoxypolyetylen glykolem].

Síla výrobku by neměla být srovnávána s jinými pegylovanými či nepegylovanými proteiny stejné terapeutické třídy. Další informace viz bod 5.1.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

Pomocná látka:

Benzylalkohol (10 mg/1 ml)

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Roztok je čirý bezbarvý až světle nažloutlý.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Chronická hepatitida B:

Pegasys je indikován pro léčbu dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B, HBeAg pozitivních nebo negativních, u kterých je jaterní onemocnění kompenzované a je prokázána virová replikace, zvýšené hodnoty ALT a s histologicky prokázaným zánětem a/nebo fibrózou jater (viz bod 4.4 a 5.1).

#### Chronická hepatitida C:

Přípravek Pegasys je určen k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C s pozitivním nálezem HCV-RNA v séru, včetně pacientů s kompenzovanou cirhózou jater a/nebo současně infikovaných klinicky stabilním virem HIV (viz bod 4.4).

Optimální způsob užití přípravku Pegasys u pacientů s chronickou hepatitidou C je v kombinaci s ribavirinem. ombinace přípravku Pegasys a ribavirinu je indikována u pacientů dosud neléčených a u pacientů, u kterých selhala předcházející léčba interferonem alfa (pegylovaným nebo nepegylovaným) podávaným samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem.

Monoterapie je většinou indikována pouze v případě nesnášenlivosti nebo kontraindikace ribavirinu.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

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

Pokud bude přípravek Pegasys používán v kombinaci s ribavirinem, je nutné věnovat pozornost také souhrnu údajů o přípravku ribavirin (SPC).

### Podávaná dávka a doba léčby

#### Chronická hepatitida B:

Doporučené dávkování a trvání léčby Pegasysem jak u HBeAg-pozitivní, tak u HBeAg-negativní chronické hepatitidy B je 180 mikrogramů podávaných ve formě subkutánní injekce do břicha nebo stehna jednou týdně po dobu 48 týdnů.

#### Chronická hepatitida C – pacienti dosud neléčení:

Doporučovaná dávka přípravku Pegasys podávaného v monoterapii nebo v kombinaci s perorálním ribavirinem je 180 mikrogramů jednou týdně ve formě subkutánní injekce do břicha nebo stehna.

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

### Trvání léčby

Doba podávání terapie kombinované s ribavirinem u chronické hepatitidy C závisí na genotypu viru. Pacienti infikovaní virem HCV genotypu 1, kteří měli v týdnu 4 detekovatelnou HCV RNA, by měli 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 ve výchozím bodě studie 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 ve výchozím bodě studie ( $\leq 800,000$  IU/ml) by mělo 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, by měli 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. Celkově může být 16týdenní léčba spojena 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 zkrácování 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 (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 1000/1200 mg, která má trvat 48 týdnů.

**Tabulka 1: Doporučené dávkování kombinované terapie u pacientů s HCV**

Genotyp	Dávka přípravku Pegasys	Dávka ribavirinu	Délka léčby
Genotyp 1 LVL s RVR*	180 mikrogramů	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 týdnů nebo 48 týdnů
Genotyp 1 HVL s RVR*	180 mikrogramů	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 týdnů
Genotyp 4 s RVR	180 mikrogramů	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 týdnů nebo 48 týdnů
Genotyp 1 nebo 4 LVL bez RVR	180 mikrogramů	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 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	16 týdnů 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= ≤ 800 000 IU/ml; HVL= > 800 000 IU/ml

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.

#### Chronická hepatitida C – již léčení pacienti:

Doporučená dávka přípravku Pegasys v kombinaci s ribavirinem je 180 µg jednou týdně subkutánně. Pacientům s hmotností nižší než 75 kg by měla být podávána dávka 1000 mg ribavirinu denně, pacientům s hmotností 75 kg a více by měla být podávána dávka 1200 mg ribavirinu denně. Pacienti s detekovatelným virem v týdnu 12 by měli terapii ukončit. Doporučená celková délka léčby je 48 týdnů. Pokud jsou léčeni pacienti infikovaní virem genotypu 1, kteří dříve neodpovídali na léčbu PEG-INF v kombinaci s ribavirinem, je doporučená celková délka léčby 72 týdnů (viz bod 5.1)

#### *Koinfekce HIV-HCV*

Doporučené dávkování přípravku Pegasys podávaného samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem v dávce 800 miligramů je 180 mikrogramů podkožně jednou týdně po dobu 48 týdnů, bez ohledu na genotyp. Bezpečnost a účinnost terapie kombinované s ribavirinem podávaným v dávce vyšší než 800 miligramů denně je v současné době studována. Léčba trávající méně než 48 týdnů nebyla dostatečně studována.

#### *Předpověditelnost odpovědi a nedostatečné odpovědi 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 6).

**Tabulka 2: Předpokládaná virologická odpověď při doporučeném dávkovacím schématu kombinované léčby s přípravkem Pegasys hodnocená ve 12. týdnu**

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	<b>95 %</b> (97/102)	467	271	<b>58 %</b> (271/467)
Genotyp 2 a 3 (N=96)	3	3	<b>100 %</b> (3/3)	93	81	<b>87 %</b> (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 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

*Obecně*

Pokud je vyžadováno přizpůsobení dávek z důvodu výskytu středně těžkých až těžkých nežádoucích účinků (klinických a/nebo laboratorních), obecně se doporučuje iniciální redukce dávky 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 bod 4.4 a 4.8).

*Hematologické reakce (viz také tabulka 3)*

Snížení dávky je doporučováno při redukcí počtu neutrofilních granulocytů < 750/mm<sup>3</sup>. Pokud absolutní počet neutrofilních granulocytů poklesne na < 500/mm<sup>3</sup>, léčba by měla být přerušena na tak dlouho, dokud se počet neutrofilů nevrátí na hodnoty > 1000/mm<sup>3</sup>. 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 < 50 000/mm<sup>3</sup>. Přerušování terapie je doporučováno při snížení počtu trombocytů na < 25 000/mm<sup>3</sup>.

Specifická doporučení pro zvládnutí léčbou vyvolané anémie: 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 ≥ 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 (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			< 750/mm <sup>3</sup>	< 500/mm <sup>3</sup>	
Počet trombocytů			< 50 000/mm <sup>3</sup> > 25 000/mm <sup>3</sup>		< 25 000/mm <sup>3</sup>
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 chronickou hepatitidou C běžné. Podobně jako u jiných alfa interferonů, bylo u pacientů léčených přípravkem Pegasys, včetně pacientů s virologickou odpovědí, pozorováno zvýšení hladin ALT oproti hodnotám vstupním (BL). Izolované zvýšení hodnoty ALT ( $\geq 10x$  horní hranice normy (ULN), nebo  $\geq 2x$  BL u pacientů s BL ALT  $\geq 10x$  ULN), které se upravilo bez nutnosti modifikovat dávky, bylo v klinických studiích s chronickou hepatitidou C pozorováno u 8 ze 451 pacientů léčených kombinovanou terapií. V případech progredujícího či perzistujícího zvýšení ALT by měla 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 chronickou hepatitidou B nejsou neobvyklá přechodná zvýšení hodnot ALT, která mohou překročit až desetinásobek horní laboratorní normy a mohou být odrazem imunitní reakce eliminující virus. Léčba by neměla být zahájena, pokud hodnota ALT překračuje desetinásobek horní laboratorní normy. Při výskytu vysokých hodnot ALT by se mělo zvážit pokračování v léčbě s častějším monitorováním jaterních funkcí. Jestliže došlo k vysazení Pegasysu či redukci jeho dávky, lze opět zahájit léčbu Pegasysem či zvýšit jeho dávku po odeznění vysokých hodnot ALT (viz bod 4.4).

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Starší pacienti*

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

##### *Pacienti ve věku do 18 let*

Bezpečnost a účinnost přípravku Pegasys nebyla pro tuto populaci stanovena. Pegasys je kontraindikován u novorozenců a malých dětí do 3 let věku vzhledem k tomu, že benzylalkohol je jednou z pomocných látek (viz bod 4.3 a 4.4).

### *Pacienti s renální poruchou*

U pacientů s renální poruchou v závěrečném stádiu by měla být podávána počáteční dávka 135 mikrogramů (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 by měla být dávka přípravku Pegasys odpovídajícím způsobem snížena.

### *Pacienti s jaterní poruchou*

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 = μmol/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)

### **4.3 Kontraindikace**

- Přecitlivělost na léčivou látku, alfa interferony, nebo na kteroukoliv z pomocných látek
- Autoimunitní hepatitida
- Závažná jaterní dysfunkce nebo dekompenzace jaterní cirhózy
- Novorozenci a malé děti do 3 let věku – vzhledem k přítomnosti pomocné látky benzylalkohol (údaje o benzylalkoholu viz bod 4.4)
- Závažné preexistující kardiovaskulární onemocnění v anamnéze, včetně nestabilních či nekontrolovatelných srdečních onemocnění v předchozích 6 měsících (viz bod 4.4)
- U nemocných koinfikovaných HIV-HCV s cirhózou, kteří mají Child-Pugh skóre  $\geq 6$ , je podávání přípravku Pegasys kontraindikováno

Pokud je přípravek Pegasys podáván v kombinaci s ribavirinem, je třeba věnovat pozornost také kapitole o kontraindikacích ribavirinu v souhrnu údajů o přípravku (SPC).

#### 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 6-ti 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), zmatenost a změny mentálního stavu. U pacientů by měl být pozorně sledován výskyt jakýchkoliv známek nebo příznaků psychiatrických poruch. Jestliže se tyto příznaky 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, mělo by k ní být přikročeno po zajištění příslušných individuálních diagnostických a terapeutických prostředků pro udržování psychiatrického stavu pacienta.

Pokud je přípravek Pegasys podáván v kombinaci s ribavirinem, je třeba věnovat pozornost také souhrnu údajů o přípravku ribavirin (SPC).

Před zařazením do studií chronické hepatitidy C byla u všech nemocných provedena jaterní biopsie. V určitých případech (jako u nemocných infikovaných virem genotypu 2 nebo 3) je léčba možná bez histologické konfirmace. Nutnost provedení jaterní biopsie by měla být zvážena s ohledem na současná léčebná doporučení.

U nemocných s normálními hodnotami ALT může být – oproti nemocným se zvýšenými hodnotami ALT – v průměru pomalejší progresse fibrózy. Proto je při rozhodování o léčbě zapotřebí posoudit další kritéria, např. genotyp HCV, věk, projevy mimojaterních chorob, riziko přenosu onemocnění, atd., která ovlivní rozhodování o léčbě.

Pomocná látka: Benzylalkohol. Pegasys je kontraindikován u kojenců a malých dětí do 3 let věku, protože obsahuje benzylalkohol jako pomocnou látku.

##### *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  $\geq 90\,000/\text{mm}^3$
- Absolutní počet neutrofilních granulocytů  $\geq 1500/\text{mm}^3$
- Adekvátně kontrolované funkce štítné žlázy (TSH a T4)

Hematologické testy by měly být opakovány po 2 až 4 týdnech a biochemické testy je nutno zopakovat ve 4. týdnu. Další vyšetření by měla být prováděna periodicky v průběhu léčby.

Podávání přípravku Pegasys bylo v klinických studiích provázeno poklesem celkového počtu bílých krvinek (WBC) a poklesem absolutního počtu neutrofilních granulocytů (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 chronickou hepatitidou C, 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.

Podobně jako podávání jiných interferonů, vyžaduje podávání přípravku Pegasys v kombinaci s jinými léky s potenciálními myelosupresivními účinky zvýšenou pozornost.

Užití kombinované terapie přípravkem Pegasys s ribavirinem u pacientů s chronickou hepatitidou C, u kterých selhala přecházející léčba, nebylo adekvátně studováno u pacientů, kteří přerušili předchozí terapii kvůli hematologickým nežádoucím účinkům. Lékaři vedoucí léčbu u těchto pacientů by měli 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). Stejně jako u jiných interferonů byl při podávání přípravku Pegasys pozorován výskyt hypoglykémie, hyperglykémie a diabetu mellitu (viz bod 4.8). U pacientů s těmito onemocněními, která není možno účinně kontrolovat odpovídající medikací, by neměla 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. Podobně jako u jiných alfa interferonů, je i při léčbě přípravkem Pegasys pozorováno zvýšení hladin ALT nad hodnoty naměřené před zahájením léčby, a to i u pacientů s virologickou odpovědí. 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 chronickou hepatitidu B, na rozdíl od chronické hepatitidy C, nejsou neobvyklé exacerbace onemocnění během léčby, pro které jsou charakteristické přechodné a potenciálně závažné vzestupy hodnot sérové ALT. V klinických studiích s Pegasysem 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 horní laboratorní limit, byla dávka Pegasyse 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 urtika, 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. Přejídné exantémy nemusí nutně vést k přerušení léčby.

#### *Autoimunitní choroby*

Při léčbě alfa interferony byl popsán vznik autoantitěl 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).

#### *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 přípravkem Pegasys byly hlášeny závažné infekce (bakteriální, virové, mykotické). Je třeba ihned zahájit vhodnou antiinfekční terapii a uvážit přerušení léčby přípravkem Pegasys.

#### *Oční změny*

Podobně jako u jiných interferonů i při léčbě přípravkem Pegasys byly ve vzácných případech popsány retinopatie zahrnující hemorragie sítnice, tečky před očima (mušky), edém oční papily, oční neuropatie a obstrukce retinální artérie či vény, které mohou vést ke ztrátě zraku. Před zahájením léčby přípravkem Pegasys musí všichni nemocní prodělat vstupní oftalmologické vyšetření. Každý pacient, který si stěžuje na snížení či ztrátu zraku, musí podstoupit kompletní oční vyšetření. Nemocní 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 (podobně jako u jiných alfa interferonů) 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 přípravku Pegasys nebyla u pacientů po transplantaci jater stanovena.

#### *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 překryvu těchto toxických účinků s Pegasysem, 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 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 krevních destiček a léčbu didanosinem (ddI).

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

Koinfikovaní pacienti musí být pečlivě monitorováni, jejich Child-Pugh skóre musí být stanovováno v průběhu terapie a léčba musí být neprodleně přerušena, pokud se Child-Pugh skóre zvyšuje na 7 a více.

U pacientů koinfikovaných HIV-HCV jsou k dispozici omezené údaje (N = 51) týkající se bezpečnosti a účinnosti léčby u subjektů s počtem CD4 buněk nižším než 200 buněk/ $\mu$ 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 by si měli 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 3,5 letou monoterapii přípravkem Pegasys v dávce 90  $\mu$ g/týden, nebylo pozorováno žádné významné snížení ve stupni progresu fibrózy nebo přidružených klinických příznaků.

## **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, debrisoquinu 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) teofylinu (markeru aktivity cytochromu P450 1A2), což dokládá inhibiční vliv přípravku Pegasys na aktivitu cytochromu P450 1A2. U pacientů, kteří užívají teofylin a přípravek Pegasys, by měly být monitorovány sérové hladiny teofylinu a podle nich upravována dávka přípravku. Interakce mezi teofylinem a přípravkem Pegasys je nejvyšší po více než 4 týdnech terapie.

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

Ve farmakokinetické studii zahrnující 24 pacientů s HCV, kteří současně dostávali udržovací léčbu metadonu (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 metadonu vyššími o 10 % až 15 % oproti hladinám na začátku studie. Klinická významnost tohoto nálezu není známa; přesto by u pacientů měly být monitorovány příznaky a symptomy toxicity metadonu. Zejména u pacientů dostávajících vysokou dávku metadonu je třeba mít na paměti riziko prodloužení QTc.

#### *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 (NRTIs).

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 Těhotenství a kojení

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

Není známo, zda jsou složky tohoto léčivého přípravku vylučovány do lidského mléka. Z důvodu možného výskytu nežádoucích účinků u kojených dětí by mělo být kojení před zahájením léčby přerušeno.

##### *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 Pegasysem v kombinaci s ribavirinem a partnerky mužů léčených touto kombinací neotěhotněly. Ženy ve fertilním věku stejně jako jejich partneri musí užívat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a po dobu 4 měsíců po ukončení léčby. Jak mužští pacienti tak 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, by měli být upozorněni, aby se vyvarovali řízení vozidel a obsluhy strojů.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### *Zkušenosti z klinických studií*

##### Chronická hepatitida C

Výskyt a intenzita nejčastějších nežádoucích účinků po podání přípravku Pegasys byly obdobné jako u ostatních alfa-2a interferonů (viz tabulka 4). Nejčastější nežádoucí účinky po podání 180 mikrogramů přípravku Pegasys se zpravidla projevovaly v mírné nebo středně závažné intenzitě a bylo je možné zvládat bez nutnosti úpravy dávkování nebo přerušování léčby.

## Chronická hepatitida B

V klinických studiích s dobou léčby 48 týdnů a s následným 24týdenním obdobím sledování byl bezpečnostní profil Pegasyso u chronické hepatitidy B podobný tomu, jaký byl zaznamenán u chronické hepatitidy C. 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 HCV léčených přípravkem Pegasys v monoterapii (viz tabulka 4). Nežádoucí příhody zaznamenané v klinických studiích se vyskytly u 88 % pacientů léčených přípravkem Pegasys oproti 53 % pacientů ve srovnávací skupině léčené lamivudinem; závažné nežádoucí příhody se vyskytly u 6 % pacientů léčených přípravkem Pegasys oproti 4 % pacientů léčených lamivudinem. Nežádoucí příhody nebo laboratorní odchylky, které vedly k ukončení účasti ve studii, se vyskytly u 5 % pacientů léčených přípravkem Pegasys, 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 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 72-týdenní léčby (13 % u pacientů s cirhózou a 15 % u pacientů s přechodem do cirhózy) než u 48-týdenní 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, byly 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 krevních destiček dosahujícím jen 50 000/mm<sup>3</sup> léčení po dobu 48 týdnů. Hematologické laboratorní abnormality pozorované v průběhu prvních 20 týdnů studie zahrnovaly anémii (26 % pacientů mělo hladinu hemoglobinu < 10g/dl), neutropénii (30 % pacientů mělo ANC pod 750/mm<sup>3</sup>), a trombocytopenii (13% pacientů mělo počet krevních destiček < 50 000 mm<sup>3</sup>) (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 příhod 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: hyperlaktacidémie/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 virémie HIV, a to ani v průběhu terapie, ani při následném sledování nemocných. Údaje o bezpečnosti jsou k dispozici pouze u omezeného počtu koinfikovaných nemocných (n=51) s počtem CD4+ buněk < 200/μl.

Tabulka 4 shrnuje nežádoucí účinky hlášené při monoterapii přípravkem Pegasys u pacientů s chronickou hepatitidou B či C a při kombinované léčbě přípravkem Pegasys a ribavirinem u pacientů s chronickou hepatitidou C.

**Tabulka 4: Nežádoucí účinky hlášené při monoterapii přípravkem Pegasys u pacientů s infekcí HBV či HCV nebo při léčbě kombinované s ribavirinem u pacientů infikovaných HCV**

Orgánový systém	Velmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až < 1/10	Méně časté ≥1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥1/10000 až < 1/1000	Velmi vzácné <1/10000
Infekční a parazitární onemocnění		Infekce horních cest dýchacích, bronchitis, kandidová infekce úst, herpes simplex, mykotické, virové a bakteriální infekce	Pneumonie, infekce kůže	Endokarditida, zánět zevního zvukovodu	
Novotvary benigní a maligní			Nádor jater		
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytopenie, anemie, lymfadenopatie		Pancytopenie	Aplastická anemie
Poruchy imunitního systému			sarkoidóza, tyreoiditida	Anafylaxe, systémový lupus erythematodes , revmatoidní artritida	Idiopatická nebo trombotická trombocytopenická purpura, ,
Endokrinní poruchy		Hypothyroidismus Hyperthyroidismus	Diabetes	Diabetická ketoacidóza	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		Dehydratace		
Psychiatrické poruchy	Deprese*, úzkost, insomnie*	Emoční poruchy, změny nálady, agresivita, nervozita, snížení libida	Sebevražedné úmysly, halucinace	Sebevražda, psychotické poruchy	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, závrat*, poruchy koncentrace	Poruchy paměti, synkopa, slabost, migréna, hypestézie, hyperestézie, parestézie, třes, poruchy chuti, noční můry, somnolence	Periferní neuropatie	Kóma, křeče, obrna lícního nervu	
Oční poruchy		Rozmazané vidění, bolest oka, zánět oka, xeroftalmie	Retinální krvácení	Optická neuropatie, edém oční papily, retinální vaskulární poruchy, retinopatie, vřed rohovky	Ztráta zraku
Ušní poruchy		Vertigo, bolest ucha	Ztráta sluchu		
Srdeční poruchy		Tachykardie, palpítace, periferní otoky		Infarkt myokardu, kongestivní selhání srdce, angina pectoris, supraventrikulární tachykardie arytmie, fibrilace síní, perikarditida, kardiomyopatie	

Orgánový systém	Velmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až < 1/10	Méně časté ≥1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥1/10000 až < 1/1000	Velmi vzácné <1/10000
Cévní poruchy		Náhlé zrudnutí	Hypertenze	Krvácení do mozku, vaskulitida	
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	
Gastrointestinální poruchy	Průjem*, nausea*, bolest břicha*	Zvracení, dyspepsie, dysfagie, ulcerace ústní dutiny, krvácení z dásní, glositida, stomatitida, plynatost, sucho v ústech	Krvácení do zažívacího traktu	Peptický vřed, pankreatitida	
Poruchy jater a žlučových cest			Jaterní dysfunkce	Selhání jater, zánět žlučových cest, steatóza jater	
Poruchy kůže a podkoží	Alopecie, dermatitida, pruritus, suchá kůže	Vyrážka, zvýšená potivost, psoriáza, kopřivka, ekzém, kožní poruchy, fotosenzitivní reakce, noční pocení			Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, angioedém, multiformní erytém
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně	Myalgie, artralgie	Bolest zad, artritida, svalová slabost, bolest kostí, bolest šije, muskuloskeletární bolesti, svalové křeče		Myositida	
Poruchy ledvin a močových cest				Renální insuficience	
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů		Impotence			
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Pyrexie, ztuhlost*, bolest*, asténie, únava, reakce v místě vpichu, podrážděnost	Bolest na hrudi, onemocnění podobné chřipce, malátnost, letargie, návaly horka, žízeň			
Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde		Úbytek hmotnosti			

Orgánový systém	Velmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až < 1/10	Méně časté ≥1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥1/10000 až < 1/1000	Velmi vzácné <1/10000
Zranění a otravy				Předávkování	

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

Nežádoucí příhody zjištěné po uvedení na trh

Poruchy nervového systému:

Mozková ischemie: četnost není známa

Poruchy oka:

Serózní odchlípení sítnice: četnost není známa

Stejně jako u dalších alfa interferonů bylo hlášeno serózní odchlípení sítnice při podávání přípravku Pegasys.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Rhabdomyolýza: četnost není známa

#### *Laboratorní hodnoty*

Léčba přípravkem Pegasys byla spojena s abnormálními laboratorními hodnotami: zvýšením ALT, zvýšením bilirubinu, poruchami elektrolytů (hypokalémií, hypokalcémií, hypofosfatémií), hyperglykémii, hypoglykémii a elevací triglyceridů (viz bod 4.4). Až u 2 % nemocných 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 došlo k návratu hodnot do úrovně před léčbou (viz bod 4.2 a bod 4.4).

Středně těžká (ANC: 0,749 – 0,5 x 10<sup>9</sup>/l) a těžká (ANC: < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l) neutropenie byla pozorována u 24 % (216/887), respektive 5 % (41/887) pacientů léčených po dobu 48 týdnů 180 mikrogramy přípravku Pegasys v kombinaci s 1000/1200 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 chronické hepatitidy B zaznamenán zvýšený výskyt neutralizujících protilátek. Nicméně v žádném z onemocnění tato skutečnost nekorelovala 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 těchto odchylek byla u pacientů léčených kombinací přípravku Pegasys s ribavirinem (NV15801) obdobná jako u jiných interferonů (4,9 %).

#### *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 došlo k předčasnému přerušení léčby. Snížení hladin ANC pod 500 buněk/mm<sup>3</sup> bylo pozorováno u 13 % pacientů na monoterapii přípravkem Pegasys, resp. u 11 % pacientů s kombinovanou terapií. Ke snížení počtu krevních destiček pod 50000/mm<sup>3</sup> došlo u 10 % pacientů na monoterapii přípravkem Pegasys, resp. u 8 %

pacientů s kombinovanou terapií. Anémie (hodnota hemoglobinu < 10g/dl) se vyskytla u 7 % pacientů na monoterapii přípravkem Pegasys, resp. u 14 % pacientů s kombinovanou terapií.

#### 4.9 Předávkování

Popsána byla předávkování od dvou injekcí ve dvou dnech (místo 1x týdně) až po každodenní aplikaci po dobu jednoho týdne (například 1260 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 leukémií. 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: imunostimulující agens/cytokin, ATC kód: L03A B11

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 60000, přičemž proteinová složka má hmotnost zhruba 20000.

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.

#### Chronická hepatitida B:

##### Výsledky klinických studií

Do všech klinických studií byli zařazeni pacienti s chronickou hepatitidou B, 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 Pegasys s placebem proti Pegasysu 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 5. Ve studii WV16240 byly primárními ukazateli účinnosti léčby sérokonverze HBeAg a počet kopií HBV-DNA nižší než  $10^5$  kopií/ml. Ve studii WV16241 byly primárními ukazateli účinnosti léčby normalizace hodnot ALT a počet kopií HBV-DNA nižší než  $2 \times 10^4$  kopií/ml. HBV DNA byla stanovena za využití COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR testu (citlivost stanovení 200 kopií/ml).

Celkem 283 z 1351 (21 %) pacientů mělo pokročilou fibrózu nebo cirhózu jater, 85 pacientů z 1351 (6 %) trpělo cirhózou. Nebyl zjištěn žádný rozdíl v odpovědi na léčbu u těchto pacientů ve srovnání s pacienty bez pokročilé fibrózy nebo cirhózy.

**Tabulka 5: 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 % <sup>#</sup>	27 %	19 %	N/A	N/A	N/A
Pokles HBV DNA *	32 % <sup>#</sup>	34 %	22 %	43 % <sup>#</sup>	44 %	29 %
ALT Normalizace	41 % <sup>#</sup>	39 %	28 %	59 % <sup>#</sup>	60 %	44 %
HBsAg Sérokonverze	3 % <sup>#</sup>	3 %	0 %	3 %	2 %	0 %

\* pro HBeAg pozitivní pacienty: HBV DNA < 10<sup>5</sup> kopií/ml  
pro HBeAg negativní/anti-HBe – pozitivní pacienty: HBV DNA < 2 x 10<sup>4</sup> 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 Pegasysem, 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 Pegasysem 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 pacientů*

Do všech klinických studií byli zařazováni nemocní s chronickou hepatitidou C 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 14) byla zařazena pouze pacientů současně infikovaných 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 6, 7, 8 a v tabulce 14. 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 6: Virologická odpověď u HCV 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 1000/1200 mg  (N=436) 48 týdnů	Pegasys 180 mcg + Ribavirin 1000/1200 mg  (N=453) 48 týdnů	Interferon alfa-2b 3 MIU + Ribavirin 1000/1200 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 tabulkách 7 a 8 jsou shrnuty údaje o virologické odpovědi u pacientů monoinfikovaných HCV léčených přípravkem Pegasys v monoterapii a v kombinaci s ribavirinem ve vztahu ke genotypu a virové náloži před léčbou a 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 ve výchozím bodě studie a virologické odpovědi v týdnu 4 (viz tabulky 1, 7 a 8).

Rozdíly mezi jednotlivými léčebnými schémata nebyly významněji ovlivněny virovou náloží a přítomností nebo nepřítomností cirhózy, proto léčebná doporučení pro genotyp 1, 2 nebo 3 nejsou ovlivněna těmito vstupními charakteristikami.

**Tabulka 7: Setrvalá virologická odpověď na terapii kombinací přípravku Pegasys s ribavirinem v závislosti na genotypu a virové náloži před léčbou u HCV pacientů**

	Studie NV15942				Studie NV15801	
	Pegasys 180 mcg  & <b>Ribavirin</b> 800 mg  24 týdnů	Pegasys 180 mcg  & <b>Ribavirin</b> 1000/1200 mg  24 týdnů	Pegasys 180 mcg  & <b>Ribavirin</b> 800 mg  48 týdnů	Pegasys 180 mcg  & <b>Ribavirin</b> 1000/1200 mg  48 týdnů	Pegasys 180 mcg  & <b>Ribavirin</b> 1000/1200 mg  48 týdnů	<b>Interferon alfa-2b</b> 3 MIU & <b>Ribavirin</b> 1000/1200 mg  48 týdnů
<b>Genotyp 1</b>	29 % (29/101)	42 % (49/118)*	41% (102/250)*	<b>52 % (142/271)*</b>	45 % (134/298)	36 % (103/285)
Malá virová nálož	41 % (21/51)	52 % (37/71)	55 % (33/60)	<b>65 % (55/85)</b>	53 % (61/115)	44 % (41/94)
Velká virová nálož	16 % (8/50)	26 % (12/47)	36 % (69/190)	<b>47 % (87/186)</b>	40 % (73/182)	33 % (62/189)
<b>Genotyp 2/3</b>	<b>84 % (81/96)</b>	81 % (117/144)	79 % (78/99)	80 % (123/153)	71 % (100/140)	61 % (88/145)
Malá virová nálož	<b>85 % (29/34)</b>	83 % (39/47)	88 % (29/33)	77 % (37/48)	76 % (28/37)	65 % (34/52)
Velká virová nálož	<b>84 % (52/62)</b>	80 % (78/97)	74 % (49/66)	82 % (86/105)	70 % (72/103)	58 % (54/93)
<b>Genotyp 4</b>	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

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

\* Pegasys 180 mikrogramů, ribavirin 1000/1200 miligramů, 48 týdnů vs. Pegasys 180 mikrogramů, ribavirin 800 miligramů, 48 týdnů: poměr pravděpodobnosti (95 % CI) = 1,52 (,07-2,17) p-hodnota (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,020

\* Pegasys 180 mikrogramů, ribavirin 1000/1200 miligramů, 48 týdnů vs. Pegasys 180 mikrogramů, ribavirin 1000/1200 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 nebo 4 zkoumána na základě dosažení rychlé virologické odpovědi pozorované u pacientů s rychlou virologickou odpovědí v týdnu 4 ve studiích NV1542 a MN17131 (viz tabulka 8).

**Tabulka 8: Setrvalá virologická odpověď na základě rychlé protivirové odpovědi dosažené v týdnu 4 u HCV pacientů s genotypem 1 nebo 4 po léčbě přípravkem Pegasys v kombinaci s ribavirinem**

	Studie NV15942		Studie ML17131
	Pegasys 180 mikrogramů & <b>Ribavirin</b> 1000/1200 mg 24 týdnů	Pegasys 180 mikrogramů & <b>Ribavirin</b> 1000/1200 mg 48 týdnů	Pegasys 180 mikrogramů & <b>Ribavirin</b> 1000/1200 mg 24 týdnů
<b>Genotyp 1 RVR</b>	90 % (28/31)	92 % (47/51)	77 % (59/77)
Malá virová nálož	93 % (25/27)	96 % (26/27)	80 % (52/65)
Velká virová nálož	75 % (3/4)	88 % (21/24)	58 % (7/12)
<b>Genotyp 1 bez RVR</b>	24 % (21/87)	43 % (95/220)	-
Malá virová nálož	27 % (12/44)	50 % (31/62)	-
Velká virová nálož	21 % (9/43)	41 % (64/158)	-
<b>Genotyp 4 RVR</b>	(5/6)	(5/5)	92 % (22/24)
<b>Genotyp 4 bez RVR</b>	(3/6)	(4/6)	-

Malá virová nálož = ≤ 800,000 IU/ml; velká 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 9).

**Tabulka 9: Relaps virologické odpovědi na konci léčby u pacientů s rychlou odpovědí na léčbu**

	Studie NV15942		Studie NV15801
	<b>Pegasys</b> 180 mikrogramů & <b>Ribavirin</b> 1000/1200 mg 24 týdnů	<b>Pegasys</b> 180 mikrogramů & <b>Ribavirin</b> 1000/1200 mg 48 týdnů	<b>Pegasys</b> 180 mikrogramů & <b>Ribavirin</b> 1000/1200 mg 48 týdnů
<b>Genotyp 1 RVR</b>	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Malá virová nálož	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Velká virová nálož	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
<b>Genotyp 4 RVR</b>	(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 10).

Ve studii NV17317, která zahrnovala pacienty infikované virem o genotypu 2 nebo 3, dostávali všichni pacienti Pegasys 180 µg 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 10).

**Tabulka 10: Setrvalá virologická odpověď dosahovaná celkově a v závislosti na rychlé virové odpovědi v týdnu 4 u pacientů s HCV genotypu 2 nebo 3 po léčbě přípravkem Pegasys v kombinaci s ribavirinem**

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

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

Získaná data naznačují, že zkrácení léčby na 16 týdnů je spojeno s vyšším rizikem relapsu (viz tabulka 11).

**Tabulka 11: Relaps virologické odpovědi po ukončení léčby u pacientů s genotypem 2 nebo 3 s rychlou virologickou odpovědí**

	Studie NV17317			
	<b>Pegasys 180 µg &amp; ribavirin 800 mg 16 týdnů</b>	<b>Pegasys 180 µg &amp; ribavirin 800 mg 24 týdnů</b>	<b>Rozdíl v léčbě 95%CI</b>	<b>p- hodnota</b>
<b>Genotyp 2 nebo 3 s RVR</b>	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 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 (1000 nebo 1200 mg/denně) v kombinaci s přípravkem Pegasys. Všechna ramena léčby měla 24 týdenní 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 12.

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

	<b>Pegasys 360/180 nebo 180 µg &amp; Ribavirin 1000/1200 mg 72 nebo 48 týdnů (N = 942) Pacienti s VR (virologická odpověď) v týdnu 12<sup>a</sup> (N = 876)</b>	<b>Pegasys 360/180 nebo 180 µg &amp; Ribavirin 1000/1200 mg 72 týdnů (N = 473) SVR u pacientů s VR (virologická odpověď) v týdnu 12<sup>b</sup> (N = 100)</b>	<b>Pegasys 360/180 nebo 180 µg &amp; Ribavirin 1000/1200 mg 48 týdnů (N = 469) SVR u pacientů s VR (virologická odpověď) v týdnu 12<sup>b</sup> (N = 57)</b>
<b>Celkově</b>	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)
<b>Genotyp 1 / 4</b>	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)
<b>Genotyp 2 / 3</b>	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Nízká virová nálož	(2/5)	—	(1/2)
Vysoká virová nálož	(11/19)	(3/4)	(1/7)
<b>Cirhóza - status</b>			
Cirhóza	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Bez cirhózy	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
<b>Nejlepší odpověď během předchozí léčby</b>			
≥2log <sub>10</sub> pokles HCV RNA	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
<2log <sub>10</sub> 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 chronickou hepatitidou C 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 1000/1200 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 13.

**Tabulka 13: Setrvalá virologická odpověď ve studii HALT-C u dříve léčených, ale nereagujících pacientů**

Předchozí léčba	Pegasys 180 µg a ribavirin 1000/1200 mg 48 týdnů
Interferon	27% (70/255)
Peglylovaný interferon	34% (13/38)
Interferon a ribavirin	13% (90/692)
Peglylovaný 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 14.

**Tabulka 14: 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 µg + Placebo 48 týdnů	Pegasys 180 µg + Ribavirin 800 mg 48 týdnů
<b>Všichni pacienti</b>	12 % (33/285)*	20 % (58/286)*	40 % (116/289)*
<b>Genotyp 1</b>	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)
<b>Genotyp 2-3</b>	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 µg 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 µg ribavirin 800 mg vs. Pegasys 180 µg: 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 µg: poměr pravděpodobnosti (95 % CI) = 0,53 (0,33 až 0,85), p-hodnota (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszel test) = < 0,0084

*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.

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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 %.

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 dřene.

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

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 chronickou hepatitidou B nebo C 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*

Renální postižení bylo spojeno s mírně sníženým CL/F a prodloužením poločasu. U pacientů (n=3) s  $CL_{crea}$  mezi 20-40 ml/min byl průměrný CL/F redukován o 25 % v porovnání s pacienty s normálními renálními funkcemi. U hemodialyzovaných pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění, byla naměřena 25 % až 45 % redukce clearance, a dávka 135 mikrogramů přípravku u nich účinkovala obdobně dlouhou dobu jako dávka 180 mikrogramů u pacientů s normální funkcí ledvin (viz bod 4.2).

#### *Pohlaví*

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

#### *Vyšší věk*

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 (1663 vs. 1295 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 stehna, 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 opicím 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 (10 mg/1 ml)  
octan sodný  
kyselina octová  
voda na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Protože neexistují studie kompatibility, nesmí být tento léčivý přípravek míchán s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

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

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

### **6.5 Druh obalu a velikost 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. Velikost balení: 1, 4 nebo 12 předplněných injekčních stříkaček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

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

S nepoužitým přípravkem a částmi výrobku určenými k likvidaci by mělo být nakládáno v souladu s platnými předpisy.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/02/221/007  
EU/1/02/221/008  
EU/1/02/221/010

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

20. června 2002/ 20. června 2007

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

28/11/2008