

Olysio[®] (symeprewir)

w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C

Analiza problemu decyzyjnego

Wersja 1.1

Kraków 2015

Wykonawca:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę [REDACTED]

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 04 marca 2015 r.

Spis treści

Wykaz skrótów	7
1. Analiza problemu decyzyjnego.....	9
1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	10
1.2. Opis problemu zdrowotnego.....	10
1.2.1. Wirusowe zapalenie wątroby typu C (ICD-10: B17.a, B18.2)	10
1.2.2. Epidemiologia	12
1.2.3. Przebieg kliniczny zakażenia HCV oraz jego powikłania	13
1.2.4. Diagnostyka zakażenia.....	19
1.2.5. Leczenie WZW C	22
1.3. Obecna praktyka kliniczna – program lekowy leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C	28
1.4. [Redacted]	32
1.5. Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej.....	43
1.6. Liczebność populacji docelowej	44
1.7. Opis ocenianej interwencji – Olyso®	46
1.7.1. Zagadnienia rejestracyjne	46
1.7.2. Grupa farmakoterapeutyczna	46
1.7.3. Kod ATC	46
1.7.4. Dostępne preparaty.....	46
1.7.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	46
1.7.6. Wskazania.....	50
1.7.7. Dawkowanie i sposób podawania	50
1.7.8. Przeciwwskazania.....	54
1.7.9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	55
1.7.10. Wpływ na płodność, ciążę i laktację	58
1.7.11. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	59
1.7.12. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	67
1.7.13. Obecny sposób finansowania i reguły refundacji dotyczące ocenianej interwencji	67
1.8. Dobór komparatorów celem porównawczej oceny symeprewiru.....	68
1.9. Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny symeprewiru.....	69
1.10. Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania symeprewiru w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C	70

1.11. Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania preparatu Olysio®	72
1.12. Zakres analiz	74
1.12.1. Analiza efektywności klinicznej	74
1.12.2. Analiza ekonomiczna	75
1.12.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	76
2. Piśmiennictwo	78
3. Załączniki	83
3.1. Opis skal histopatologicznej oceny zmian w przebiegu WZW C	84
3.1.1. Skala METAVIR.....	84
3.1.2. Skala Scheuera.....	85
3.1.3. Skala Ishaka	85
3.2. Opis komparatora – Incivo (telaprewir)®	87
3.2.1. Zagadnienia rejestracyjne	87
3.2.2. Grupa farmakoterapeutyczna	87
3.2.3. Kod ATC	87
3.2.4. Dostępne preparaty.....	87
3.2.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	87
3.2.6. Wskazania.....	90
3.2.7. Dawkowanie i sposób podawania	90
3.2.8. Przeciwwskazania.....	95
3.2.9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	95
3.2.10. Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	104
3.2.11. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	105
3.2.12. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	114
3.2.13. Obecny sposób finansowania i reguły refundacji dotyczące ocenianej interwencji... ..	114
3.3. Opis komparatora – Victrelis® (boceprewir)	115
3.3.1. Zagadnienia rejestracyjne	115
3.3.2. Grupa farmakoterapeutyczna	115
3.3.3. Kod ATC	115
3.3.4. Dostępne preparaty.....	115
3.3.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	115
3.3.6. Wskazania.....	120

3.3.7.	Dawkowanie i sposób podawania	121
3.3.8.	Przeciwwskazania	124
3.3.9.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	124
3.3.10.	Wpływ na płodność, ciążę i laktację	129
3.3.11.	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	130
3.3.12.	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	137
3.3.13.	Obecny sposób finansowania i reguły refundacji dotyczące komparatora	137
3.4.	Opis komparatora – Rebetol® (rybawiryna)	138
3.4.1.	Zagadnienia rejestracyjne	138
3.4.2.	Grupa farmakoterapeutyczna	138
3.4.3.	Kod ATC	138
3.4.4.	Dostępne preparaty	138
3.4.5.	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	138
3.4.6.	Wskazania	141
3.4.7.	Dawkowanie i sposób podawania	142
3.4.8.	Przeciwwskazania	149
3.4.9.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	150
3.4.10.	Wpływ na płodność, ciążę i laktację	157
3.4.11.	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	158
3.4.12.	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	160
3.4.13.	Obecny sposób finansowania i reguły refundacji dotyczące ocenianej interwencji ...	160
3.5.	Opis komparatora – Pegasys® (peginterferon alfa 2a)	161
3.5.1.	Zagadnienia rejestracyjne	161
3.5.2.	Grupa farmakoterapeutyczna	161
3.5.3.	Kod ATC	161
3.5.4.	Dostępne preparaty	161
3.5.5.	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	162
3.5.6.	Wskazania	165
3.5.7.	Dawkowanie i sposób podawania	165
3.5.8.	Przeciwwskazania	172
3.5.9.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	172
3.5.10.	Wpływ na płodność, ciążę i laktację	179
3.5.11.	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	182

3.5.1.	Obecny sposób finansowania i reguły refundacji dotyczące ocenianej interwencji ...	182
3.6.	Opis komparatora – PegIntron® (peginterferon alfa-2b)	183
3.6.1.	Zagadnienia rejestracyjne	183
3.6.2.	Grupa farmakoterapeutyczna	183
3.6.3.	Kod ATC	183
3.6.4.	Dostępne preparaty.....	183
3.6.5.	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	184
3.6.6.	Wskazania.....	187
3.6.7.	Dawkowanie i sposób podawania	188
3.6.8.	Przeciwwskazania.....	195
3.6.9.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	196
3.6.10.	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	202
3.6.11.	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	203
3.6.12.	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	205
3.6.1.	Obecny sposób finansowania i reguły refundacji dotyczące ocenianej interwencji ...	205
3.7.	Spis tabel	206
3.8.	Spis wykresów	208

Wykaz skrótów

AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
AEs	działania niepożądane (z ang. <i>adverse events</i>)
AFP	α-fetoproteina
ALT	aminotransferazy alaninowej (z ang. <i>alanine transaminase</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AUC	pole powierzchni pod krzywą (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
bd.	brak danych
bDNA	rozgałęzione DNA (z ang. <i>branched DNA</i>)
BMI	wskaźnika masy ciała (z ang. <i>body-mass index</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
DCF	schemat leczenia: doksorubicyna, cisplatyna, fluorouracyl
DNA	kwask deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DRESS	<i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>
DVR	późna odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>delayed viral response</i>)
EASL	<i>European Association for the Study of Liver</i>
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECDC	<i>European Center of Disease Control</i>
ELISA	test immunoenzymatyczny (z ang. <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
eRVR	poszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>extended rapid virologic response</i>)
ETR	odpowiedź na końcu terapii (z ang. <i>end of treatment response</i>)
EVR	wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR, z ang. <i>early viral response</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GGN	górną granicą normy
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>hepatitis B virus</i>)
HCC	rak wątrobowokomórkowy (z ang. <i>hepatic cell carcinoma</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>hepatitis C virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HR	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IFN	interferon
IFN+R	placebo + peg-IFN + RBV
ITPA	trifosfataza inozynowa (z ang. <i>inosine triphosphatase</i>)

ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention-to-treat</i>)
iv.	dożylnie (z ang. <i>intravenous</i>)
M	marskość wątroby
nd.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny
NS	nieistotne statystycznie
Nz	nieznany
p.o.	doustnie (z łac. <i>per os</i>)
Pbo	placebo
peg	pegylowany
pEVR	częściowa wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR, z ang. <i>partial early viral response</i>)
PICO	z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
RB	korzyść względna (z ang. <i>relative benefit</i>)
RBV	rybawiryna
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RGV	schemat leczenia zależny od odpowiedzi wirusologicznej (z ang. <i>response-guided therapy</i>)
RNA	kwas rybonukleinowy (z ang. <i>ribonucleic acid</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>relative risk</i>)
RT-PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy przy użyciu odwrotnej transkryptazy (z ang. <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>)
RVR	szybka odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>Rapid Virologic Response</i>)
SAEs	poważne działania niepożądane (z ang. <i>serious adverse events</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)
STAT-C	leki wybiórczo działające na białka kluczowe dla replikacji HCV (z ang. <i>specifically targeted antiviral therapy for hepatitis C</i>)
SVR	trwała odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>sustained virological response</i>)
T	telaprewir
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	badanie ultrasonograficzne
WHO	<i>World Health Organisation</i>
WMD	średnia ważona różnica (z ang. <i>weighted mean difference</i>)
WZW C	wirusowe zapalenie wątroby typu C
ZBM	brak lub minimalne włóknienie
ZP	włóknienie przeszłowe
ZW	włóknienie wrotne

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia, w związku oceną zasadności finansowania symeprewiru (Olysio®) w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) wywołanego genotypem 1 lub 4 HCV, u dorosłych pacjentów, wcześniej nieleczonych [REDACTED] lub chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (zgodnie z uzgodnionym programem lekowym).

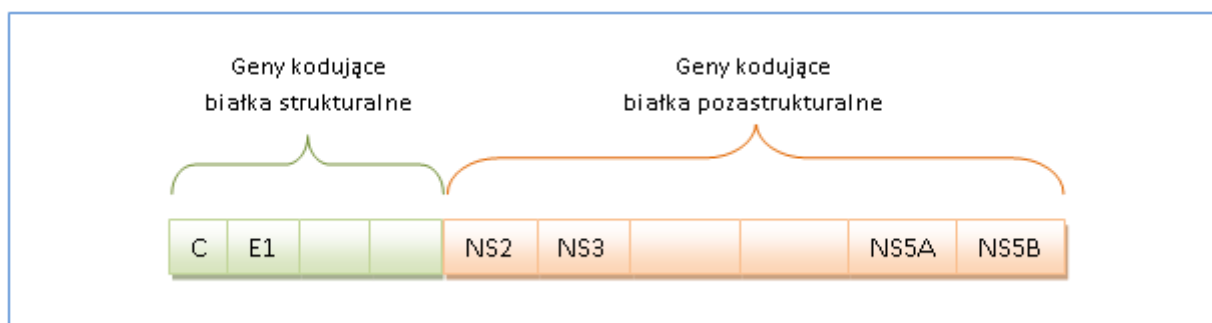
1.2. Opis problemu zdrowotnego

1.2.1. Wirusowe zapalenie wątroby typu C (ICD-10: B17.a, B18.2)

1.2.1.1. Wirus HCV

Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) wywoływane jest przez wirusa rodzaju *flaviviridae*, z rodziny *hepacivirus*. Pojedyncza cząstka wirusa HCV (z ang. *hepatitis C virus*), zbudowana jest z otoczki lipidowej oraz kapsydu zawierającego materiał genetyczny, czyli pojedynczą nić RNA o dodatniej polarności, wielkości około 9,6 tysiąca zasad. Koduje ona polipeptyd zbudowany z około 3 000 aminokwasów, który w przebiegu obróbki posttranslacyjnej rozcinany jest za pomocą proteaz wirusowych oraz tych pochodzących z organizmu gospodarza na szereg białek strukturalnych oraz czynnościowych (Budkowska 2009). Wirus HCV zidentyfikowany został w roku 1989, jako czynnik sprawczy zapalenia wątroby typu nie-A nie-B (Mertens 2010). Charakterystyczna jest bardzo duża zmienność w obrębie jego materiału genetycznego. Obecnie znanych jest co najmniej sześć różnych genotypów HCV, oznaczanych arabskimi cyframi od 1 do 6, dzielących się dalej na około 100 podtypów (Budkowska 2009). Poszczególne typy wirusa różnią się między sobą w zakresie około 31-34% sekwencji, natomiast w obrębie podtypów różnice dotyczą 2-23% sekwencji. Najpowszechniej występuje typ 1 HCV, który wykrywany jest w 40-80% przypadków chorych na przewlekłe WZW typu C. Genotyp 1 najczęściej występuje w Stanach Zjednoczonych, Europie i Japonii, natomiast genotyp 4 dominuje w Egipcie i krajach Bliskiego Wschodu. W Polsce około 80% chorych jest zakażonych genotypem 1, głównie podtypem 1b (Czepiel 2008). Poglądowy schemat struktury genomu wirusa prezentuje poniższy wykres.

Wykres 1. Struktura genomu wirusa HCV (wg Banerjee 2010).



Genotyp wirusa warunkuje odpowiedź na leki przeciwwirusowe oraz może wpływać na rodzaj zmian rozwijających się w poszczególnych narządach. Przykładowo istnieje zależność pomiędzy typem 3 wirusa a rozwojem stłuszczenia wątroby (Juszczak 2014).

1.2.1.2. Drogi szerzenia zakażenia

Człowiek jest jedynym rezerwuarem HCV. Do zakażenia wirusem dochodzi poprzez kontakt z krwią chorego, pochodzącymi z niej produktami krwiopochodnymi, kontakty seksualne, jak również tak zwaną drogą wertykalną. Jeżeli droga zakażenia nie jest znana, mówi się o tzw. „zakażeniu sporadycznym”. Zakaźna jest przede wszystkim krew, w mniejszym stopniu inne tkanki i płyny ustrojowe. Jeden mililitr krwi chorego na przewlekłe WZW C zawiera od 10^5 do 10^7 cząstek wirusa. Duży odsetek zakażeń, 57% do 90%, występuje wśród narkomanów przyjmujących środki odurzające drogą dożylną. Kolejną grupę wysokiego ryzyka stanowią chorzy na hemofilię – szacuje się, że 50% do 90% tych pacjentów jest nosicielami HCV. Wśród pacjentów hemodializowanych odsetek zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C wynosi 30% do 60% (Juszczak 2014). W kwestii zakażeń wertykalnych nadal pozostaje wiele niewyjaśnionych kwestii. Mechanizm przeniesienia infekcji z matki na dziecko nie został dokładnie opisany, nie jest znany moment, w którym do niego dochodzi, ani żadne sposoby ochrony dziecka przed zakażeniem HCV (Czepiel 2008).

1.2.1.3. Profilaktyka zakażeń

Istotnym źródłem szerzenia się infekcji HCV są zakażenia nabyte podczas zabiegów medycznych: diagnostycznych, jak leczniczych. Zakażenia te dotyczą zarówno pracowników wykonujących profesje medyczne, jak również pacjentów. W ramach prewencji prowadzone są zorganizowane działania, mające na celu wczesne wykrywanie nowych ognisk zakażeń, przerywanie łańcucha epidemiologicznego oraz leczenie osób zakażonych. W wielu krajach Unii Europejskiej wprowadzone zostały programy, obejmujące monitorowanie wybranych populacji pod kątem zakażenia (ECDC 2010b). W Polsce prewencja rozprzestrzeniania się zakażeń wirusem HCV stanowi jeden z celów operacyjnych Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007-2015 (MZ 2007).

Profilaktyka zakażeń wirusem HCV obejmuje przede wszystkim restrykcyjne przestrzeganie przepisów sanitarnych, w tym odpowiednie techniki sterylizacji sprzętu medycznego. Poza placówkami medycznymi istotną rolę odgrywa promowanie w społeczeństwie odpowiednich zachowań, jak unikanie ekspozycji na materiał potencjalnie zakaźny oraz redukcja liczby ryzykownych zachowań, mogących prowadzić do infekcji (ECDC 2010a, ECDC 2010b, Juszczyk 2014).

W chwili obecnej brak jest możliwości zastosowania czynnej profilaktyki pierwotnej zakażenia HCV. Nie istnieją surowice odpornościowe oraz metody czynnego uodpornienia. Intensywne badania prowadzone nad rozwojem szczepionki nie przyniosły dotychczas zadowalających rezultatów (Yu 2010).

1.2.2. Epidemiologia

Szacunki WHO mówią, że na świecie wirusem zapalenia wątroby typu C zakażonych jest 170 milionów osób, natomiast chorobowość z tego powodu dotyczy 3% populacji ogólnej. Częstość występowania przewlekłego WZW C zależy od regionu geograficznego. Według ECDC (z ang. *European Center of Disease Control*), w roku 2007 na terenie Europy odnotowano średnio 6,9 przypadku zakażenia HCV na 100 000 osób. Współczynnik ilości zgłoszonych przypadków wzrósł od roku 1995 o 2,6 przypadku na 100 000 osób, choć ta zmiana może być następstwem lepszej diagnostyki i zgłaszalności niż realnego wzrostu liczby zachorowań (ECDC 2010a).

Polskie dane epidemiologiczne za lata 2009 oraz 2019, dostępne w rejestrach Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny, określają **roczną zapadalność na WZW C** odpowiednio na poziomie 5,08 oraz 5,29 przypadku na 100 tysięcy osób (PZH 2012). Najwyższa zapadalność wśród mężczyzn, jak i kobiet obserwowana była w grupie wiekowej 50-54. Biorąc pod uwagę zróżnicowanie zapadalności ze względu na region kraju, najwięcej nowych rozpoznań odnotowano w województwie mazowieckim, natomiast najmniej w podlaskim (PZH 2012). NIZP-PZH posługuje się ścisłą definicją wirusowego zapalenia wątroby, przedstawioną w 2014 roku. Według niej przypadek potwierdzony WZW C stanowi osoba spełniająca kryteria laboratoryjne (PZH 2014):

- co najmniej trzy z następujących:
- wykrycie kwasu nukleinowego wirusa zapalenia wątroby typu C w surowic krwi (HCV RNA);
- wykrycie antygeny rdzeniowego wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV-core);
- wykazanie obecności swoistych przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C (anty-HCV), potwierdzone testem potwierdzającym na obecność przeciwciał (np. immunoblot) u osób starszych niż 18 miesięcy, bez dowodu zwalczania zakażenia.

Wcześniej stosowana definicja z roku 2005, za przypadek potwierdzony uważała jedynie przypadki objawowe, potwierdzone laboratoryjnie.

W literaturze naukowej, pomimo wykonania szczegółowego przeglądu, nie odnaleziono polskich lub ogólnosięwiatowych danych dotyczących współczynników zapadalności (zachorowalności) i chorobowości (rozpowszechnienia) dotyczących populacji docelowej [redacted]

Koinfekcja HCV oraz HIV

Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C mogą współwystępować z infekcją wirusem HIV. Sytuację taką określa się mianem koinfekcji. Szacuje się, że wśród zakażonych wirusem HIV w Polsce ok. 60-70% osób nadkażonych jest HCV (*Inglot 2007*).

Koinfekcja HCV oraz HBV

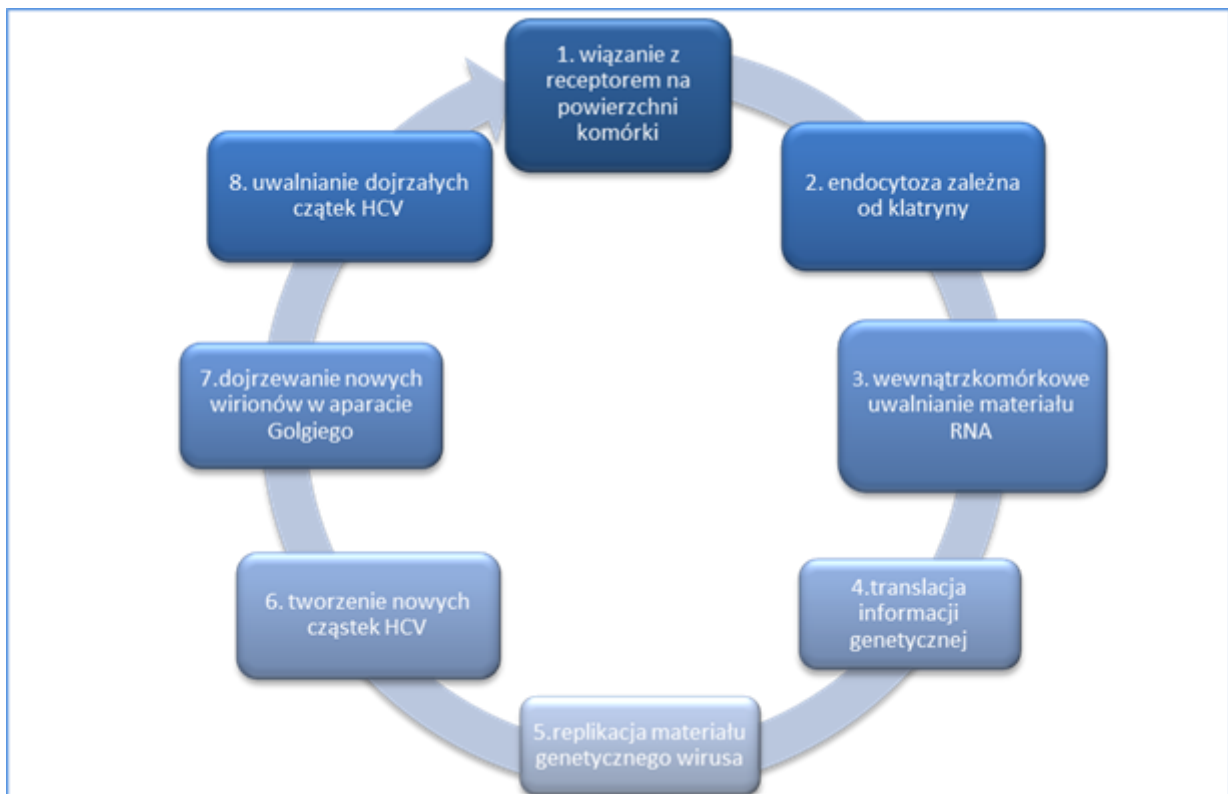
Analogicznie do zakażenia HIV, możliwe jest również współwystępowanie infekcji HCV oraz wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV – z ang. *hepatitis B virus*). Meldunki epidemiologiczne PIZP-PZH wskazują, że łączne zakażenie wirusami zapalenia wątroby B oraz C wykryto w roku 2008 u 38 osób, natomiast w roku 2009, u 40 chorych (*PZH 2010*).

Zarówno zakażenie HIV jak i HBV prowadzi do rozwoju odrębnych stanów klinicznych, wiodących do ciężkich powikłań i niezależnie obciążających rokowanie chorych. Koinfekcje innymi od HCV patogenami stanowią poważny problem, ponieważ poza wspomnianymi wyżej konsekwencjami, ograniczają dostępne opcje terapeutyczne i utrudniają leczenie WZW typu C.

1.2.3. Przebieg kliniczny zakażenie HCV oraz jego powikłania

Po wniknięciu do organizmu, okres inkubacji wirusa zapalenia wątroby typu C wynosi 15-150 dni, średnio 40-50 dni. Cykl życiowy wirusa nie został jeszcze wystarczająco dokładnie zbadany, zasadnicze etapy replikacji wirusa zilustrowano na poniższym wykresie (*Fukasawa 2010*).

Wykres 2. Etapy cyklu życiowego wirusa zapalenia wątroby typu C (wg Fukasawa 2010).



Z powodu silnego związku pomiędzy metabolizmem cholesterolu, kwasów tłuszczowych oraz replikacją wirusowego RNA, głównym narządem, w którym dochodzi do produkcji nowych cząstek wirusowych jest wątroba (Budkowska 2009). W miarę postępu infekcji dochodzi do wytworzenia przeciwciał specyficznych wobec antygenów wirusa, co następuje po około 4 tygodniach od momentu zakażenia (Czepiel 2008). U większości chorych, w ponad 70% przypadków, przebieg ostrej fazy zakażenia jest bezobjawowy (Mertens 2010). Od 10% do 30% chorych odczuwa objawy niecharakterystyczne, takie jak niestrawność, objawy grypopodobne, bóle mięśniowo-stawowe lub łagodne stany podgorączkowe. Żółtaczka występuje u około co trzeciego chorego. Rozwojowi procesu zapalnego towarzyszy pojawienie się biochemicznych wskaźników uszkodzenia wątroby, aktywność aminotransferazy alaninowej wzrasta ponad 10-krotnie powyżej górnej granicy normy tego parametru. Ostre zakażenie może przybrać postać piorunującą, zdarza się to jednak wyjątkowo rzadko (Czepiel 2008).

Zakażenie HCV może zakończyć się eliminacją wirusa z ustroju albo, częściej, przybrać charakter przewlekły, co zdarza się aż u 70% do 80% chorych. Postać przewlekła zakażenia przez wiele lat nie daje objawów klinicznych lub wywołuje jedynie pogorszenie ogólnego samopoczucia (np. uczucie zmęczenia), rzadko natomiast występują objawy dyspeptyczne lub świąd skóry (Czepiel 2008).

Wśród pacjentów chorujących na przewlekłe WZW typu C z biegiem czasu znaczny odsetek osób rozwija pozawątrobowe objawy infekcji (Zignego 2007). Co najmniej jedną pozawątrobową manife-

stację choroby obserwuje się u około 76% chorych na przewlekłe WZW typu C (*Stefanova-Petrova 2007*). Objawy obserwowane u powyżej 10% chorych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Pozawątrobowe manifestacje przewlekłego WZW typu C (Stefanova-Petrova 2007, zmodyfikowane).

Objaw	Odsetek chorych
Zmęczenie	59,6%
Zajęcie nerek	25,0%
Cukrzyca typu 2	22,8%
Parestezje	19,9%
Ból stawów	18,4%
Plamica	17,6%
Zwłóknienie płuc	15,4%
Zaburzenia funkcji tarczycy	14,7%
Objaw Raynaud'a	11,8%

Oprócz subiektywnego odczucia przewlekłego zmęczenia, część chorych odnotowuje ograniczenia funkcji poznawczych, dodatkowo utrudniające realizowanie ich ról społecznych.

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C prowadzi do rozwoju szeregu powikłań, takich jak marskość wątroby z jej następstwami oraz rak wątrobowokomórkowy. Szacuje się, że po 20-25 latach trwania choroby marskość wątroby rozwija się u 5-20% pacjentów (*Juszczak 2014*) (p. niżej).

Z uwagi na swój charakter oraz czas trwania, objawy przewlekłego WZW C wywierają znaczny negatywny wpływ na jakość życia chorych w porównaniu do osób bez infekcji HCV. Jest to spowodowane zarówno pogorszeniem czynności wątroby, rozwojem marskości oraz raka wątrobowokomórkowego, jak również subiektywnym poczuciem choroby (*Spiegel 2005*). Szacuje się, że blisko 95% QALY związanych z WZW typu C dotyczy chorych w zaawansowanych stadiach choroby, co w szczególności podkreśla rolę wczesnego jej wykrywania oraz jak najszybszego skutecznego leczenia (*Guttmeling 2006, Muhlberger 2009*).

Przed wystąpieniem powikłań, wczesne stadia zawiązania przewlekłego WZW typu C wiążą się z koniecznością stałego monitorowania stanu zdrowia chorego, co jest źródłem wydatków dla systemu ochrony zdrowia. Oszacowany na podstawie ankiety koszt obserwacji i leczenia przewlekłego WZW typu C przed wystąpieniem marskości, przedstawiony przez autorów publikacji *Orlewska 2003*, wyniósł 4153 zł w przeliczeniu na jednego pacjenta na rok.

1.2.3.1. Powikłania przewlekłego zakażenia HCV

1.2.3.1.1. Marskość wątroby

Marskość wątroby jest stanem, w którym postępujący proces zapalny doprowadził do przebudowy histologicznej oraz utraty czynnego miąższu wątroby (Juszczak 2014). Szacuje się, że ryzyko rozwoju tego ciężkiego powikłania, w zależności od przebiegu choroby, waha się od 10% w przeciągu 10 lat łagodnej infekcji do 100%, jeżeli rozwija się ciężka postać zakażenia HCV. Istnieje szereg czynników, których współistnienie wiąże się z szybszą progresją WZW C do marskości wątroby. Szczegółową ich listę przedstawiono w poniższej tabeli (Juszczak 2014).

Tabela 2. Czynniki ryzyka szybkiej progresji WZW do marskości wątroby (Juszczak 2014).

L.p.	Czynnik ryzyka
1.	alkohol
2.	pleć męska
3.	zakażenie po 40. roku życia
4.	nadwaga i otyłość
5.	palenie papierosów
6.	zwiększenie stężenia żelaza
7.	stłuszczenie wątroby
8.	zakażenie genotypem 3
9.	cukrzyca
10.	zakażenie HBV lub HIV
11.	zakażenie związane z przetoczeniem krwi

Progresja zmian wątrobowych do marskości narządu powoduje szereg następstw klinicznych. Początkowo, gdy zmiany te nie są jeszcze wystarczająco zaawansowane, wyróżnić można stan kliniczny określany mianem **wyrównanej marskości wątroby**. Wiąże się on z pogorszeniem czynności narządu stwierdzanym w badaniach laboratoryjnych, bez poważnych implikacji klinicznych, wymagający jednak wzmożonej kontroli.

Dalsza postępująca przebudowa histologiczna narządu prowadzi do zmian czynnościowych. Rozwój klinicznych powikłań takiej przebudowy określa się jako **niewyrównaną marskość wątroby** (p. niżej).

Przemiany strukturalne miąższu wątroby polegają na postępującym włóknieniu z utrudnieniem przepływu krwi w obrębie krążenia wrotnego, wiodącym do rozwoju nadciśnienia wrotnego, co z kolei

sprzyja powstawaniu żylaków przełyku obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia oraz zgonu (*Juszczak 2014*).

Przebudowa histologiczna polega również na powstawaniu patologicznych połączeń pomiędzy krążeniem wrotnym oraz systemowym. Powstały w ten sposób przeciek krwi, która w warunkach fizjologicznych poddawana jest detoksykacji w miększu wątroby, umożliwia przedostawanie się toksyn do krążenia systemowego, przyczyniając się do rozwoju encefalopatii wątrobowej (*Juszczak 2014*).

Utrata czynnego miększu wątroby wiąże się także z upośledzeniem funkcji anabolicznych tego narządu. Zmniejszona synteza białek (w tym albumin oraz czynników krzepnięcia) prowadzi do powstawania obrzęków, wodobrzusza oraz zwiększonego ryzyka krwawień.

Kliniczne oraz laboratoryjne wyznaczniki czynności wątroby pozwalają na określenie stopnia zaawansowania choroby według klasyfikacji Child-Pugh. Szczegółowe kryteria skali niewydolności wątroby wg Child-Pugh zestawiono w poniższej tabeli (*Juszczak 2014*).

Tabela 3. Klasyfikacja Child-Pugh niewydolności wątroby (*Juszczak 2014*).

Parametr	Punktacja wg stopnia nieprawidłowości		
	1	2	3
encefalopatia	nie ma	stopnie 1-2	stopnie 3-4
wodobrzusze	nie ma	umiarkowane	napięte
bilirubina (mg/dl)	<2	2-3	>3
albumina (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
czas protrombinowy (s ponad normę)	1-4	5-10	>10
łącna punktacja: stadium	5-6: A ↓	7-9: B ↓	10-15: C ↓
czynność wątroby	marskość wyrównana	marskość niewyrównana, wskazanie do przeszczepu wątroby	

Wynik 5 lub 6 punktów wg powyższych kryteriów pozwala sklasyfikować chorego w stadium A, oznaczającym wyrównaną marskość wątroby. Natomiast wynik 7 i więcej punktów oznacza marskość niewyrównaną, ze wskazaniami do przeszczepu wątroby (stadia B oraz C).

Każde z wymienionych wcześniej powikłań marskości może stać się przyczyną długotrwałych hospitalizacji, często wielokrotnych, pociągających za sobą konieczność kosztownej terapii (*Juszczak 2014*). Polskie szacunki, przeprowadzone przez autorów publikacji *Orlewska 2003* wskazują, że rozwój marskości w stadium wyrównanym generuje roczny koszt na poziomie 1919 zł/pacjenta, natomiast wystąpienie marskości niewyrównanej znacznie podnosi roczne koszty bezpośrednie, aż do poziomu

38 213 zł/pacjenta (*Orlewska 2003*). Koszty związane z wykonaniem przeszczepu opisane zostały razem z metodami terapii raka wątrobowokomórkowego.

1.2.3.1.2. Rak wątrobowokomórkowy

Osobnym powikłaniem przewlekłego zapalenia wątroby typu C, jest rozwój **raka wątrobowokomórkowego** (HCC, z ang. *hepatic cell carcinoma*). Toczący się w wątrobie przewlekły proces zapalny, związany z przebudową marską narządu, może prowadzić do kumulacji błędów w materiale genetycznym dzielących się komórek, a przez to do procesu nowotworzenia. Ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego jest zależne od czasu trwania WZW typu C. Wśród chorych z marskością roczna częstość rozwoju HCC szacowana jest na 1 do 2% (*Juszczuk 2014*).

HCC nie powoduje specyficznych objawów, dlatego wykrywany jest on najczęściej podczas przesiewowych badań u osób ze stwierdzoną marskością wątroby. Klinicznie HCC może objawiać się pod postacią bólu brzucha lub postępującego wyniszczenia. W badaniach laboratoryjnych ocenia się poziom α -fetoproteiny (AFP), której zwiększone > 400 ng/ml stężenie wiąże się z prawdopodobieństwem rozpoznania HCC na poziomie $> 90\%$. Rozpoznanie stawia się na podstawie wyników badań obrazowych oraz zwiększonego stężenia AFP w surowicy (*Juszczuk 2014*).

Podstawową metodą leczenia raka wątrobowokomórkowego jest resekcja wątroby. Jeżeli zabieg osiąga doszczętność onkologiczną, 3-letnie przeżycie bez wznowy osiągane są u 46-65% chorych. W przypadku określonej grupy chorych, spełniających tzw. kryteria mediolańskie, w leczeniu stosuje się przeszczepienie wątroby. Jeżeli chory dyskwalifikowany jest od radykalnego leczenia operacyjnego, włączane jest leczenie paliatywne – stosowane są techniki kriochirurgiczne, termoablacja lub wstrzykiwanie alkoholu do guza. Leczenie paliatywne obejmuje również chemioterapię, najczęściej według schematu DCF (doksorubicyna, cisplatyna, fluorouracyl) (*PUO 2009*).

Leczenie raka wątrobowokomórkowego, podobnie jak przewlekłej niewydolności wątroby, jest procesem kosztownym. Roczne wydatki związane z leczeniem HCC oszacowane przez autorów publikacji *Orlewska 2003* wyniosły w przeliczeniu na chorego 39 518 zł.

Szczególną formą terapii marskości oraz HCC jest przeprowadzenie przeszczepienia wątroby. W przypadku takiego postępowania należy rozgraniczyć pierwszy rok leczenia, w czasie którego wykonywany jest zabieg przeszczepienia, oraz dalsze lata obserwacji i leczenia immunosupresyjnego. Koszty bezpośrednie związane z przeszczepieniem narządu przedstawione w opracowaniu *Orlewska 2003* wyniosły 200 800 zł, natomiast kolejne lata wiązały się z wydatkami na poziomie 33 600 zł w przeliczeniu na chorego na rok (*Orlewska 2003*).

1.2.3.1.3. Inne powikłania

Niezależną grupę powikłań przewlekłej infekcji HCV stanowią choroby autoimmunologiczne i związane z powstawaniem kompleksów immunologicznych. W związku z długotrwałym przebiegiem oraz aktywacją układu immunologicznego, w trakcie WZW typu C dochodzić może do produkcji szeregu przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom wirusa. Przykładem rozwoju takich powikłań są krio-globulinemia występująca u 40-90% chorych z przewlekłą infekcją HCV oraz trombocytopenia obserwowana u ponad 30% chorych (*Stefanova-Petrova 2007, Juszczyk 2014*).

1.2.3.2. Rokowanie w przewlekłym WZW typu C

Zgon związany z infekcją HCV spowodowany może być bezpośrednio niewydolnością wątroby, następstwami marskości tego narządu lub też wynikać z rozwoju HCC. Śmiertelność spowodowana rozwojem nadciśnienia wrotnego, niewydolności wątroby lub HCC wśród chorych z marskością na tle infekcji HCV szacowana jest na 2 do 5% rocznie (*Czepiel 2008*).

1.2.4. Diagnostyka zakażenia

1.2.4.1. Laboratoryjna diagnostyka zakażenia HCV

Diagnostyka zakażenia HCV bazuje na metodach służących detekcji przeciwciał przeciwko antygenom wirusa, jego materiału genetycznego oraz ocenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy krwi pacjenta. Przeciwciała przeciwko antygenom HCV pojawiają się w surowicy krwi średnio 3 do 8 tygodni po zakażeniu, około 30 dni po wystąpieniu materiału RNA wirusa we krwi (*Czepiel 2008*). Możliwe jest jednak, że pojawią się one później, lub też nie zostaną w ogóle wytworzone (*Halota 2014*). Do wykrywania przeciwciał anti-HCV stosowane są testy immunoenzymatyczne ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). Obecnie wykorzystywana jest ich trzecia generacja, pozwalająca osiągnąć czułość i swoistość na poziomie 99%. W metodzie tej używa się antygenów rdzeniowych wirusa oraz ≥ 2 antygenów jego białek niestrukturalnych. Wcześniejsze generacje tego testu cechowały się niższą czułością – 46% oraz 60% odpowiednio dla pierwszej oraz drugiej generacji (*Czepiel 2008*).

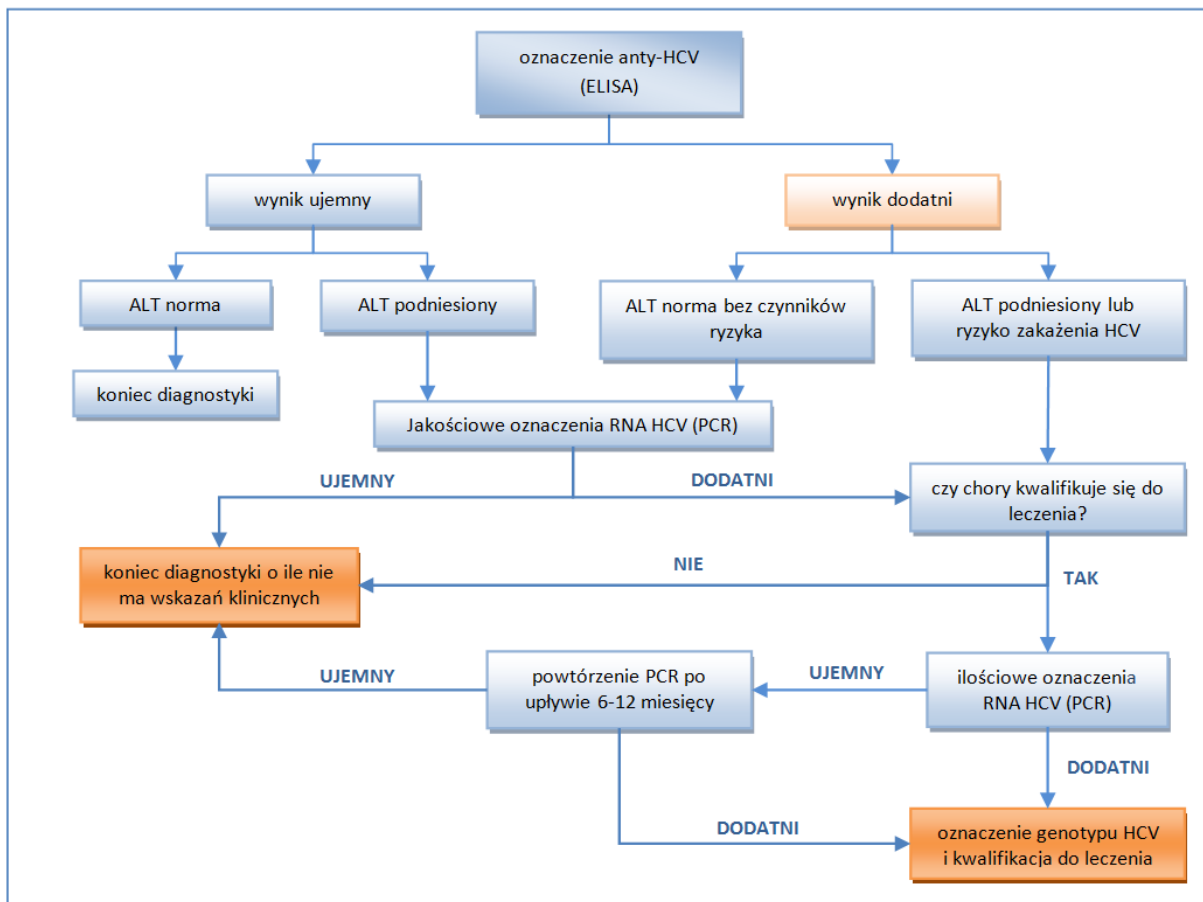
Samo stwierdzenie obecności przeciwciał anti-HCV nie jest wystarczające do rozpoznania aktywnego zakażenia, gdyż występują one również u osób, które wcześniej przebyły infekcję. Zasadnicze znaczenie ma w tej sytuacji oznaczenie we krwi materiału genetycznego HCV. RNA wirusa jest najwcześniej pojawiającym się markerem zakażenia, obecnym już po upływie 1-2 tygodni od momentu zakażenia. Do oznaczeń tego typu materiału najczęściej stosuje się metodę RT-PCR (z ang. *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*), która cechuje się wysoką swoistością, na poziomie 98% (*Czepiel 2008*).

Ilościowa ocena kopii wirusa jest również niezbędna do oceny skuteczności leczenia przeciwwirusowego. Do tego typu oznaczeń wykorzystać można, oprócz metody RT-PCR, tzw. metodę bDNA (z ang. *branched DNA*) opartą na technikach hybrydyzacji materiału genetycznego wirusa (Czepiel 2008). Utrzymywanie się HCV RNA w surowicy, tkance wątrobowej lub komórkach jednojądrzastych krwi przez okres powyżej 6 miesięcy jest warunkiem niezbędnym dla rozpoznania przewlekłego schorzenia wątroby o etiologii HCV (Halota 2014).

Obserwowany u chorych na WZW C wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy krwi (ALT) jest wyrazem uszkodzenia hepatocytów. Wzrost tego parametru biochemicznego jest jednym z wyznaczników aktywności procesu chorobowego, sięgającym często powyżej 10-krotnej wartości górnej granicy normy (Czepiel 2008). Należy jednak podkreślić, że wzrost aktywności ALT nie wpływa na decyzje terapeutyczne (Halota 2014).

Algorytm diagnostyczny postępowania przy podejrzeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C przedstawia poniższy wykres (Juszczak 2014).

Wykres 3. Schemat algorytmu postępowania diagnostycznego przy podejrzeniu WZW typu C (Juszczak 2014).



W pierwszym etapie diagnostyki przeprowadzany jest test na obecność przeciwciał skierowanych wobec antygenów HCV. W zależności od wyniku oraz poziomów osoczowych ALT podejmowana jest decyzja o zakończeniu diagnostyki, lub też poszerzeniu jej o jakościowe oznaczenie materiału RNA wirusa. Jeżeli zakażenie zostało potwierdzone, wykonywany jest u chorego ilościowy test na obecność HCV RNA, niezbędny dla określenia planu postępowania leczniczego (Juszczak 2014).

1.2.4.2. Zmiany histologiczne w wątrobie

Zmiany histologiczne obserwowane w wątrobie w przebiegu infekcji HCV są podobne zarówno w fazie ostrej, jak i przewlekłej. Obejmują one nacieki zapalne, postępujący proces włóknienia oraz zmiany degeneracyjne hepatocytów. Topografia zmian zapalnych wiąże się z fazą WZW – w ostrej dominują zmiany zrazikowe, natomiast w przewlekłej bardziej nasilone są zmiany w przestrzeniach wrotnych (z ang. *portal inflammation*) (Czepiel 2008). Nacieki w przebiegu przewlekłego WZW C mają charakter głównie limfocytarny z towarzyszącymi ogniskami martwicy (z ang. *necro-inflammation*). Proces włóknienia rozpoczyna się na ogół w okolicach przestrzeni wrotnych, prowadząc ostatecznie do powstawania włóknistych przegród pomiędzy poszczególnymi przestrzeniami wrotnymi (Guido 2011).

Ocena zmian histologicznych wątroby prowadzona jest w oparciu o badanie mikroskopowe preparatów uzyskanych w trakcie biopsji narządu. Badanie ma na celu ustalenie stopnia nasilenia aktywności procesu martwiczo-zapalnego (z ang. *grading*) oraz określenie stopnia zaawansowania procesu włóknienia (z ang. *staging*). Istnieją różne skale, pozwalające na liczbową ocenę wyżej wymienionych cech obrazu histopatologicznego. Obecnie najczęściej stosowane są trzy systemy:

- Metavir;
- Scheuera;
- Ishak'a.

Pierwszą z opisywanych skal, Metavir, stworzono specjalnie w celu oceny przewlekłego zakażenia HCV. Stopień aktywności choroby jest w tym systemie oceniany przy użyciu algorytmu uwzględniającego obraz martwicy kęsowej oraz płacikowej. Jako wynik otrzymać można jeden z trzech stopni ciężkości choroby: A1 – łagodny, A2 – umiarkowany oraz A3 – ciężki. Niezależnie oceniany jest stopień włóknienia narządu, w skali od 0 do 4 punktów. Stadium F1 oznacza włóknienie przestrzeni wrotnych bez powstawania przegród, F2 – pojedyncze, natomiast F3 – liczne przegrody włókniste, najwyższy stopień – F4 oznacza marskość wątroby (Guido 2011).

Druga z przedstawionych skal, opracowana przez Scheuera w roku 1991, była pierwszym systemem obejmującym odrębną ocenę włóknienia oraz zmian o charakterze zapalno-martwiczym. Stopień

aktywności choroby jest w tym systemie oceniany jako pochodna obrazu zmian stwierdzanych w obrębie przestrzeni wrotnych oraz całych płacików wątroby, w skali 0 do 4 punktów. Analogicznie, stopień zaawansowania choroby oceniany jest poprzez analizę rozległości obrazu włóknienia, podobnie jak w skali Metavir, od 0 do 4 punktów (Guido 2011).

Ostatnim z prezentowanych w niniejszym opracowaniu systemów oceny histopatologicznej jest klasyfikacja Ishaka. Obejmuje ona szczegółową ocenę zmian martwiczych, wyróżniając martwicę kęsovą, zlewną, ogniska nekrozy oraz apoptozy jak również stan zapalny okołowrotny. Każdy z tych elementów oceniany jest niezależnie w skali 0 do 4 (a w przypadku martwicy zlewniej 0 do 6 punktów), po czym wynik jest sumowany. Dodatkowo, w skali 0 do 6 punktów oceniany jest stopień włóknienia narządu. Szczegółowe kryteria punktowej oceny poszczególnych elementów obrazu histopatologicznego według skali Ishaka zestawione zostały w tabeli mieszczącej się w załączniku (Guido 2011).

1.2.5. Leczenie WZW C

Celem leczenia zakażenia WZW C jest trwałe zahamowanie replikacji wirusa, spowolnienie lub zatrzymanie zmian histologicznych występujących w wątrobie oraz normalizacja parametrów biochemicznych jej funkcji (Halota 2010). W terapii WZW typu C zastosowanie znajdują interferon α , pegylowany interferon α -2a oraz pegylowany interferon α -2b, rybawiryna oraz inhibitory proteaz wirusowych. Połączenie terapii interferonem oraz rybawiryną nosi miano terapii dwulejkowej, natomiast leczenie poszerzone o inhibitory proteaz nazywane jest terapią trójlewkową (Halota 2014). Ocena wyniku leczenia opiera się na odsetku chorych uzyskujących negatywizację wiremii najczęściej ocenianą w 24 tygodnie po zakończeniu terapii, określaną mianem SVR (z ang. *sustained viral response*). Wyróżnia się również tak zwaną wczesną odpowiedź wirusową (EVR, z ang. *Early Viral Response*), ocenianą po 12 tygodniach leczenia oraz natychmiastową odpowiedź wirusową (RVR, z ang. *Rapid Viral Response*) ocenianą po 4 tygodniach leczenia. Definicje poszczególnych stanów zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Definicje stanów związanych z leczeniem WZW C (Halota 2010, Halota 2014).

Stan kliniczny	Definicja
SVR (z ang. <i>Sustained Viral Response</i>)	trwała odpowiedź wirusologiczna – brak RNA HCV (< 25 IU/ml) w surowicy po 24 tygodniach od zakończenia leczenia
RVR (z ang. <i>Rapid Viral Response</i>)	szybka odpowiedź wirusologiczna – wiremia niewykrywana (RNA HCV < 25 IU/ml) w 4 tygodniu terapii
EVR (z ang. <i>Early Viral Response</i>)	wczesna odpowiedź wirusologiczna – wiremia niewykrywalna (RNA HCV < 25 IU/ml) po 12 tygodniach leczenia
pEVR (z ang. <i>partial Early Viral Response</i>)	częściowa wczesna odpowiedź wirusologiczna – obniżenie wiremii po 12 tygodniach leczenia o co najmniej 2 \log_{10} , i jej ustąpienie po 24 tygodniach

Stan kliniczny	Definicja
	leczenia
DVR (z ang. <i>Delayed Viral Response</i>)	późna odpowiedź wirusologiczna – RNA HCV < 25 IU/ml w 24 tygodniu leczenia u chorych, u których w 12 tygodniu terapii RNA HCV było wykrywalne
ETR (z ang. <i>End of Treatment Response</i>)	odpowiedź wirusologiczna na koniec leczenia – wiremia niewykrywalna (RNA HCV < 25 IU/ml) w momencie ukończenia terapii
chorzy bez odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Non-response</i>)	zawsze wykrywalne RNA HCV w trakcie leczenia
całkowity brak odpowiedzi wirusologicznej (z ang. <i>null response</i>)	redukcja stężenia RNA HCV o < 2 log ₁₀ [100-krotnie] po 12 tygodniach terapii
częściowa odpowiedź na leczenie	redukcja stężenia RNA HCV o ≥ 2 log ₁₀ po 12 tygodniach terapii, ale zawsze wykrywalne RNA wirusa w trakcie leczenia
nawrót wiremii (z ang. <i>Relapse</i>)	niewykrywalne RNA HCV na końcu wcześniejszego leczenia, a następnie obecność wirusa HCV po jego zakończeniu
przełom wirusologiczny	niewykrywalne stężenie RNA HCV podczas okresu leczenia, lecz wykrywalne przed jego zakończeniem

1.2.5.1. Interferony

Interferony to rodzina cytokin występujących naturalnie w ludzkim organizmie, związanych z odpowiedzią układu immunologicznego na toczącą się infekcję wirusową. Choć dokładny mechanizm ich działania na wirusa zapalenia wątroby typu C nie został dokładnie zbadany, interferon alfa stanowi obecnie podstawowy lek stosowany w terapii infekcji HCV (*Munir 2010, Juszczyk 2014*).

Interferon pegylowany (PEG-IFN) to cząsteczka cytokiny sprzężona z glikolem polietylenowym, cechująca się dłuższym czasem półtrwania oraz lepszą od zwykłych interferonów dostępnością biologiczną (*Czepiel 2008*).

Istnieją również **rekombinowane postacie pegylowanego interferonu** alfa, 2a oraz 2b, różniące się od naturalnej cząsteczki nieznacznie zmienioną sekwencją aminokwasów. Choć działanie tych dwóch form interferonu uważa się za równie skuteczne w leczeniu infekcji HCV, istnieją doniesienia wskazujące na wyższą skuteczność uzyskiwaną w terapii interferonem alfa 2a (*Munir 2010, Rumi 2010*).

1.2.5.2. Rybawiryna

Rybawiryna jest syntetycznym analogiem nukleozydowym, który wykazuje aktywność wobec wirusów RNA oraz DNA. Wykorzystywany jest on do terapii zakażenia HCV w połączeniu z pegylointerferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2a, choć mechanizm ich wspólnego działania pozostaje nieznany. Monoterapia rybawiryną nie jest wskazana z uwagi na brak skuteczności w przeprowadzonych badaniach klinicznych (*ChPL Rebetol 2014*).

1.2.5.3. Nowe formy farmakoterapii WZW C

PEG-IFN α oraz rybawiryna nie są lekami specyficznymi wobec wirusa zapalenia wątroby typu C. Nową grupę substancji, tzw. STAT-C (z ang. *specifically targeted antiviral therapy for hepatitis C*), stanowią leki wybiórczo działające na białka kluczowe dla replikacji HCV. Ich mechanizm działania obejmuje zarówno blokowanie proteaz wirusowych, jak również bezpośrednio hamowanie replikacji materiału genetycznego HCV (*TenCate 2010, Pawlotsky 2011*).

Proteaza serynowa NS3/4a jest enzymem, którego funkcją jest rozcinanie polipeptydu HCV na 4 białka niestrukturalne niezbędne dla prawidłowej replikacji genomu wirusa. Dodatkowym skutkiem działania NS3/4a jest supresja wrodzonych mechanizmów obronnych gospodarza, poprzez degradację domen receptora Toll-IL-1 oraz promotorów stymulatorów IFN- β . Z tych powodów leki blokujące proteazę NS3/4a oprócz hamowania replikacji HCV, odblokowują naturalne mechanizmy immunologiczne (*TenCate 2010, Budkowska 2009*).

Drugim z potencjalnych celów dla STAT-C jest polimeraza NS5B. Jest to RNA-zależna polimeraza, odpowiedzialna za replikację materiału RNA HCV, a przez to krytyczny element, niezbędny dla cyklu życiowego wirusa (*TenCate 2010*). Obecnie trwają badania nad szeregiem leków, będących zarówno nukleozydowymi, jak i nienukleozydowymi inhibitorami tego enzymu. Działanie inhibitorów nukleozydowych opiera się na podobieństwie cząsteczki leku do substratu. Lek wiąże się w centrum katalitycznym enzymu, blokując jego czynność. Inhibitory nienukleozydowe wykazują odmienne działanie. Przyłączają się one do cząsteczki enzymu poza jego centrum katalitycznym, wywołując zmianę konformacji białka docelowego, modulując tym sposobem jego czynność (*TenCate 2010, Pawlotsky 2011*).

1.2.5.4. Schemat terapii przewlekłego WZW typu C

W przypadku przewlekłego WZW C standardem postępowania jest terapia przy pomocy dwóch leków: PEG-IFN oraz rybawiryny, trwająca od 24 do 48 tygodni. Skuteczność terapii peg-IFN z rybawiryną w przypadku zakażenia innym niż typ 1 HCV wynosi do 78%, natomiast w przypadku typu 1 jest gorsza i wynosi do 55% (*Czepiel 2008*). W związku z pojawieniem się na rynku inhibitorów proteaz, takich jak telaprewir oraz boceprewir, powstała możliwość leczenia chorych na przewlekłe WZW typu C również przy pomocy terapii trójlekowej (*Halota 2011*).

Terapia dwulekowa – interferony z rybawiryną

Czas trwania terapii dwulekowej zależy od wielu czynników, między innymi genotypu HCV, wyjściowej wielkości wirerii, obecności marskości wątroby oraz odpowiedzi na stosowane leki. Szczegó-

łowe dane dotyczące czasu trwania terapii przewlekłego WZW C przedstawia poniższa tabela (*Halota 2010, Halota 2011*).

Tabela 5. Czas leczenia przeciwwirusowego przewlekłego WZW C w terapii dwulekowej (*Halota 2010, Halota 2011*).

Czas trwania leczenia	Grupa chorych
16 tygodni	chorzy zakażeni HCV typu 2 lub 3, z niską wyjściową wiremią (RNA-HCV < 400 000 IU/ml), która nie jest wykrywana po 4 tygodniach terapii (RVR)
24 tygodnie	chorzy zakażeni HCV typu 2 lub 3, nie spełniający warunków terapii 16-tygodniowej chorzy zakażeni HCV typu 2 lub 3, kwalifikowani do ponownego leczenia po nieskutecznej terapii 16-tygodniowej chorzy zakażeni HCV typu 1 lub 4, z niską wyjściową wiremią, która nie jest wykrywana po 4 tygodniach leczenia (RVR)
36 tygodni	chorzy zakażeni genotypem 2 lub 3 kwalifikowani do ponownego leczenia po nieskutecznej terapii 24 tygodniowej
48 tygodni	chorzy zakażeni typem 1 lub 4, nie spełniający warunków leczenia 24-tygodniowego, którzy uzyskują negatywizację wiremii po 12 tygodniach leczenia (EVR) chorzy zakażeni typem 1 lub 4 kwalifikowani do ponownego leczenia po nieskutecznej terapii 24-tygodniowej
72 tygodnie	chorzy zakażeni typem 1 lub 4, u których po 12 tygodniach leczenia wiremnia obniża się co najmniej 100-krotnie, ustępując po 24 tygodniach leczenia (DVR) chorzy zakażeni genotypem 1 lub 4 HCV w czasie ponownego leczenia po nieskutecznej terapii 48-tygodniowej, którzy uzyskują negatywizację wiremii po 12 tygodniach leczenia (EVR) chorzy z wyrównaną marskością wątroby

Leczenie należy przerwać, jeżeli po 12 tygodniach terapii wiremnia w surowicy nie zmniejszyła się o co najmniej 2 wartości logarytmiczne, lub po 24 tygodniach jeśli wiremnia nadal jest wykrywalna pomimo zmniejszenia się o ponad 2 wartości logarytmiczne w czasie pierwszych 12 tygodni. Powtórne leczenie zakażenia HCV w razie wcześniejszego niepowodzenia prowadzić należy przy pomocy innych preparatów interferonu (*Halota 2010*).

Ponieważ osoby zakażone HCV narażone są na rozwój szeregu powikłań, konieczne jest w tej grupie prowadzenie systematycznych kontroli w kierunku wczesnego wykrywania raka wątrobowokomórkowego. W tym celu co 24 tygodnie należy wykonywać oznaczenia α -fetoproteiny (AFP, z ang. *alpha-fetoprotein*) oraz badanie USG wątroby.

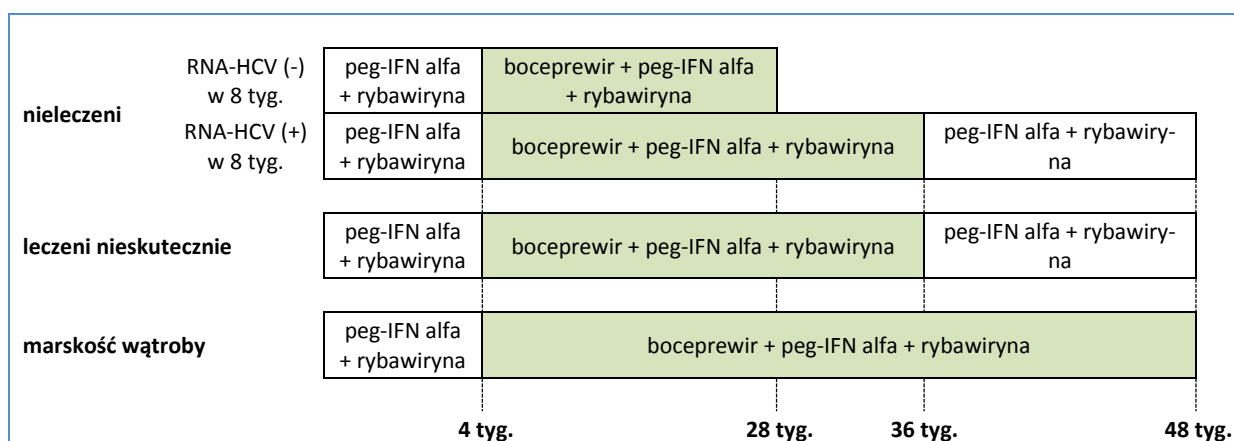
Terapia trójlekowa – interferon z rybawiryną oraz inhibitorami proteaz

Terapia trójlekowa oparta jest na stosowaniu preparatów interferonu alfa łącznie z rybawiryną oraz telaprewirem, boceprewirem lub symeprewirem. Czas trwania terapii uzależniony jest od wykorzy-

stynanego inhibitora proteaz oraz statusu wcześniejszego leczenia chorych na przewlekłe WZW typu C (Halota 2011).

Terapia trójlekowa z boceprewirem poprzedzona jest zawsze 4-tygodniwą fazą wprowadzającą, w czasie której chorzy otrzymują preparat interferonu alfa z rybawiryną. Dalszy schemat leczenia podyktowany jest statusem wcześniej zastosowanego leczenia (brak wcześniejszej terapii, brak jej skuteczności lub częściowa odpowiedź). Szczegółowe sposoby leczenia przewlekłego WZW typu C podsumowuje poniższy wykres.

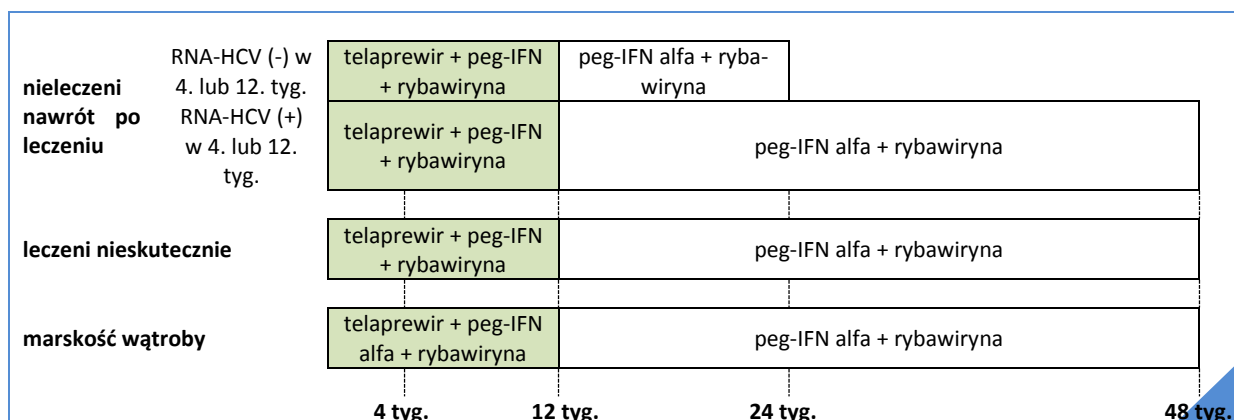
Wykres 4. Schemat terapii trójlekowej z wykorzystaniem boceprewiru (ChPL Victrelis 2014).



W sytuacji stwierdzenia w 12. tygodniu wirerii przekraczającej 100 IU/ml lub wykrycia wirerii w 24. tygodniu, terapię boceprewirem należy przerwać.

Terapia trójlekowa z zastosowaniem telaprewiru, w odróżnieniu od przedstawionej wcześniej strategii, nie wymaga wstępnej fazy leczenia. Niezależnie od grupy chorych, leczenie telaprewirem prowadzi się łącznie z rybawiryną oraz interferonem przez pierwszych 12 tygodni, a następnie kontynuuje przy pomocy interferonu z rybawiryną (Halota 2011). Szczegółowe schematy leczenia przy użyciu telaprewiru, w zależności od grupy chorych, prezentuje poniższy wykres.

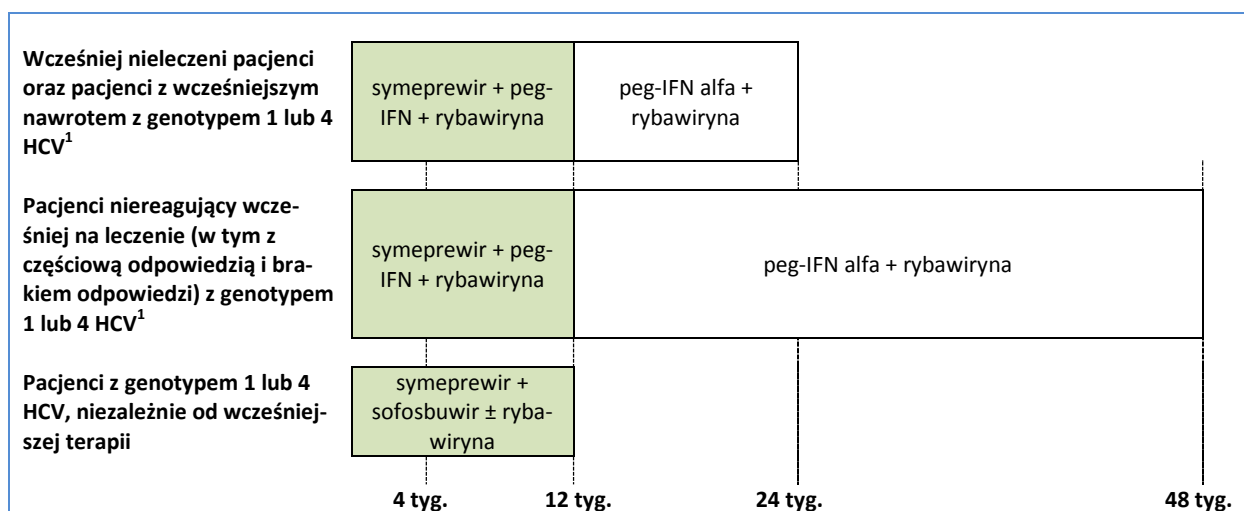
Wykres 5. Schemat terapii trójlekowej z wykorzystaniem telaprewiru (ChPL Incivo 2014).



Terapię telaprewirem przerywa się, jeżeli oznaczona wartość RNA-HCV w 4. lub 12. tygodniu przekroczy 1000 IU/ml. Podobne postępowanie konieczne jest, gdy u chorych leczonych przez 48 tygodni RNA-HCV wykrywalny był 24 lub 36 tygodniu terapii.

Terapia trójlekowa z wykorzystaniem symeprewiru trwa, w zależności od grupy pacjentów, 24 lub 48 tygodni. Krótszy schemat dawkowania można zastosować u chorych nieleczonych wcześniej oraz pacjentów z wcześniejszym nawrotem zakażenia genotypem 1 lub 4 wirusa HCV. Schemat 48-tygodniowy znajduje zastosowanie u pacjentów niereagujących wcześniej na leczenie, zakażonych genotypem 1 lub 4 wirusa HCV.

Wykres 6. Schemat terapii trójlekowej z wykorzystaniem symeprewiru (ChPL Olysio 2014).



1.3. Obecna praktyka kliniczna – program lekowy leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C

Terapia WZW typu C jest procesem długotrwałym oraz kosztownym. W takiej sytuacji istnienie programu terapeutycznego finansowanego ze środków publicznych jest dla większości chorych jedyną szansą na leczenie oraz uniknięcie negatywnych następstw zakażenia HCV.

Poniżej zaprezentowano kryteria włączenia, schematy dawkowania substancji czynnych oraz ograniczenia dotyczące pacjentów, przedstawione w załączniku B.2. do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 września 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, pochodzące z opisu programu leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2).

1 Kryteria kwalifikacji

1.1 Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy w wieku powyżej 3 roku życia, chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C i spełniający poniższe kryteria:

- 1) obecność wirerii HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej;
- 2) obecność przeciwciał anti-HCV;
- 3) zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby.

U pacjentów z genotypem 2 i 3 można odstąpić od biopsji wątroby, uwzględniając wyniki badania elastograficznego.

U pacjentów z genotypem 1 i 4 z marskością wątroby z nadciśnieniem wrotnym, hipersplenizmem, żylakami przełyku, naczyniakowatością wątroby, hemofilią i innymi skazami krwotocznymi po uzyskaniu zgody konsultanta wojewódzkiego, można odstąpić od biopsji wątroby i w ocenie stopnia nasilenia włóknienia wątrobowego można uwzględniać wynik badania elastograficznego.

1.2 Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy powyżej 3 roku życia z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby.

2 U świadczeniobiorców w wieku od 3 do 18 roku życia stosuje się wyłącznie interferon pegylowany alfa-2b albo rekombinowany alfa-2b.

3 Interferony pegylowane alfa w ramach programu mogą być stosowane:

- 1) w monoterapii:
 - a) u świadczeniobiorców dializowanych;

- b) u świadczeniobiorców przed i po przeszczepach narządowych;
 - c) u świadczeniobiorców z przeciwwskazaniami do stosowania lub nadwrażliwością na rybawirybę;
- 2) w leczeniu skojarzonym z rybawirybą u świadczeniobiorców:
- a) nieleczonych uprzednio interferonami;
 - b) z nawrotem zakażenia;
 - c) u których terapia interferonem rekombinowanym alfa lub interferonem rekombinowanym alfa i rybawirybą okazała się nieskuteczna;
 - d) przed i po przeszczepach narządowych;
 - e) u których terapia interferonem pegylowanym innego typu okazała się nieskuteczna jedynie w przypadku obserwowanej progresji choroby.
- 3) w leczeniu skojarzonym z rybawirybą i telaprewirem albo rybawirybą i boceprewirem u świadczeniobiorców powyżej 18 roku życia z genotypem 1:
- a) uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawirybą, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej albo
 - b) z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawirybą, przy czym stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie) albo
 - c) z nawrotem zakażenia po terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawirybą zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA (HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu) albo
 - d) z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawirybą stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), ale przez cały czas było wykrywalne.

Świadczeniobiorcy, o których mowa w lit. a-d muszą mieć stwierdzone włóknienie wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera.

- 4) w leczeniu skojarzonym z rybawirybą i telaprewirem albo rybawirybą i boceprewirem u świadczeniobiorców powyżej 18 roku życia z genotypem 1 uprzednio nieleczonych:
- a) u których stwierdza się włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera oraz
 - b) u których stwierdza się genotyp rs 12979860 IL 28 T/T.

- 4 Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia interferonami pegylowanymi alfa:
 - 1) przewlekłe zapalenie wątroby lub wyrównana marskość wątroby;
 - 2) pozawątrobowa manifestacja zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym.
- 5 Interferony rekombinowane alfa w ramach programu mogą być stosowane:
 - 1) w monoterapii:
 - a) u świadczeniobiorców dializowanych;
 - b) u świadczeniobiorców przed lub po przeszczepach narządowych;
 - c) u świadczeniobiorców z przeciwwskazaniami do stosowania lub nadwrażliwością na rybawirynę;
 - 2) w leczeniu skojarzonym z rybawiryną.

U świadczeniobiorców od 3 do 18 roku życia stosuje się interferon rekombinowany alfa-2b, po spełnieniu przez nich łącznie następujących warunków:

- a) brak wcześniejszego leczenia;
 - b) brak cech dekompensacji czynności wątroby;
 - c) stwierdzenie obecności HCV-RNA w surowicy;
 - d) stwierdzenie obecności przeciwciał anti-HCV w surowicy.
- 6 Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia interferonami rekombinowanymi alfa:
 - 1) przeciwwskazania do stosowania interferonu pegylowanego;
 - 2) nietolerancja lub działania niepożądane po stosowaniu interferonu pegylowanego;
 - 3) przeciwwskazania do zastosowania interferonu pegylowanego alfa-2b u świadczeniobiorców poniżej 18 roku życia.

Interferon rekombinowany alfa w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych jest stosowany tylko w przypadku niemożności zastosowania interferonu pegylowanego alfa.

- 7 Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia interferonem naturalnym:
 - 1) niepowodzenie terapeutyczne po leczeniu interferonem pegylowanym lub interferonem rekombinowanym i potwierdzona celowość ponownego rozpoczęcia leczenia;

- 2) nietolerancja i inne działania niepożądane po stosowaniu interferonu pegylowanego lub interferonu rekombinowanego;
 - 3) zaawansowane włóknienie lub wyrównana marskość wątroby.
- 8 Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu:
- 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą;
 - 2) niestwierdzenie HCV RNA w surowicy lub w tkance wątrobowej przy obecności przeciwciał anti-HCV;
 - 3) niewyrównana marskość wątroby;
 - 4) ciężka współistniejąca choroba serca, w tym niewydolność krążenia, niestabilna choroba wieńcowa;
 - 5) niewyrównana cukrzyca insulinozależna.

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

1) [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.1. [Redacted text block]

[Redacted text block]

6.2. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.4. Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

Definicję populacji docelowej oparto na zapisach charakterystyki produktu leczniczego Olysio (*ChPL Olysio 2014*) i projekcie programu lekowego. Symeprewir może być stosowany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego genotypem 1 i 4 HCV, u dorosłych pacjentów, wcześniej nieleczonych:

[Redacted text block]

oraz uprzednio leczonych bez powodzenia interferonem pegylowanym i rybawiryną, czyli:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.5. Liczebność populacji docelowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

1.6. Opis ocenianej interwencji – Olysio®

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 4 czerwca 2014 roku (*ChPL Olysio 2014*).

1.6.1. Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia.

Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/14/924/001 i EU/1/14/924/002.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: bd.

1.6.2. Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania wewnętrznego, leki działające bezpośrednio na wirusy.

1.6.3. Kod ATC

J05AE11.

1.6.4. Dostępne preparaty

OLYSIO 150 mg, kapsułki twarde.

1.6.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Mechanizm działania

Symeprewir jest specyficznym inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3/4A, która jest enzymem kluczowym dla replikacji wirusa. W testach biochemicznych, symeprewir hamował aktywność proteolityczną rekombinantów proteaz HCV NS3/4A genotypów 1a i 1b, z medianami wartości K_i wynoszącymi odpowiednio 0,5 nM i 1,4 nM.

Wchłanianie

Całkowita średnia biodostępność symeprewiru po podaniu doustnym pojedynczej dawki 150 mg symeprewiru razem z pokarmem wynosi 62%. Stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}) jest zwykle osiągnięte w ciągu 4 do 6 godzin od podania dawki.

Badania *in vitro* na ludzkich komórkach Caco-2 wykazały, że symeprewir jest substratem P-gp.

Wpływ pokarmu na wchłanianie

W porównaniu do podawania bez pokarmu, podawanie symeprewiru z pokarmem zdrowym osobom zwiększało AUC o 61% po bogatym w tłuszcze, wysokokalorycznym (928 kcal) oraz o 69% po normalno-kalorycznym (533 kcal) śniadaniu, oraz opóźniło wchłanianie o odpowiednio 1 godzinę lub 1,5 godziny.

Symeprewir musi być przyjmowany z jedzeniem. Rodzaj pokarmu nie ma wpływu na ekspozycję na symeprewir.

Dystrybucja

Symeprewir wiąże się z białkami osocza w znacznym stopniu (> 99,9%), głównie z albuminami i w mniejszym stopniu z kwaśną glikoproteina α-1. Wiązanie z białkami osocza nie zmienia się znacząco u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Metabolizm

Symeprewir jest metabolizowany w wątrobie. Badania *in vitro* z zastosowaniem ludzkich mikrosomów wątrobowych wykazały, że symeprewir ulega głównie metabolizmowi oksydacyjnemu w układzie cytochromów CYP3A4. Nie można wykluczyć udziału CYP2C8 i CYP2C19.

Umiarkowane i silne inhibitory CYP3A4 znacząco zwiększają ekspozycję na symeprewir w osoczu, a umiarkowane i silne induktory CYP3A4 znacząco zmniejszają ekspozycję na symeprewir w osoczu. Symeprewir nie indukuje aktywności CYP1A2 lub CYP3A4 w warunkach *in vitro*. Symeprewir nie jest istotnym klinicznie inhibitorem aktywności enzymu katepsyny A.

Badania *in vitro* wykazały, że symeprewir jest substratem transporterów lekowych glikoproteiny-P (P-gp), MRP2, OATP1B1, OATP2B1 i OATP1B3. Symeprewir hamuje transportery wychwyty OATP1B1 i NTCP oraz transportery effluxu P-gp/MDR1, MRP2 i BSEP. OATP1B1 i MRP2 uczestniczą w transporcie bilirubiny do i z hepatocytów. Nie badano w warunkach *in vitro* profilu symeprewiru hamującego aktywności BCRP, OATP1B3 i OCT2.

Po pojedynczym podaniu doustnym 200 mg 14C-symeprewiru zdrowym osobom, większość promieniotwórczości w osoczu (do 98%) przypisano niezmienionemu leкови, a niewielka część promieniotwórczości w osoczu była związana z jego metabolitami (żadnym z głównych metabolitów). Metabolity wykryte w kale powstały w wyniku oksydacji w części makrocyclicznej lub w części aromatycznej lub w obu oraz w wyniku O-demetylacji, a następnie oksydacji.

Eliminacja

Eliminacja symeprewiru przebiega na drodze wydzielania z żółcią. Klirens nerkowy odgrywa nieistotną rolę w jego wydalaniu. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 200 mg ¹⁴C-symeprewiru zdrowym osobom, około 91% całkowitej promieniotwórczości wykryto w kale. Mniej niż 1% podanej dawki wykryto w moczu. Niezmieniony symeprewir w kale stanowił około 31% podanej dawki.

Końcowy okres półtrwania eliminacji symeprewiru wynosił od 10 do 13 godzin u zdrowych osób i 41 godzin u pacjentów z zakażeniem HCV, którzy otrzymywali 200 mg symeprewiru.

Liniowość lub nieliniowość

C_{max} w osoczu i pole pod krzywą stężenia w osoczu w czasie (AUC) zwiększało się bardziej niż proporcjonalnie do dawki po wielokrotnym podaniu dawek od 75 mg do 200 mg raz na dobę, z kumulacją występującą po podaniu wielokrotnym. Stan stacjonarny był osiągnięty po 7 dniach dawkowania raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania symeprewiru u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Wiek (18-73 lat) nie miał znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę symeprewiru na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej (n = 21, wiek powyżej 65 lat) u zakażonych HCV pacjentów leczonych symeprewirem. Nie jest konieczne dostosowanie dawki symeprewiru u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Wydalanie nerkowe symeprewiru jest nieistotne. Dlatego nie oczekuje się, by zaburzenia czynności nerek miały istotny klinicznie wpływ na ekspozycję na symeprewir.

W porównaniu ze zdrowymi osobami z prawidłową czynnością nerek (sklasyfikowanymi wg reguły *Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]* eGFR; eGFR \geq 80 ml/min), średnie AUC w stanie stacjonarnym symeprewiru było o 62% większe w 90% przedziale ufności o 27% mniejsze do 3,6-razy większe niż u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR poniżej 30 ml/min).

Ponieważ ekspozycja może się zwiększyć u pacjentów z zakażeniem HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, dlatego zaleca się ostrożność podczas zalecania symeprewiru tym pacjentom.

Ponieważ symeprewir wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, by mógłby być usunięty za pomocą dializy.

Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych w skojarzeniu z symeprewirem odnośnie stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Symeprewir jest głównie metabolizowany w wątrobie.

Ekspozycja na symeprewir w osoczu u zakażonych HCV pacjentów była około 2 do 3 razy większa niż u zdrowych osób.

W porównaniu ze zdrowymi osobami z prawidłową czynnością wątroby, średnie AUC w stanie stacjonarnym symeprewiru było 2,4 razy większe u niezakażonych HCV osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh) i 5,2 razy większe u niezakażonych HCV osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh).

Nie jest konieczne dostosowanie dawki symeprewiru u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby; nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh). Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności symeprewiru u pacjentów z zakażeniem HCV z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B lub C wg skali Child-Pugh), dlatego zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności u tych pacjentów.

Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych w skojarzeniu z symeprewirem odnośnie stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Płeć

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od płci. Płeć nie miała istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę symeprewiru na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej pacjentów z zakażeniem HCV leczonych symeprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną.

Masa ciała

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od masy ciała lub indeksu masy ciała. Te właściwości nie miały istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę na podstawie populacyjnej analizy

farmakokinetycznej pacjentów z zakażeniem HCV leczonych symeprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną.

Rasa

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od rasy.

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej ekspozycja na symeprewir była porównywalna u pacjentów rasy białej oraz czarnej/Afroamerykanów z zakażeniem HCV leczonych symeprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną.

W badaniach fazy 3 u pacjentów z HCV leczonych dawką 150 mg symeprewiru raz na dobę w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, zakres ekspozycji w osoczu na symeprewir u pacjentów rasy azjatyckiej mieścił się w zakresie stwierdzanym dla pacjentów rasy nieazjatyckiej. Jednakże, średnia ekspozycja w osoczu na symeprewir u tych pacjentów (n = 14) była 3,4 razy większa niż w zbiorczej populacji z fazy 3 badań. Na podstawie ograniczonych danych, należy rozważyć ryzyko i korzyści przed rozpoczęciem stosowania symeprewiru u pacjentów z Azji wschodniej.

Pacjenci jednocześnie zakażeni HIV-1

Parametry farmakokinetyczne symeprewiru były porównywalne u pacjentów z genotypem 1 HCV z jednoczesnym zakażeniem HIV-1 lub bez jednoczesnego zakażenia HIV-1.

Dzieci i młodzież

Nie badano farmakokinetyki symeprewiru u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

1.6.6. Wskazania

OLYSIO w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych pacjentów.

1.6.7. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem OLYSIO powinno być rozpoczęte i monitorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu przewlekłego WZW C.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu OLYSIO to jedna kapsułka 150 mg raz na dobę przez 12 tygodni, przyjmowana z jedzeniem.

Produktu OLYSIO nie wolno podawać w monoterapii. OLYSIO należy stosować w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w przewlekłym WZW C. Rozważając zastosowanie skojarzonej terapii produktem OLYSIO z peginterferonem alfa i rybawiryną u pacjentów z genotypem 1a HCV, należy przed rozpoczęciem leczenia zbadać pacjentów na obecność wirusa z polimorfizmem NS3 Q80K.

Należy również zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem OLYSIO.

W poniższej tabeli przedstawiono zalecane produkty lecznicze do skojarzonej terapii oraz czas trwania skojarzonej terapii OLYSIO.

Tabela 6. Zalecane produkty lecznicze do skojarzonej terapii oraz czas trwania skojarzonej terapii produktem OLYSIO.

Grupa pacjentów	Terapia	Czas trwania
Wcześniej nieleczeni pacjenci oraz pacjenci z wcześniejszym nawrotem z genotypem 1 lub 4 HCV ¹ .	OLYSIO + peginterferon alfa + rybawiryna ²	24 tygodnie ³ Leczenie produktem OLYSIO należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni a następnie przez kolejne 12 tygodni stosować peginterferon alfa i rybawirynę.
Pacjenci niereagujący wcześniej na leczenie (w tym z częściową odpowiedzią i brakiem odpowiedzi) z genotypem 1 lub 4 HCV ¹ .	OLYSIO + peginterferon alfa + rybawiryna ²	48 tygodni Leczenie produktem OLYSIO należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni a następnie przez kolejne 36 tygodni stosować peginterferon alfa i rybawirynę.
Pacjenci z genotypem 1 lub 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii ⁴ .	OLYSIO + sofosbuwir (+/- rybawiryna) ⁵	12 tygodni

¹ obejmuje pacjentów z marskością wątroby lub bez marskości wątroby oraz z jednoczesnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Pacjenci z nawrotem lub bez odpowiedzi po wcześniejszej terapii interferonem (pegylowanym lub niepegylowanym), z rybawiryną lub bez rybawiryny;

² rozważając zastosowanie terapii skojarzonej produktem OLYSIO z peginterferonem alfa i rybawiryną u pacjentów z genotypem 1a HCV należy przed rozpoczęciem leczenia wykonać badanie polimorfizmu NS3 Q80K;

³ wcześniej nieleczeni pacjenci oraz pacjenci z wcześniejszym nawrotem z marskością wątroby z jednoczesnym zakażeniem HIV powinni być leczeni przez 48 tygodni. Leczenie produktem OLYSIO należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni, a następnie przez kolejne 36 tygodni stosować peginterferon alfa i rybawirynę. Patrz szczególne grupy pacjentów - Jednoczesne zakażenie HCV i HIV-1;

⁴ obejmuje wcześniej nieleczonych pacjentów oraz pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii peginterferonem alfa i rybawiryną z marskością wątroby lub bez marskości wątroby;

⁵ OLYSIO z sofosbuwirem należy stosować tylko u pacjentów, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem, a jednocześnie wymagają pilnego leczenia. Rybawirynę można włączyć na podstawie indywidualnej oceny klinicznej każdego pacjenta. Zalecany czas leczenia wynosi 12 tygodni. Dłuższy czas leczenia (do 24 tygodni) produktem OLYSIO z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) można rozważyć indywidualnie.

W kolejnej tabeli przedstawiono wytyczne dotyczące przerwania leczenia na podstawie miana RNA HCV w tygodniach 4., 12. i 24. dla pacjentów otrzymujących OLYSIO, peginterferon alfa i rybawirynę.

Przerywanie leczenia u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną w trakcie leczenia produktem OLYSIO, peginterferonem alfa i rybawiryną

Jest mało prawdopodobne, by pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną w trakcie leczenia osiągnęli trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR), dlatego zaleca się przerwanie leczenia u tych pacjentów. Poniższa tabela przedstawiono progi wirerii RNA HCV, powyżej których należy przerwać leczenie (tj. wytyczne dotyczące przerywania leczenia).

Tabela 7. Wytyczne dotyczące przerywania leczenia u pacjentów otrzymujących produkt OLYSIO w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną w trakcie leczenia.

RNA HCV	Postępowanie
Tydzień leczenia 4: ≥ 25 j.m./ml	odstawić OLYSIO, peginterferon alfa i rybawirynę
Tydzień leczenia 12: wykrywalne ¹	odstawić peginterferon alfa i rybawirynę (leczenie produktem OLYSIO kończy się w tygodniu 12.)
Tydzień leczenia 24: wykrywalne ¹	odstawić peginterferon alfa i rybawirynę

¹ zaleca się powtórny ocenę RNA HCV w razie wykrywalności RNA HCV po wcześniejszej niewykrywalności RNA HCV, by potwierdzić miana RNA HCV przed przerywaniem leczenia HCV.

Brak wirusologicznych wytycznych dotyczących przerywania terapii skojarzonej produktem OLYSIO z sofosbuwirem.

Dostosowanie dawki lub przerywanie stosowania produktu OLYSIO

By zapobiegać niepowodzeniu leczenia, nie należy zmniejszać dawki ani przerywać leczenia produktem OLYSIO. Jeśli leczenie produktem OLYSIO zostanie przerwane z powodu działań niepożądanych lub niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej, nie należy wznowiać podawania produktu OLYSIO.

Dostosowanie dawki lub przerywanie stosowania produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem OLYSIO w leczeniu przewlekłego WZW C

W razie wystąpienia działań niepożądanych, prawdopodobnie związanych z produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu z produktem OLYSIO w leczeniu przewlekłego WZW C, wymagających dostosowania dawki lub odstawienia któregośkolwiek z produktów leczniczych, należy zapoznać się z zaleceniami w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.

Jeśli leczenie innymi produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu z produktem OLYSIO w leczeniu przewlekłego WZW C zostanie trwale przerwane z jakiegokolwiek przyczyny, należy przerwać również stosowanie produktu OLYSIO.

Pominięcie dawki

Jeśli od pominięcia dawki produktu OLYSIO upłynęło nie więcej niż 12 godzin licząc od zwykłej pory przyjmowania leku, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę produktu Olysio z pokarmem tak szybko, jak to możliwe, a następnie przyjąć kolejną dawkę według dotychczasowego schematu.

Jeśli od pominięcia dawki produktu OLYSIO upłynęło więcej niż 12 godzin licząc od zwykłej pory przyjmowania leku, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki produktu OLYSIO i kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu OLYSIO u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu OLYSIO u pacjentów w wieku powyżej 75 lat. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu OLYSIO u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu OLYSIO u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek stwierdzano zwiększoną ekspozycję na symeprewir. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu OLYSIO u pacjentów z zakażeniem HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) lub krańcową niewydolnością nerek, w tym pacjentów wymagających hemodializy. U pacjentów z zakażeniem HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ekspozycja na lek może się zwiększyć, dlatego zaleca się ostrożność podczas zalecania produktu OLYSIO tym pacjentom.

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem OLYSIO odnośnie odpowiedniego zastosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu OLYSIO u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B wg skali Child-Pugh). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) stwierdzano znacznie zwiększoną ekspozycję na symeprewir i nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania dla tych pacjentów. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu OLYSIO u pacjentów z zakażeniem HCV z umiar-

kowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B lub C wg skali Child-Pugh); dlatego zaleca się szczególną ostrożność podczas zalecania produktu OLYSIO pacjentom z zakażeniem HCV i z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem OLYSIO odnośnie odpowiedniego zastosowania u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (klasa B lub C wg skali Child-Pugh).

Rasa

Na podstawie ograniczonych danych należy ocenić ryzyko i korzyści ze stosowania produktu OLYSIO w dawce 150 mg przed zastosowaniem u pacjentów z Azji wschodniej.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego OLYSIO u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Jednoczesne zakażenie HCV i HIV-1 (ludzki wirus niedoboru odporności)

Nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania produktu OLYSIO u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HCV i HIV-1.

Pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HCV i HIV-1, niezależnie od wcześniejszego leczenia HCV, należy leczyć w taki sam sposób jak pacjentów jedynie z zakażeniem HCV, z wyjątkiem pacjentów z jednoczesnym zakażeniem i marskością wątroby, którzy powinni być leczeni przez 36 tygodni peginterferonem alfa i rybawiryną po ukończeniu 12-tygodniowego leczenia produktem OLYSIO, peginterferonem alfa i rybawiryną (całkowity czas leczenia - 48 tygodni).

Sposób podawania

Produkt OLYSIO należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem. Kapsułki należy połykać w całości.

1.6.8. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

1.6.9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Nie badano skuteczności produktu OLYSIO u pacjentów z genotypami 2, 3, 5 lub 6 HCV. Dlatego nie należy stosować produktu OLYSIO u tych pacjentów.

Produktu OLYSIO nie wolno podawać w monoterapii i musi być zalecany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu przewlekłego WZW C.

Jeśli leczenie innymi produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu z produktem OLYSIO w leczeniu przewlekłego WZW C zostanie trwale przerwane, należy przerwać również stosowanie produktu OLYSIO. Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych jednocześnie przed rozpoczęciem leczenia produktem OLYSIO. Ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące tych produktów leczniczych również mają zastosowanie do terapii skojarzonej produktem OLYSIO.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu OLYSIO u pacjentów powtórnie leczonych, którzy mieli niepowodzenie podczas leczenia z zastosowaniem inhibitora proteazy HCV NS3-4A.

Zastosowanie symeprewiru u pacjentów z genotypem 1a HCV

Skuteczność symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną była znacząco mniejsza u pacjentów z genotypem 1a HCV z polimorfizmem NS3 Q80K w porównaniu z pacjentami bez polimorfizmu Q80K. Stanowczo zaleca się badanie obecności polimorfizmu Q80K u pacjentów z genotypem 1a HCV, rozważając terapię skojarzoną OLYSIO peginterferonem alfa i rybawiryną. Należy rozważyć alternatywne leczenie u pacjentów z zakażeniem genotypem 1a HCV z polimorfizmem NS3 Q80K lub gdy badanie jest niedostępne.

Jest za mało danych, by ocenić czy obecność polimorfizmu Q80K u pacjentów z genotypem 1a HCV zmniejsza skuteczność symeprewiru, gdy produkt OLYSIO stosuje się w skojarzeniu z innymi bezpośrednio działającymi lekami przeciw wirusowi HCV. Do czasu dostępności danych, należy rozważyć badanie obecności polimorfizmu Q80K przed rozpoczęciem stosowania produktu OLYSIO w skojarzeniu z sofosbuwirem u pacjentów z zakażeniem genotypem 1a HCV.

Terapia bez interferonu

W badaniach 3 fazy nie badano schematów stosowania produktu OLYSIO bez interferonu. Nie ustalono optymalnego schematu ani czasu terapii. Terapię bez interferonu można stosować tylko u pacjen-

tów, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować interferonu, a jednocześnie wymagają pilnego leczenia.

Jednoczesne stosowanie z innymi bezpośrednio działającymi lekami przeciwwirusowymi HCV OLYSIO można podawać z innymi bezpośrednio działającymi lekami przeciwwirusowymi tylko, jeśli na podstawie dostępnych danych korzyści przeważają nad ryzykiem. Nie ma danych uzasadniających jednoczesne stosowanie produktu OLYSIO i telaprewiru lub boceprewiru. Przypuszcza się, że może wystąpić oporność krzyżowa na te inhibitory proteazy HCV i nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

OLYSIO w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b

W badaniach klinicznych pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej symeprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b i rybawiryną uzyskali liczbowo mniejsze odsetki SVR12, jak również częściej występowały u nich przełomy i nawroty wirusologiczne niż u osób stosujących symeprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną.

Ciąża i antykoncepcja

Produkt OLYSIO można stosować podczas ciąży lub u kobiet w wieku rozrodczym tylko, jeśli korzyści przeważają nad ryzykiem. Pacjentki w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję.

Przeciwwskazania i środki ostrożności dotyczące ciąży i antykoncepcji odnoszące się do jednocześnie stosowanych produktów leczniczych, dotyczą również ich zastosowania w leczeniu skojarzonym produktem OLYSIO.

Rybawiryna może powodować wady rozwojowe i (lub) zgony narażonych płodów. Dlatego należy zachować wyjątkową ostrożność w celu uniknięcia ciąży u pacjentek oraz u partnerek pacjentów.

Nadwrażliwość na światło

Podczas terapii skojarzonej produktem OLYSIO stwierdzano reakcje nadwrażliwości na światło. Należy poinformować pacjentów o ryzyku reakcji nadwrażliwości i znaczeniu stosowania odpowiednich środków ochrony przed światłem słonecznym podczas leczenia produktem OLYSIO.

Należy unikać nadmiernej ekspozycji na światło słoneczne i nie korzystać z solariów podczas leczenia produktem OLYSIO. W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości, należy rozważyć odstawienie produktu OLYSIO i obserwować pacjentów do czasu ustąpienia objawów.

Wysypka

Podczas terapii skojarzonej produktem OLYSIO stwierdzano wysypkę.

Należy obserwować pacjentów z łagodną lub umiarkowaną wysypką czy nie następuje pogorszenie, w tym wystąpienie objawów na błonach śluzowych i objawów ogólnoustrojowych. W razie ciężkiej wysypki należy odstawić produkt OLYSIO i inne jednocześnie stosowane produkty lecznicze przeciw WZW C, a pacjentów należy obserwować do czasu ustąpienia objawów.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) stwierdzano znacznie zwiększoną ekspozycję na symeprewir w osoczu. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu OLYSIO u pacjentów z zakażeniem HCV z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B lub C wg skali Child-Pugh) ani z niewyrównaną czynnością wątroby; dlatego zaleca się szczególną ostrożność podczas zalecania produktu OLYSIO tym pacjentom.

Badania laboratoryjne podczas leczenia produktem OLYSIO, peginterferonem alfa i rybawiryną

Należy oznaczać miano RNA HCV w tygodniach 4 i 12 oraz jeśli jest to wskazane klinicznie. Zaleca się zastosowanie wrażliwego ilościowego testu RNA HCV do monitorowania miana RNA HCV podczas leczenia.

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa oraz rybawiryny, zawierającymi wymagania dotyczące badań laboratoryjnych przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie oraz po jego zakończeniu obejmujące hematologię, biochemię (w tym enzymy wątrobowe i bilirubina), oraz wymagania dotyczące testów ciążowych.

Interakcje z produktami leczniczymi

Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu OLYSIO z substancjami, które umiarkowanie lub silnie indukują lub hamują działanie cytochromu P450 3A (CYP3A4), gdyż może to prowadzić do odpowiednio znaczącego zmniejszenia lub zwiększenia ekspozycji na symeprewir.

Należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi interakcji lekowych przedstawionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Jednoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu OLYSIO w leczeniu zakażenia HCV u pacjentów zakażonych jednocześnie HBV.

Pacjenci po przeszczepieniu narządów

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu OLYSIO u pacjentów po przeszczepieniu narządów.

Substancja pomocnicza produktu OLYSIO kapsułki

Produkt OLYSIO w postaci kapsułek zawiera laktozę jednowodną. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu kappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

1.6.10. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających i dobrze kontrolowanych badań symeprewiru u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały wpływ na reprodukcję. Produkt OLYSIO można stosować podczas ciąży lub u kobiet w wieku rozrodczym tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem. Pacjentki w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję.

Ponieważ produkt OLYSIO musi być podawany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu przewlekłego WZW C, przeciwwskazania i ostrzeżenia odnoszące się do tych produktów leczniczych dotyczą również ich zastosowania w leczeniu skojarzonym produktem OLYSIO.

U wszystkich gatunków zwierząt narażonych na działanie rybawiryny stwierdzano istotne działanie teratogenne i (lub) embriotoksyczne. Należy zachować szczególną ostrożność w celu uniknięcia ciąży u pacjentek oraz u partnerek pacjentów. Pacjentki w wieku rozrodczym i ich partnerzy, jak i pacjenci i ich partnerki, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia rybawiryną i po jego zakończeniu przez czas określony w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy symeprewir i (lub) metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Gdy był podawany karmiącym samicom szczurów, był wykrywany w osoczu osesków prawdopodobnie z powodu przenikania symeprewiru do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu OLYSIO biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu symeprewiru na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu na płodność.

1.6.11. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze wpływające na ekspozycje na symeprewir

Głównym enzymem wpływającym na biotransformację symeprewiru jest CYP3A4 i mogą wystąpić istotne kliniczne działania innych produktów leczniczych wynikające z wpływu na CYP3A4 i farmakokinetykę symeprewiru. Jednoczesne podawanie produktu OLYSIO z umiarkowanymi i silnymi inhibitorami CYP3A4 może prowadzić do istotnego zwiększenia w osoczu ekspozycji na symeprewir, podczas gdy jednoczesne podawanie produktu OLYSIO z umiarkowanymi i silnymi induktorami CYP3A4 może istotnie zmniejszać w osoczu ekspozycję na symeprewir i prowadzić do utraty skuteczności. Dlatego, nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu OLYSIO z substancjami, które umiarkowanie lub silnie hamują lub indukują CYP3A4. W wychwycie symeprewiru przez wątrobę uczestniczy OATP1B1. Inhibitory OATP1B1, takie jak eltrombopag lub gemfibrozil, mogą powodować nieznaczne zwiększenie stężenia symeprewiru w osoczu.

Produkty lecznicze, na które wpływa stosowanie symeprewiru

Symeprewir słabo hamuje aktywność CYP1A2 oraz aktywność jelitową CYP3A4, ale nie wpływa na aktywność wątrobowego CYP3A4. Jednoczesne podawanie produktu OLYSIO z produktami metabolizowanymi głównie przez CYP3A4 może powodować zwiększenie stężenia tych produktów w osoczu. Symeprewir nie wpływa w warunkach *in vivo* na CYP2C9, CYP2C19 lub CYP2D6.

Symeprewir hamuje transportery OATP1B1 i P-gp. Jednoczesne podawanie produktu OLYSIO z produktami leczniczymi transportowanymi przez OATP1B1 i P-gp może powodować zwiększenie stężenia tych produktów w osoczu.

Tabela interakcji

Poniższa tabela przedstawia zbadane i teoretyczne interakcje pomiędzy symeprewirem i wybranymi produktami leczniczymi. Badania interakcji przeprowadzono u zdrowych, dorosłych osób stosujących zalecaną dawkę 150 mg symeprewiru raz na dobę, chyba że podano inaczej.

Tabela 8. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i zalecenia dotyczące dawkowania.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Incivo lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
Leki analeptyczne		
Kofeina 150 mg	kofeina AUC 1,26 (1,21-1,32) ↑ kofeina C _{max} 1,12 (1,06-1,19) ↔ kofeina C _{min} nie badano	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Leki przeciwararytmiczne		
Digoksyna 0,25 mg	digoksyna AUC 1,39 (1,16-1,67) ↑ digoksyna C _{max} 1,31 (1,14-1,51) ↑ digoksyna C _{min} nie badano (hamowanie transportera P-gp)	Należy kontrolować stężenie digoksyny i brać je pod uwagę w celu uzyskania odpowiedniego działania klinicznego.
Amiodaron Dyzopiramid Flekainid Meksyletyna Propafenon Chinidyna	Nie badano. Można oczekiwać nieznacznego zwiększenia stężeń tych leków przeciwararytmicznych, gdy są podawane doustnie. (hamowanie jelitowego CYP3A4) Może wystąpić niewielkie zwiększenie stężeń symeprewiru z powodu hamowania CYP3A4 przez amiodaron.	Należy zachować ostrożność i zaleca się obserwację kliniczną działania tych leków przeciwararytmicznych (np. EKG), gdy są podawane doustnie.
Leki przeciwzakrzepowe		
Warfaryna 10 mg	S-warfaryna AUC 1,04 (1,00-1,07) ↔ S-warfaryna C _{max} 1,00 (0,94-1,06) ↔ S-warfaryna C _{min} nie badano	Nie jest konieczna modyfikacja dawki. Jednakże zaleca się kontrolowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. international normalised ratio, INR).
Leki przeciwpadaczkowe		
Karbamazepina Okskarbazepina Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Oczekuje się istotnego zmniejszenia stężenia symeprewiru w osoczu. (silna indukcja CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z tymi lekami przeciwpadaczkowymi, gdyż może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu OLYSIO.
Leki przeciwdepresyjne		
Escytopram 10 mg raz na dobę	escytopram AUC 1,00 (0,97-1,03) ↔ escytopram C _{max} 1,03 (0,99-1,07) ↔ escytopram C _{min} 1,00 (0,95-1,05) ↔ symeprewir AUC 0,75 (0,68-0,83) ↓ symeprewir C _{max} 0,80 (0,71-0,89) ↓ symeprewir C _{min} 0,68 (0,59-0,79) ↓	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Leki przeciwhistaminowe		
Astemizol Terfenadyna	Nie badano. Astemizol i terfenadyna mogą powodować zaburzenia rytmu serca. Można spodziewać się nieznacznego zwiększenia stężeń tych leków przeciwhistaminowych. (hamowanie jelitowego CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z astemizolem lub terfenadyną.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Incivo lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
Leki przeciwwązkowe (antybiotyki – podanie ogólnoustrojowe)		
Azytromycyna	Nie badano. Na podstawie szlaków eliminacji azytromycyny, nie oczekuje się interakcji między azytromycyną a symeprewirem.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Erytromycyna 500 mg trzy razy na dobę	erytromycyna AUC 1,90 (1,53-2,36) ↑ erytromycyna C _{max} 1,59 (1,23-2,05) ↑ erytromycyna C _{min} 3,08 (2,54-3,73) ↑ symeprewir AUC 7,47 (6,41-8,70) ↑ symeprewir C _{max} 4,53 (3,91-5,25) ↑ symeprewir C _{min} 12,74 (10,19-15,93) ↑ (hamowanie CYP3A4 i transportera P-gp przez erytromycynę i symeprewir)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z erytromycyną podawaną ogólnoustrojowo.
Klarytromycyna Telitromycyna	Nie badano. Oczekuje się zwiększenia stężenia symeprewiru w osoczu. (silne hamowanie CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z klarytromycyną lub telitromycyną.
Leki przeciwwązkowe (przeciwgrzybicze)		
Itrakonazol Ketokonazol* Pozakonazol	Nie badano. Oczekuje się istotnego zwiększenia stężenia symeprewiru w osoczu. (silne hamowanie CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z podawanym ogólnoustrojowo itrakonazolem, ketokonazolem lub pozakonazolem.
Flukonazol Worykonazol	Nie badano. Oczekuje się istotnego zwiększenia stężenia symeprewiru w osoczu. (łagodne do umiarkowanego hamowanie CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z flukonazolem lub worykonazolem podawanym ogólnoustrojowo.
Leki przeciwwązkowe (przeciwgruźlicze)		
Bedakilina	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Ryfampicyna ¹ 600 mg raz na dobę	ryfampicyna AUC 1,00 (0,93-1,08) ↔ ryfampicyna C _{max} 0,92 (0,80-1,07) ↔ ryfampicyna C _{min} nie badano 25-dezacetylo-ryfampicyna AUC 1,24 (1,13-1,36) ↑ 25-dezacetylo-ryfampicyna C _{max} 1,08 (0,98-1,19) ↔ 25-dezacetylo-ryfampicyna C _{min} nie badano symeprewir AUC 0,52 (0,41-0,67) ↓ symeprewir C _{max} 1,31 (1,03-1,66) ↑ symeprewir C _{min} 0,08 (0,06-0,11) ↓ (indukcja CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z ryfampicyną, gdyż może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu OLYSIO.
Ryfabutyna Ryfapentyna	Nie badano. Oczekuje się istotnego zmniejszenia stężenia symeprewiru w osoczu. (indukcja CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z ryfabutyną lub ryfapentyną, gdyż może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu OLYSIO.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Incivo lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
Leki przeciwkaszlowe		
Dekstrometorfan (DXM) 30 mg	DXM AUC 1,08 (0,87-1,35) ↑ DXM C _{max} 1,21 (0,93-1,57) ↑ DXM C _{min} nie badano dekstrorfan AUC 1,09 (1,03-1,15) ↔ dekstrorfan C _{max} 1,03 (0,93-1,15) ↔ dekstrorfan C _{min} nie badano	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Antagoniści kanału wapniowego (podanie doustne)		
Amlodypina Beprydyl Diltiazem Felodypina Nikardypina Nifedypina Nizoldypina Werapamil	Nie badano. Oczekuje się zwiększenia stężeń podawanych doustnie antagonistów kanałów wapniowych w osoczu. (hamowanie jelitowego CYP3A4 i hamowanie transportera P-gp) Stężenie symeprewiru może się zwiększyć z powodu słabego hamowania CYP3A4 przez amlodypinę i umiarkowanego hamowania CYP3A4 przez diltiazem i werapamil.	Należy zachować ostrożność i zaleca się kliniczną obserwację pacjentów, gdy antagoniści kanałów wapniowych są podawani doustnie.
Glikokortykosteroidy		
Deksametazon (podawany ogólnie)	Nie badano. Oczekuje się zmniejszenia stężenia symeprewiru w osoczu. (umiarkowana indukcja CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z podawanym ogólnoustrojowo deksametazonem, gdyż może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu OLYSIO.
Budezonid Flutykazon Metylprednizolon Prednizon	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Produkty żołądkowo-jelitowe (leki zobojętniające kwas solny w żołądku)		
np. wodorotlenek glinu lub magnezu, węgiel wapnia	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Produkty żołądkowo-jelitowe (antagoniści receptora H₂)		
np. cymetydyna, nizatydyna, ranitydyna	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Produkty żołądkowo-jelitowe (leki prokinetyczne)		
Cyzapryd	Nie badano. Cyzapryd może powodować zaburzenia rytmu serca. Może dojść do zwiększonego stężenia cyzaprydu. (hamowanie jelitowego CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z cyzaprydem.
Produkty żołądkowo-jelitowe (inhibitory pompy protonowej)		
Omeprazol 40 mg	omeprazol AUC 1,21 (1,00-1,46) ↑ omeprazol C _{max} 1,14 (0,93-1,39) ↑	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Incivo lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
Dekslanzoprazol Ezomeprazol Lanzoprazol Pantoprazol Rabeprazol	omeprazol C_{min} nie badano Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Leki przeciw wirusowi HCV (przeciwwirusowe)		
Sofosbuwir ² 400 mg raz na dobę	sofosbuwir AUC 3,16 (2,25-4,44) ↑ sofosbuwir C_{max} 1,91 (1,26-2,90) ↑ sofosbuwir C_{min} nie badano GS-331007 AUC 1,09 (0,87-1,37) ↔ GS-331007 C_{max} 0,69 (0,52-0,93) ↓ GS-331007 C_{min} nie badano symeprewir AUC 0,94 (0,67-1,33) ↔ symeprewir C_{max} 0,96 (0,71-1,30) ↔ symeprewir C_{min} nie badano	Zwiększenie ekspozycji na sofosbuwir obserwowane we wczesnym badaniu farmakokinetycznym nie jest istotne klinicznie.
Produkty ziołowe		
Ziele ostropestu plamistego (<i>Silybum marianum</i>)	Nie badano. Oczekuje się zwiększenia stężenia symeprewiru w osoczu. (hamowanie CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z ziołem ostropestu plamistego.
Ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie badano. Oczekuje się istotnego zmniejszenia stężenia symeprewiru w osoczu. (indukcja CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z ziołem dziurawca zwyczajnego, gdyż może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu OLYSIO.
Leki przeciw wirusowi HIV (inhibitory CCR5)		
Marawirok	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki żadnego z leków, gdy produkt OLYSIO jednocześnie podawany jest z marawirokiem.
Leki przeciw wirusowi HIV (inhibitory integrazy)		
Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę	raltegrawir AUC 1,08 (0,85-1,38) ↑ raltegrawir C_{max} 1,03 (0,78-1,36) ↔ raltegrawir C_{min} 1,14 (0,97-1,36) ↑ symeprewir AUC 0,89 (0,81-0,98) ↔ symeprewir C_{max} 0,93 (0,85-1,02) ↔ symeprewir C_{min} 0,86 (0,75-0,98) ↓	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Efawirenz 600 mg raz na dobę	efawirenz AUC 0,90 (0,85-0,95) ↔ efawirenz C_{max} 0,97 (0,89-1,06) ↔ efawirenz C_{min} 0,87 (0,81-0,93) ↔ symeprewir AUC 0,29 (0,26-0,33) ↓ symeprewir C_{max} 0,49 (0,44-0,54) ↓ symeprewir C_{min} 0,09 (0,08-0,12) ↓ (indukcja CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z efawirenzem, gdyż może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu OLYSIO.
Rylpiwiryna 25 mg raz	rylpiwiryna AUC 1,12 (1,05-1,19) ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Incivo lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
na dobę	rylpiwiryna C_{max} 1,04 (0,95-1,13) ↔ rylpiwiryna C_{min} 1,25 (1,16-1,35) ↑ symeprewir AUC 1,06 (0,94-1,19) ↔ symeprewir C_{max} 1,10 (0,97-1,26) ↑ symeprewir C_{min} 0,96 (0,83-1,11) ↔	
Inne NNRTI (Delawirdyna, Etrawiryna, Newirapina)	Nie badano. Oczekuje się zmiany stężenia symeprewiru w osoczu. (indukcja CYP3A4 [etrawiryna lub newirapina] lub hamowanie [delawirdyna])	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z delawirdyną, etrawiryną lub newirapiną.
Leki przeciw wirusowi HIV (nukleozydowe lub nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy [N(t)RTI])		
Fumaran tenofowiru dyzoproksylu 300 mg raz na dobę	tenofowir AUC 1,18 (1,13-1,24) ↔ tenofowir C_{max} 1,19 (1,10-1,30) ↑ tenofowir C_{min} 1,24 (1,15-1,33) ↑ symeprewir AUC 0,86 (0,76-0,98) ↓ symeprewir C_{max} 0,85 (0,73-0,99) ↓ symeprewir C_{min} 0,93 (0,78-1,11) ↓	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Inne NRTI (Abakawir, Dydanozyna, Emtrycytabina, Lamiwudyna, Stawudyna, Zydowudyna)	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Leki przeciw wirusowi HIV (inhibitory proteazy HIV [PI])		
Darunawir/rytonawir ³ 800/100 mg raz na dobę	darunawir AUC 1,18 (1,11-1,25) ↑ darunawir C_{max} 1,04 (0,99-1,10) ↔ darunawir C_{min} 1,31 (1,13-1,52) ↑ rytonawir AUC 1,32 (1,25-1,40) ↑ rytonawir C_{max} 1,23 (1,14-1,32) ↑ rytonawir C_{min} 1,44 (1,30-1,61) ↑ symeprewir AUC 2,59 (2,15-3,11) ↑* symeprewir C_{max} 1,79 (1,55-2,06) ↑* symeprewir C_{min} 4,58 (3,54-5,92) ↑* * darunawir/rytonawir + 50 mg symeprewiru w porównaniu z 150 mg symeprewiru w monoterapii. (silne hamowanie CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z darunawirem/rytonawirem.
Rytonawir ¹ 100 mg dwa razy na dobę	symeprewir AUC 7,18 (5,63-9,15) ↑ symeprewir C_{max} 4,70 (3,84-5,76) ↑ symeprewir C_{min} 14,35 (10,29-20,01) ↑ (silne hamowanie CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z rytonawirem.
Inne wzmocnione rytonawirem i niewzmocnione inhibitory proteazy HIV (np. atazanawir, (fos)amprenawir, lopinawir, indynawir, nelfinawir, sakwinawir,	Nie badano. Oczekuje się zmiany stężenia symeprewiru w osoczu. (hamowanie lub indukcja CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z jakimkolwiek inhibitorem proteazy HIV z rytonawirem lub bez rytonawiru.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Incivo lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
typranawir)		
Produkty lecznicze zawierające kobicystat	Nie badano. Oczekuje się istotnego zwiększenia stężenia symeprewir w osoczu. (silne hamowanie CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat.
Inhibitory reduktazy HMG Co-A		
Rozuwastatyna 10 mg	rozuwastatyna AUC 2,81 (2,34-3,37) ↑ rozuwastatyna C _{max} 3,17 (2,57-3,91) ↑ rozuwastatyna C _{min} nie badano (hamowanie transportera OATP1B1)	Należy ostrożnie dostosowywać dawkowanie rozuwastatyny i stosować najmniejszą wystarczającą dawkę i obserwować pacjenta w celu oceny bezpieczeństwa, gdy jest podawana jednocześnie z produktem OLYSIO.
Pitawastatyna Prawastatyna	Nie badano. Oczekuje się zwiększenia stężeń pitawastatyny i prawastatyny w osoczu. (hamowanie transportera OATP1B1)	Należy ostrożnie dostosowywać dawkowanie pitawastatyny i prawastatyny i stosować najmniejszą wystarczającą dawkę i obserwować pacjenta w celu oceny bezpieczeństwa, gdy są one podawane jednocześnie z produktem OLYSIO.
Atorwastatyna 40 mg	atorwastatyna AUC 2,12 (1,72-2,62) ↑ atorwastatyna C _{max} 1,70 (1,42-2,04) ↑ atorwastatyna C _{min} nie badano 2-OH-atorwastatyna AUC 2,29 (2,08-2,52) ↑ 2-OH-atorwastatyna C _{max} 1,98 (1,70-2,31) ↑ 2-OH-atorwastatyna C _{min} nie badano (hamowanie transportera OATP1B1 i (lub) CYP3A4) Stężenie symeprewiru może się zwiększyć z powodu hamowania OATP1B1 przez atorwastatynę.	Należy ostrożnie dostosowywać dawkowanie atorwastatyny i stosować najmniejszą wystarczającą dawkę i obserwować pacjenta w celu oceny bezpieczeństwa, gdy jest podawana jednocześnie z produktem OLYSIO.
Symwastatyna 40 mg	symwastatyna AUC 1,51 (1,32-1,73) ↑ symwastatyna C _{max} 1,46 (1,17-1,82) ↑ symwastatyna C _{min} nie badano kwas symwastatyny AUC 1,88 (1,63-2,17) ↑ kwas symwastatyny C _{max} 3,03 (2,49-3,69) ↑ kwas symwastatyny C _{min} nie badano (hamowanie transportera OATP1B1 i (lub) CYP3A4)	Należy ostrożnie dostosowywać dawkowanie symwastatyny i stosować najmniejszą wystarczającą dawkę i obserwować pacjenta pod kątem bezpieczeństwa, gdy jest podawana jednocześnie z produktem OLYSIO.
Lowastatyna	Nie badano. Oczekuje się zwiększenia stężenia lowastatyny w osoczu. (hamowanie transportera OATP1B1 i (lub) CYP3A4)	Należy ostrożnie dostosowywać dawkowanie lowastatyny i stosować najmniejszą wystarczającą dawkę i obserwować pacjenta w celu oceny bezpieczeństwa, gdy jest podawana jednocześnie z produktem OLYSIO.
Fluwastatyna	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Hormonalne leki antykoncepcyjne		
Etynyloestradiol	etynyloestradiol AUC 1,12 (1,05-1,20)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Incivo lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
i noretyndron 0,035 mg raz na dobę i 1 mg raz na dobę	↔ etynyloestradiol C_{max} 1,18 (1,09-1,27) ↑ etynyloestradiol C_{min} 1,00 (0,89-1,13) ↔ noretyndron AUC 1,15 (1,08-1,22) ↔ noretyndron C_{max} 1,06 (0,99-1,14) ↔ noretyndron C_{min} 1,24 (1,13-1,35) ↑	
Leki immunosupresyjne		
Cyklosporyna 100 mg	cyklosporyna AUC 1,19 (1,13-1,26) ↑ cyklosporyna C_{max} 1,16 (1,07-1,26) ↑ cyklosporyna C_{min} nie badano Stężenie symeprewiru może się zwiększyć z powodu hamowania OATP1B1 przez cyklosporynę.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki podczas jednoczesnego podawania z produktem OLYSIO. Zaleca się kontrolowanie stężenia cyklosporyny we krwi.
Takrolimus 2 mg	takrolimus AUC 0,83 (0,59-1,16) ↓ takrolimus C_{max} 0,76 (0,65-0,90) ↓ takrolimus C_{min} nie badano Stężenie symeprewiru może się zwiększyć z powodu hamowania OATP1B1 przez takrolimus.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki podczas jednoczesnego podawania z produktem OLYSIO. Zaleca się kontrolowanie stężenia takrolimusu we krwi.
Syrolimus	Nie badano. Stężenie syrolimusu może się nieznacznie zwiększyć lub zmniejszyć.	Zaleca się kontrolowanie stężenia syrolimusu we krwi.
Opioidowe leki przeciwbólowe		
Metadone ⁴ 30-150 m raz na dobę, zindywidu- alizowana dawka	R(-) metadon AUC 0,99 (0,91-1,09) ↔ R(-) metadon C_{max} 1,03 (0,97-1,09) ↔ R(-) metadon C_{min} 1,02 (0,93-1,12) ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Buprenorfina Nalokson	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5		
Sildenafil Tadalafil Wardenafil	Nie badano. Oczekuje się nieznacznego zwiększenia stężeń inhibitorów PDE-5. (hamowanie jelitowego CYP3A4) Stężenie symeprewiru może się nieznacznie zwiększyć z powodu słabego hamowania OATP1B1 przez sildenafil.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki, gdy produkt OLYSIO jest jednocześnie podawany z dawkami sildenafilu, wardenafilu lub tadalafilu w leczeniu zaburzeń erekcji. Może być konieczne dostosowanie dawki inhibitora PDE-5, gdy produkt OLYSIO jest podawany jednocześnie z sildenafilem lub tadalafilami stosowanymi długotrwale w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego. Należy rozważyć rozpoczęcie od najmniejszej dawki inhibitora PDE-5 i zwiększać ją w razie potrzeby, prowadząc odpowiednią obserwację stanu klinicznego.
Leki uspokajające i przeciwłękowe		
Midazolam Doustnie: 0,075 mg/kg mc.	Doustnie: midazolam AUC 1,45 (1,35-1,57) ↑ midazolam C_{max} 1,31 (1,19-1,45) ↑	Stężenie midazolamu w osoczu nie zmieniało się, gdy był podawany dożylnie, gdyż symeprewir nie hamuje wątrobowego CYP3A4. Należy zachować ostrożność, gdy ten produkt leczni-

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Incivo lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
Dożylnie: 0,025 mg/kg mc.	midazolam C_{min} nie badano <i>Dożylnie:</i> midazolam AUC 1,10 (0,95-1,26) ↑ midazolam C_{max} 0,78 (0,52-1,17) ↓ midazolam C_{min} nie badano (słabe hamowanie jelitowego CYP3A4)	czy z wąskim indeksem terapeutycznym jest podawany jednocześnie z produktem OLYSIO drogą doustną.
Triazolam (doustnie)	Nie badano. Spodziewane jest nieznaczne zwiększenie stężenia triazolamu. (hamowanie jelitowego CYP3A4)	Należy zachować ostrożność, gdy ten produkt leczniczy z wąskim indeksem terapeutycznym jest podawany jednocześnie z produktem OLYSIO doustnie.
Leki psychostymulujące		
Metylofenidat	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Kierunek strzałki (↑ = wzrost, ↓ = spadek, ↔ = brak zmiany) dla każdego parametru farmakokinetycznego ustalono na podstawie 90% przedziału ufności średniej geometrycznej wskaźnika mieszczącego się w zakresie (↔), poniżej (↓) lub powyżej (↑) zakresu 0,80 1,25.

¹ to badanie interakcji wykonano dla symeprewiru w dawkach większych niż zalecane oceniając maksymalny wpływ na podawany jednocześnie lek. Zalecenia dotyczące dawkowania odnoszą się do zalecanej dawki symeprewiru wynoszącej 150 mg raz na dobę;

² porównanie oparte na wcześniejszych danych. Interakcje pomiędzy symeprewirem i produktem leczniczym oceniano we wstępnej fazie podbadania dotyczącego farmakokinetyki w badaniu fazy 2 u 22 pacjentów z infekcją HCV. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem w badaniu 3 fazy;

³ dawka symeprewiru w tym badaniu interakcji wynosiła 50 mg w skojarzeniu z darunawirem i rytonawirem, w porównaniu z grupą otrzymującą w monoterapii 150 mg symeprewiru;

⁴ tą interakcją pomiędzy symeprewirem i produktem leczniczym oceniano w badaniu farmakokinetyki u dorosłych uzależnionych od opioidów w stanie stabilnym otrzymujących terapię podtrzymującą metadonem;

* ketokonazol: dalsza klasyfikacja ATC w toku.

1.6.12. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

OLYSIO nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Skojarzona terapia produktem OLYSIO z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu przewlekłego WZW C peginterferonem alfa i rybawiryną może wpływać na zdolność pacjentów do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego tych jednocześnie stosowanych produktów leczniczych w celu uzyskania informacji dotyczących ich możliwego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

1.6.13. Obecny sposób finansowania i reguły refundacji dotyczące ocenianej interwencji

Obecnie żadna postać symeprewiru nie jest refundowana w warunkach polskich (MZ 22/08/2014).

1.7. Dobór komparatorów celem porównawczej oceny symeprewiru

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, **finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu**, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTM 04/01/2010) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie **zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię**.

Obecnie standardowym postępowaniem u chorych z przewlekłym WZW C wywołanym genotypem 1 i 4, mającym na celu wyleczenie zakażenia HCV, jest terapia dwulekowa pegylovanym interferonem i rybawiryną oraz, w wybranych podgrupach chorych z genotypem 1 HCV zgodnie z kryteriami programu lekowego (pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem TT interleukiny 28B (IL28 TT) i z włóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera (odpowiada ≥ 2 w skali METAVIR), lub chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, z włóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera) terapia dwulekowa w skojarzeniu z inhibitorami proteazy wirusowej (telaprewir, boceprewir). Leki te finansowane są w Polsce w ramach programu lekowego opisanego w załączniku B.2. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Zgodnie z projektem programu lekowego oceniana jest zasadność finansowania symeprewiru w połączeniu ze standardowym postępowaniem obejmującym peginterferon i rybawirynę. Podstawowym komparatorem w przypadku genotypu 1 i 4 HCV w analizach powinno być porównanie symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem i rybawiryną z obecnym postępowaniem standardowym, tj. peginterferonem i rybawiryną (terapia dwulekowa). W wybranych populacjach chorych zakażonych genotypem 1 (podgrupy pacjentów określone w programie lekowym) dodatkowym komparatorem jest terapia trójlekowa: peginterferon, rybawiryna oraz telaprewir lub boceprewir. W tych podgrupach symeprewir może zastępować obecnie refundowane inhibitory proteaz wirusowych. Z uwagi na brak rejestracji boceprewiru oraz telaprewiru do zastosowania w leczeniu zakażeń genotypem 4 HCV, w tej grupie komparatorem dla symeprewiru może być jedynie terapia dwulekowa interferonem z rybawiryną.

1.8. Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny symeprewiru

Celem leczenia przeciwwirusowego w przypadku przewlekłego WZW C jest zanik wirerii i usunięcie zakażenia wirusem HCV. Badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną takich leków jako główny punkt końcowy przyjmują trwałą odpowiedź wirusologiczną SVR (z ang. *sustained virological response*) ocenianą w 12 lub 24 tygodniu po zakończeniu leczenia (obserwuje się silną korelację pomiędzy tymi dwoma pomiarami czasowymi). W analizie klinicznej jako główny punkt końcowy należy zatem również przyjąć SVR12 i SVR24, zwłaszcza w kontekście możliwej konieczności wykonania porównania pośredniego między zarejestrowanymi inhibitorami proteazy wirusowej.

Nawiązując do głównego punktu końcowego, jako dodatkowe należy uwzględnić zanik wirerii (nie wykrywalne stężenie RNA HCV) w określonych punktach czasowych (w tym RVR), a także częstość występowania przełomu wirusologicznego i nawrotu wirerii. Analiza bezpieczeństwa powinna szczególnie uwzględniać działania niepożądane obserwowane w przypadku inhibitorów proteazy takie jak nudności, świąd, biegunki, wysypki oraz niedokrwistość.

Ponieważ przewlekłe WZW C prowadzi do poważnych następstw jak niewyrównana marskość wątroby, konieczność przeszczepienia wątroby i zgonów, jako konsekwencji tych powikłań, należałoby również uwzględnić te twarde punkty końcowe. Ponieważ jednak do ich rozwoju dochodzi na przestrzeni wieloletniego przebiegu choroby, a ocena dotyczy terapii innowacyjnych, niedawno zarejestrowanych do stosowania, należy mieć świadomość, że przeprowadzenie badań z randomizacją o wieloletniej obserwacji jest trudne oraz nie należy oczekiwać na tym etapie badań obserwacyjnych pozwalających na ocenę wpływu inhibitorów na te twarde punkty końcowe. Odpowiednim surogatem wyleczenia i usunięcia ryzyka powikłań przewlekłego WZW C stosowanym powszechnie jest SVR, w analizie ekonomicznej (obok oceny QALY, patrz poniżej) w ramach modelowania można przeprowadzić zatem przełożenie wystąpienia SVR na takie punkty końcowe jak śmiertelność, niewyrównana marskość wątroby, przeszczepienie wątroby.

Przewlekłe WZW typu C na wszystkich etapach swojego rozwoju, a zwłaszcza w stadium zaawansowanym wywiera znaczny negatywny wpływ na jakość życia chorego (*Gutting 2006, Muhlberger 2009*). Biorąc pod uwagę ten fakt, w analizie ekonomicznej zastosowano jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *quality adjusted life years*), które są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (*AOTM 04/01/2010*).

1.9. Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania symeprewiru w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C

W celu odnalezienia klinicznych wytycznych stosowania leku symeprewir w leczeniu zapalenia wątroby typu C sprawdzone zostały zalecenia następujących organizacji:

- *European Association for the Study of the Liver;*
- *American Association for the Study of Liver Diseases;*
- *World Gastroenterology Organization.*

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne europejskie oraz amerykańskie leczenia przewlekłego WZW typu C.

Europejska organizacja *EASL* w rekomendacjach leczenia WZW typu C na rok 2014 wskazują szereg kombinacji leczenia zakażeń HCV genotypem 1 wirusa, w zależności od wcześniejszego leczenia oraz podtypu wirusa (*EASL 2014*):

- **symeprewir z rybawiryną oraz interferonem pegylowanym** przez 12 tygodni, a następnie kontynuacja pegylowanego interferonu z rybawiryną do 24 tygodni **u chorych bez wcześniejszego leczenia lub z nawrotem choroby** oraz do 36 tygodni **u pacjentów bez odpowiedzi lub z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie** (rekomendacja A1);
- peginterferon z rybawiryną oraz sofosbuwirem przez 12 tygodni (rekomendacja A1);
- pegylowany interferon z rybawiryną oraz daklataswirem u pacjentów z podtypem 1b HCV przez 24 tygodnie (rekomendacja B1);
- rybawiryna z sofosbuwirem (rekomendacja B2) lub alternatywnie sofosbuwir z symeprewirem (rekomendacja B2) przez 12 tygodni u chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania interferonu;
- sofosbuwir z daklataswirem (rekomendacja B1) u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu przez okres 12 tygodni w grupie bez wcześniejszego leczenia oraz 24 tygodnie w grupie po przebytych wcześniej leczeniu HCV.

Amerykańskie **wytyczne AASLD** ze stycznia 2014 roku (*AASLD 2014*) wskazują, że leczenie symeprewirem z rybawiryną oraz pegylowanym interferonem stanowi jedną z opcji terapeutycznych dla pacjentów **z przewlekłym WZW typu C spowodowanych genotypem 1b wirusa oraz genotypem 1a bez polimorfizmu Q80K, bez wcześniejszego leczenia (klasa zalecenia IIa, poziom A)**. Dodatkowo, oma-

wiane wytyczne zalecają stosowanie symeprewiru z sofosbuwirem u pacjentów bez wcześniejszego leczenia WZW typu C spowodowanych genotypem 1 wirusa, jeżeli u chorego występują przeciwskażania do zastosowania terapii z interferonem (zalecenie klasy I, poziom B).

W odniesieniu do chorych **po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia**, zalecany jest schemat leczenia **symeprewirem z rybawiryną oraz sofosbuwirem przez 12 tygodni**. Alternatywnie zastosować można sofosbuwir przez 12 tygodni z rybawiryną oraz interferonem przez 12 do 24 tygodni, sofosbuwir z rybawiryną przez 24 tygodnie albo **symeprewir przez 12 tygodni z peginterferonem oraz rybawiryną przez 48 tygodni (AASLD 2014)**

Data ostatniego wyszukiwania 7 września 2014r.

1.10. Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania preparatu Olysio®

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji dotyczących preparatu Olysio, zawierającego substancję czynną symeprewir, przeprowadzono wyszukiwanie w następujących agencjach oceny technologii medycznych:

- *National Institute for Health and Clinical Excellence;*
- *All Wales Medicines Strategy Group;*
- *Scottish Medicines Consortium;*
- *Haute Autorité de Santé;*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.*

Brytyjska agencja *National Institute for Health and Clinical Excellence* informuje na swoich stronach internetowych o toczącej się ocenie leku symeprewir, wskazując styczeń 2015 roku jako datę publikacji pełnego stanowiska NICE (*NICE 2014*).

Walijska *All Wales Medicines Strategy Group* odstąpiła od oceny symeprewiru, wskazując jako przyczynę toczące się postępowanie NICE oraz spodziewaną w okresie 12 miesięcy rekomendację tej agencji (*AWMSG 2014*).

Eksperti szkockiej *SMC* są w trakcie opracowywania rekomendacji dla symeprewiru w leczeniu przewlekłego WZW typu C. Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronach agencji rekomendacja powinna zostać opublikowana do 13 października 2014 r. (*SMC 2014*).

Eksperti kanadyjskiej agencji *CADTH* rekomendują stosowanie symeprewiru w leczeniu przewlekłego WZW typu C spowodowanego przez genotyp 1 wirusa, w grupie chorych z wyrównaną chorobą wątroby, w połączeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, jeżeli spełnione zostaną następujące kryteria (*CADTH 2014*):

- wykrywalne RNA-HCV przez co najmniej 6 miesięcy;
- włóknienie mięszu wątroby oceniane w badaniu histopatologicznym na F2, F3 lub F4;
- pacjenci polimorfizmem NS3 Q80K nie powinni być leczeni symeprewirem.

Dodatkowo, spełnione muszą być następujące warunki:

- szczep wirusa HCV będący przyczyną zakażenia powinien być przebadany w aspekcie polimorfizmu NS3 Q80K,
- pacjenci nie powinni otrzymywać pełnego cyklu terapeutycznego przy zastosowaniu telaprewiru lub boceprewiru,
- koszt leczenia symeprewirem nie powinien przekraczać kosztów dostępnych obecnie terapii przeciwwirusowych.

Eksperti niemieckiej agencji IQWiG wskazują, że grupa pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia (brak odpowiedzi lub częściowa odpowiedź na leczenie) zakażonych genotypem 1 HCV może odnieść istotną korzyść ze stosowania symeprewiru w porównaniu do terapii dwulekowej interferonem i rybawiryną oraz terapii trójlekowej z boceprewirem lub telaprewirem. W grupach pacjentów bez wcześniejszego leczenia lub z nawrotem choroby zakażonych genotypem 1 HCV, z koinfekcją typem 1 HCV i HIV oraz zakażonych genotypem 4 HCV nie wykazano dodatkowych korzyści ze stosowania symeprewiru (*IQWiG 2014*).

Na stronach francuskiej HAS oraz australijskiej PBAC nie odnaleziono informacji dotyczących symeprewiru.

Data ostatniego wyszukiwania: 08 września 2014 r.

1.11. Zakres analiz

1.11.1. Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania symeprewiru w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego genotypem 1 i 4 HCV, u chorych wcześniej nieleczonych i uprzednio leczonych bez powodzenia interferonem pegylowanym i rybawiryną, z uwzględnieniem podgrup pacjentów zdefiniowanych w uzgodnionym programie lekowym. Analiza zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 4/01/2010), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (przeглядów systematycznych i metaanaliz, badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób klinicznych, badań obserwacyjnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli chorzy z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, o genotypie 1 lub 4 HCV,
 - wcześniej nieleczeni

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- uprzednio leczeni bez powodzenia interferonem pegylowanym i rybawiryną:

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – symeprewir (SMV) w dawce 150 mg raz na dobę przez 12 tygodni, podawany wraz z terapią dwulekową pegylovanym interferonem alfa i rybawiryną (PR, peg-IFN α + RBV), czas trwania terapii skojarzonej zgodnie ze wskazaniem *ChPL Olysio 2014*;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – w całej rozpatrywanej populacji: terapia dwulekowa (peg-IFN α i RBV), natomiast w populacji pacjentów z genotypem 1 HCV wcześniej nieleczonych z genotypem TT interleukiny 28B (IL28B TT) i z włóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera (odpowiada ≥ 2 w skali METAVIR, *Okafor 2004*) oraz w po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, dodatkowymi komparatorami jest obok terapii dwulekowej również terapia trójlekowa obejmująca telaprewir lub boceprewir (podawane w schematach zgodnych z zaleceniami *ChPL Incivo 2014* i *ChPL Victrelis 2014*);
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12 i SVR24), szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR), przełom wirusologiczny, nawrót wiremii, jakość życia oraz bezpieczeństwo.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

1.11.2. Analiza ekonomiczna

Ze względu na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Olysio® należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia przewlekłego wirusowego

zapalenia wątroby typu C ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTM 04/01/2010). W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi komparatorami należy rozważyć przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, uwzględniając co najmniej koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania symeprewiru we wskazaniu leczenia zakażeń HCV (genotyp 1 i 4) oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1), stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (AOTM 4/01/2010).

1.11.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji preparatu Olysio® w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia symeprewirem jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu Olysio® w wykazie leków refundowanych stosowanych we wnioskowanym programie lekowym.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, opinii ekspertów klinicznych oraz historycznych danych dotyczących refundacji leków należy określić roczną

liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do zastosowania produktu Olysio® w ramach programu lekowego. W oparciu o zgromadzone dane należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualną pozycję rynkową opcjonalnych metod leczenia w populacji docelowej, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, kryteriach kwalifikacji do programu lekowego oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego, np. ze względu na poziom zastępowania opcjonalnych schematów leczenia przeciwwirusowego przez symeprewir. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTM 04/01/2010) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie leczenia przeciwwirusowego – koszty monitorowania, diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

2. Piśmiennictwo

- AASLD 2014** Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Dostępne online pod adresem: <http://www.hcvguidelines.org/>
Data ostatniego dostępu 09 września 2014 r.
- Aestimo 2012** ██████████ Charakterystyka chorych oraz leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV genotyp 1) w warunkach polskich - analiza danych z rejestru SMPT. Aestimo, Kraków 2012.
- AOTM 04/01/2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- AWMSG 2014** simeprevir (Olysio®). Reference No. 845
Dostępne online pod adresem:
<http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/845>
data ostatniego dostępu: 07 września 2014 r.
- Banerjee 2010** Banerjee A, Ray RB, Ray R. Oncogenic potential of hepatitis C virus proteins. *Viruses* 2010;2(9):2108-2133.
- Budkowska 2009** Budkowska A. Mechanism of cell infection with hepatitis C virus (HCV)-a new paradigm in virus-cell interaction. *Pol. J. Microbiol* 2009;58(2):93-98.
- CADTH 2014** CDEC FINAL RECOMMENDATION SIMEPREVIR (Galexos—Janssen Inc.) Indication: Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection.
Dostępne on-line pod adresem:
http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0347_complete_Galexos-Jun-20-14.pdf
Data ostatniego dostępu: 07 września 2014 r]
- ChPL Incivo 2014** Incivo -EMA/H/C/002313 -PSUV/24. Charakterystyka produktu leczniczego z dnia 19 czerwca 2014 r.
Dostępne online pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002313/human_med_001487.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostępu: 06 września 2014 r..
- ChPL Olysio 2014** 14/05/2014 Olysio -EMA/H/C/002777 – Charakterystyka produktu leczniczego
Dostępne online pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002777/human_med_001766.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostępu: 10 września 2014
- ChPL Pegasys 2014** Pegasys, roztwór do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 23 czerwca 2014r.
- ChPL PegIntron 2014** PegIntron, proszek i roztwór do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 11 czerwca 2014 r.
- ChPL Rebetol 2014** Rebetol, kapsułki twarde. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 10 czerwca 2014 r.
- ChPL Victrelis 2012** Victrelis -EMA/H/C/002332 -PSUV/0028 Charakterystyka produktu leczniczego z dnia 22 sierpnia 2014 r.
Dostępne online pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002332/human_med_001464.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostępu: 06 września 2014 r.
- Czepiel 2008** Czepiel J, Biesiada G, Mach T. Viral hepatitis C. *Pol. Arch. Med. Wewn* 2008;118(12):734-740.
- EASL 2014** EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C
Dostępne online pod adresem: http://www.easl.eu/_newsroom/latest-news/easl-

- recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2014
Data ostatniego dostępu: 09 września 2014 r.
- ECDC 2010a** European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe. Stockholm: ECDC; 2010.
- ECDC 2010b** European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: ECDC; 2010.
- Flisiak 2011** Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczyk J, Pawłowska M, Simon K. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011;23(12):1213-7.
- Fukasawa 2010** Fukasawa M. Cellular lipid droplets and hepatitis C virus life cycle. Biol. Pharm. Bull. 2010;33(3):355-359.
- Ghany 2011** Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2011;54(4):1433-44.
- Guido 2011** Guido M, Mangia A, Faa G. Chronic viral hepatitis: The histology report. Digestive and Liver Disease 2011 mar;43, (Supplement 4):S331-S343.
- Gutteling 2006** Gutteling JJ, de Man RA, van der Plas SM, Schalm SW, Busschbach JJV, Darlington A-SE. Determinants of quality of life in chronic liver patients. Aliment. Pharmacol. Ther 2006;23(11):1629-1635.
- Halota 2010** Halota W, Boroń-Kaczmarska A, Cianciara J, Flisiak R, Juszczyk J, Madaliński K, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K, Woynarowski M. Leczenie przeciwwirusowe wirusowych zapaleń wątroby typu C. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV na rok 2010. Medycyna Praktyczna 2010; 232(6): 62-64.
- Halota 2014** Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarska A, Juszczyk J, Pawłowska M, Simon K, Tomaszewicz K, Małkowski P. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV - 2014
Dostępne online pod adresem: <http://www.choroby-zakazne.pl/uploads/HCV%20PGE%202014%20-%20FINAL.pdf>
Data ostatniego dostępu:
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Inglot 2007** Inglot M, Szymczak A, Gładysz A, Małyszczak K, Zalewska M. Chronic hepatitis C in patients with HIV/HCV coinfection with high CD4+ lymphocytes count. Przegl Epidemiol 2007;61(3):535-543.
- IQWiG 2014** Simeprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV
Dostępne online pod adresem: https://www.iqwig.de/download/A14-18_Simeprevir_Kurzfassung_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
Data ostatniego dostępu 08 września 2014 r.
- Juszczyk 2014** Juszczyk J, Walewska-Zielecka B, Boroń-Kaczmarska A, Wawrzynowicz-Syczewska M, Milikiewicz P, Mach T, Biesiada G, Krawczyk M, Patkowski W. Choroby wątroby. W: Szczeklik A (red.) Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014 1049-1132.
- Kaczor 2014** Kaczor MP, Seczyńska M, Szczeklik W, Sanak M. IL28B polymorphism (rs12979860) associated with clearance of HCV infection in Poland: Systematic review of its prevalence in chronic hepatitis C patients and general population frequency. Pharmacol Rep. 2015 Apr;67(2):260-6.
- Komunikat DGL 23/02/2015** Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do listopada 2014 r.
http://www.nfz.gov.pl/new/art/6533/ref_w_chem_pl_sty_lis_2014.xls

(dostęp 1.03.2015)

- Łapiński 2014** Łapiński T, Pawlaczuk P, Flisiak R. Charakterystyka epidemiologiczna i kliniczna zakażonych HCV genotypem 4 w regionie Północno- Wschodniej Polski. Dostępne online pod adresem: [http://www.choroby-zakaz-
ne.pl/uploads/%C5%81api%C5%84ski%20TW%20at%20all.%20Charakterystyka%20e-
pidemiologiczno-
klinik-
na%20zaka%C5%BCe%C5%84%20genotypem%204%20HCV%20w%20regionie%20p%
C3%B3%C5%82nocno-wschodniej%20Polski.pdf](http://www.choroby-zakaz-
ne.pl/uploads/%C5%81api%C5%84ski%20TW%20at%20all.%20Charakterystyka%20e-
pidemiologiczno-
klinik-
na%20zaka%C5%BCe%C5%84%20genotypem%204%20HCV%20w%20regionie%20p%
C3%B3%C5%82nocno-wschodniej%20Polski.pdf)
Data ostatniego dostępu 11 września 2014 r.
- Mertens 2010** Mertens JC, Geier A, Müllhaupt B. Therapie der chronischen Hepatitis B und C - Update 2010. Praxis (Bern 1994) 2010;99(17):1015-1028.
- MP 2010** „Lepsze leczenie przewlekłego WZW typu B i C”, 14.10.2010, dostępne on-line pod adresem: <http://infekcje.mp.pl/wiadomosci/show.html?id=55351>
Data ostatniego dostępu: 09 września 2011 r.
- Muhlberger 2009** Muhlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. BMC Public Health 2009;9:34.
- Munir 2010** Munir S, Saleem S, Idrees M, Tariq A, Butt S, Rauff B, Hussain A, Badar S, Naudhani M, Fatima Z, Ali M, Ali L, Akram M, Aftab M, Khubaib B, Awan Z. Hepatitis C treatment: current and future perspectives. Virol. J 2010;7:296.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 2007** Załącznik do uchwały Nr. 90/2007 Rady Ministrów z dnia 15 maja 2007 r. w sprawie Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007 - 2015. Ministerstwo Zdrowia 2007.
- MZ 22/08/2014** DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.64 obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
Dostępne online pod adresem:
<http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2014&act=64>
Data ostatniego dostępu: 07 września 2014 r.
- NICE 2014** Hepatitis C (chronic) - simeprevir [ID668]
Dostępne online pod adresem:
<http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-TAG455>
Data ostatniego dostępu: 07 września 2014r.
- Okafor 2004** Okafor O, Ojo S. A comparative analysis of six current histological classification schemes and scoring systems used in chronic hepatitis reporting. Rev Esp Patol. 2004;37(3):269–77.
- Orlewska 2003** Orlewska E, Zaborowski P. Koszty i efekty terapii skojarzonej pegylowanym interferonem alfa-2a z rybawiryną w porównaniu do standardowej terapii skojarzonej interferonem alfa-2b z rybawiryną w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C u dorosłych w Polsce. Farmakoekonomika 2003;(4):3-15.
- Panasiuk 2013** Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, Adamek A, Tyczyno M, Halota W, Pawłowska M, Stańczak J, Berak H, Wawrzynowicz-Syczewska M, Boroń-Kaczmarek A, Łapiński TW, Grzeszczuk A, Piekarska A, Tomasiewicz K, Jabłkowski M, Kryczka W, Zarebska-Michaluk D, Stepień P, Garlicki AM, Kozłowska J, Wiercińska-Drapała A, Zasik E, Mazur W, Dobracka B, Dobracki W, Simon K, Ryzko J, Pawłowska J, Dzierzanowska-Fangrat K, Januszkiewicz-Lewandowska D, Szenborn L, Zaleska I, Rokitka M, Strawińska E, Bali-

- nowska K, Smiatacz T, Stalke P, Sikorska K, Lakomy A, Zdrojewski M, Lachowicz A. Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegl Epidemiol.* 2013;67(1):11-6, 99-103.
- Pawlotsky 2011** Pawlotsky J-M. Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus. *Hepatology* 2011 maj;53(5):1742-1751.
- PUO 2009** Popiela T, Drews M, Jeziorski A, Kołodziejczyk P, Kowalska T, Krawczyk M, Kulig J, Lampe P, Legutko J, Murawa P, Nowak W, Pawlicki M, Polkowski W, Richter P, Sierżęga M, Skuciński J. Nowotwory żołądka, brodawki Vatera, jelita cienkiego, trzustki, wątroby, przewodów żółciowych i pęcherzyka żółciowego w: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *Polska Unia Onkologii* 2009: 135-140. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- PZH 2010** Czarkowski M, Cieleba E, Kondej B, Staszewska E. Wirusowe zapalenie wątroby: typu C. W *Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2009 roku*. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii. Warszawa 2010: 77-82.
- PZH 2013** Zakład Epidemiologii NIZP-PZH Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego. Styczeń 2014. Dostępne on-line pod adresem: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/inne/Def_PL2_3.pdf [Data ostatniego dostępu 09 września 2014 r.]
- PZH 2013a** Czarkowski MP, Cielebąk E, Kondej B, Staszewska E. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2012 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. Warszawa, 2013. Dostęp on-line: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2012/Ch_2012.pdf
- Rumi 2010** Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, Del Ninno E, Russo A, Colombo M. Randomized study of peg-interferon-alpha2a plus ribavirin vs peg-interferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010;138(1):108-115.
- Schiff 2008** Schiff E, Poordad F, Jacobson I, et al. Boceprevir combination therapy in null responders: response dependent on interferon responsiveness. *J Hepatol* 2008; 48(Suppl. 2): 46.
- SMC 2014** Forthcoming Submission: simeprevir (Olysio)
Dostępne online pod adresem: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/simeprevir_Olysio
Data ostatniego dostępu: 07 września 2014 r.
- Spiegel 2005** Spiegel BMR, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 2005 kwi;41(4):790-800.
- Stefanova-Petrova 2007** Stefanova-Petrova DV, Tzvetanska AH, Naumova EJ, Mihailova AP, Hadjiev EA, Dikova RP, Vukov MI, Tchernev KG. Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extra-hepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients. *World J. Gastroenterol* 2007;13(48):6518-6528.
- Susser 2009** Susser S, Welsch C, Wang Y, et al. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus infected patients. *Hepatology* 2009; 50: 1709-18.
- Suzuki 2011** Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, et al. Influence of ITPA polymorphisms on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir. *Hepatology.* 2011;53(2):415-421.
- TenCate 2010** TenCate V, Sainz B, Cotler SJ, Uprichard SL. Potential treatment options and future research to increase hepatitis C virus treatment response rate. *Hepat Med* 2010 paź;2010(2):125-145.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

- Yenice 2006** Yenice N, Mehtap O, Gumrah M, Arican N. The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. Turk J Gastroenterol 2006; 17(2):94-98.
- Yu 2010** Yu CI, Chiang B-L. A new insight into hepatitis C vaccine development. J. Biomed. Biotechnol 2010;2010:548280.
- Zignego 2007** Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, Caini P, Bianchi FB. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. Dig Liver Dis 2007;39(1):2-17.

Załączniki

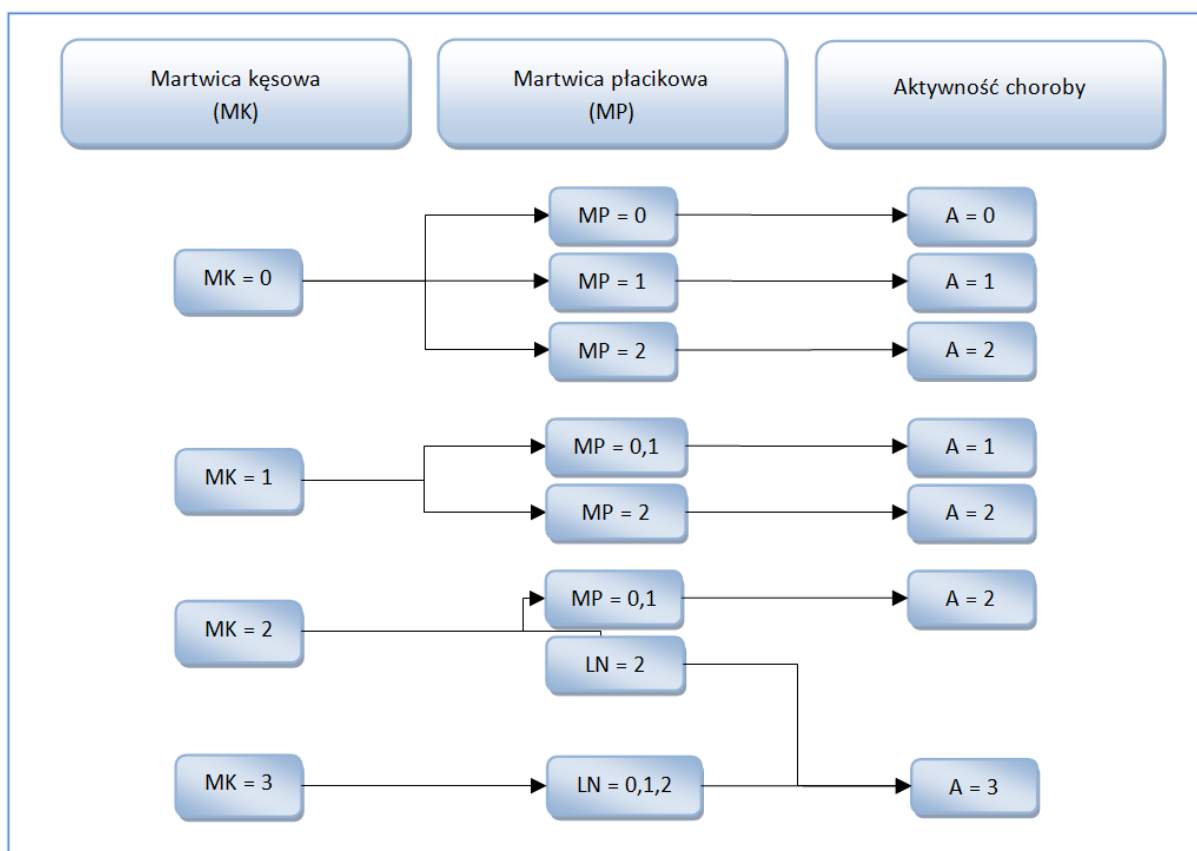
Rozdział

III

3.1. Opis skal histopatologicznej oceny zmian w przebiegu WZW C

3.1.1. Skala METAVIR

Wykres 7. Algorytm oceny histologicznej aktywności WZW C Metavir (Guido 2011).



Ocena według powyższego algorytmu pozwala na określenie stopnia ciężkości choroby (*grading*). Parametrami branyymi pod uwagę są martwica kęsowa (MK) oraz martwica płacikowa (MP). Nasilenie poszczególnych cech z przyporządkowanymi wartościami punktowymi zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Ocena punktowa martwicy według skali Metavir (Guido 2011).

Cecha	Zaawansowanie włóknienia (<i>stage</i>)	Ocena punktowa
	Brak	0
Martwica kęsowa (z ang. <i>piecemeal necrosis</i>)	Ogniskowe zmiany w obszarze okołowrotnym w niektórych przestrzeniach wrotnych	1
	Rozlane zmiany przestrzeni okołowrotnych lub zmiany ogniskowe wokół wszystkich przestrzeni wrotnych	2
	Rozlana przebudowa w obrębie wszystkich przestrzeni wrotnych	3

Cecha	Zaawansowanie włóknienia (<i>stage</i>)	Ocena punktowa
Martwica płacikowa (z ang. <i>lobular necrosis</i>)	Poniżej jednego ogniska martwiczo-zapalnego na płacik	0
	Co najmniej jedno ognisko martwiczo-zapalne na płacik	1
	Kilka ognisk martwiczo-zapalnych na płacik lub martwica przęsłowa	2

3.1.2. Skala Scheuera

Tabela 10. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Scheuera (Guido 2011).

Aktywność procesu zapalno-martwiczego (<i>grade</i>)		Zaawansowanie włóknienia (<i>stage</i>)	Ocena punktowa
Okołowrotna/wrotna	Płacikowa		
Brak	Brak	Brak włóknienia	0
Samodzielny stan zapalny w przestrzeniach wrotnych	Stan zapalny bez martwicy	Poszerzone, włókniste przestrzenie wrotne	1
Łagodna martwica kęsowa	Ogniskowa martwica lub ciałka kwasochłonne	Włóknienie około wrotne lub przegrody wrotno-wrotne bez zaburzenia architektury narządu	2
Umiarkowana martwica kęsowa	Zaawansowane ogniskowe uszkodzenie komórek	Włóknienie z zaburzeniem architektury narządu bez ewidentnej marskości	3
Ciężka martwica kęsowa	Uszkodzenie obejmujące martwicę przęsłową	Prawdopodobna lub pewna marskość	4

3.1.3. Skala Ishaka

Tabela 11. Kryteria histopatologiczne oceny wg Ishaka (Guido 2011).

Cecha	Charakterystyka obrazu	ocena punktowa
Okołowrotne zapalenie wątroby (martwica kęsowa)	Brak	0
	Łagodna (ogniskowa, pojedyncze przestrzenie wrotne)	1
	Łagodna/umiarkowana (ogniskowa, większość przestrzeni wrotnych)	2
	Umiarkowana (ciągła, poniżej 50% dróg żółciowych lub przegród)	3
	Ciężka (ciągła, ponad 50% dróg żółciowych lub przegród)	4
Martwica zlewna (z ang. <i>confluent necrosis</i>)	Brak	0
	Ogniskowa martwica zlewna	1
	Martwica strefy 3 w części obszarów	2
	Martwica strefy 3 w większości obszarów	3
	Martwica strefy 3 oraz miejscowo mostki wrotno-centralne (z ang. <i>portal-central bridging</i>)	4
	Martwica strefy 3 oraz mnogie mostki wrotno-centralne (z ang. <i>portal-</i>	5

Cecha	Charakterystyka obrazu	ocena punktowa
	<i>central bridging</i>)	
	Martwica całego zrazika lub mnogich zrazików	6
	Brak	0
Ogniskowa martwica rozplywna, apoptoza oraz ogniskowy stan zapalny	1 lub mniej ognisk na 10 pól widzenia	1
	2-4 ognisk na 10 pól widzenia	2
	5-10 ognisk na 10 pól widzenia	3
	ponad 10 ognisk na 10 pól widzenia	4
	Brak	0
Stan zapalny w przestrzeniach wrotnych (z ang. <i>portal inflammation</i>)	Łagodny w pojedynczych lub wszystkich przestrzeniach wrotnych	1
	Umiarkowany w pojedynczych lub wszystkich przestrzeniach wrotnych	2
	Umiarkowany/zaznaczony (z ang. <i>marked</i>) we wszystkich przestrzeniach wrotnych	3
	Zaznaczony (z ang. <i>marked</i>) we wszystkich przestrzeniach wrotnych	4
	Brak	0
Włóknienie	Rozrost tkanki włóknistej w niektórych przestrzeniach wrotnych, bez lub z krótkimi przegrodami włóknistymi	1
	Rozrost tkanki włóknistej w większości przestrzeniach wrotnych, bez lub z krótkimi przegrodami włóknistymi	2
	Rozrost tkanki włóknistej w większości przestrzeniach wrotnych, z pojedynczymi przegrodami międzywrotnymi (z ang. <i>portal to portal</i>)	3
	Rozrost tkanki włóknistej w większości przestrzeniach wrotnych, z przegrodami międzywrotnymi (z ang. <i>portal to portal</i>) oraz wrotno-centralnymi (z ang. <i>portal to central</i>)	4
	Zaznaczone włóknienie międzywrotne oraz wrotno-centralne z pojedynczymi guzkami regeneracyjnymi (z ang. <i>nodules</i>)	5
	Marskość prawdopodobna lub pewna	6

3.2. Opis komparatora – Incivo (telaprewir)®

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 2 lipca 2014 roku (*ChPL Incivo 2014*).

3.2.1. Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia.

Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/11/720/001 i EU/1/11/720/002.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 19 września 2011 r.

3.2.2. Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy.

3.2.3. Kod ATC

J05AE11.

3.2.4. Dostępne preparaty

INCIVO 375 mg, tabletki powlekane.

3.2.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Mechanizm działania

Telaprewir jest inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3•4A, która jest enzymem kluczowym dla replikacji wirusa.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym telaprewir jest wchłaniany najprawdopodobniej w jelicie cienkim. Nie ma dowodów na wchłanianie w jelicie grubym. Maksymalne stężenie w osoczu po podaniu jednorazowej dawki telaprewiru jest z reguły osiągnięte po 4-5 godzinach. Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich komórkach Caco-2, wskazują, że telaprewir jest substratem glikoproteiny-P (P-gp).

Całkowite narażenie organizmu na telaprewir było podobne niezależnie, czy całkowita dawka dobową 2250 mg była podawana jako 750 mg co 8 godzin czy 1125 mg dwa razy na dobę. Na podstawie populacyjnego modelu farmakokinetycznego ekspozycji na telaprewir w stanie stacjonarnym, pro-

porcje geometryczne najmniejszych kwadratów (90% CI) dawki 1125 mg dwa razy na dobę i 750 mg co 8 godzin wyniosły 1,08 (1,02; 1,13) dla $AUC_{24,ss}$, 0,878 (0,827; 0,930) dla $C_{trough,ss}$ i 1,18 (1,12;1,24) dla $C_{max,ss}$.

Całkowity wpływ telaprewiru był większy o 20%, jeśli przyjmowano go po bogatym w tłuszcze kalorycznym posiłku (56 g tłuszczu, 928 kcal), niż jeśli przyjmowano go po zwykłym średniokalorycznym posiłku (21 g tłuszczu, 533 kcal). Porównując podawanie po zwykłym średniokalorycznym posiłku, całkowity wpływ (AUC) zmniejszył się o 73%, gdy telaprewir był przyjmowany na czczo, o 26% po niskokalorycznym, wysokobiałkowym posiłku (9 g tłuszczu, 260 kcal) i o 39% po niskokalorycznym, niskotłuszczowym posiłku (3,6 g tłuszczu, 249 kcal). Dlatego telaprewir należy podawać z pokarmem.

Dystrybucja

Telaprewir w około 59% do 76% wiąże się z białkami osocza. Telaprewir wiąże się głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 i albuminami.

Po podaniu doustnym reprezentatywną pozorną objętość dystrybucji (V_d) szacuje się na 252 l, z międzypersonalną zmiennością 72,2%.

Metabolizm

Telaprewir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie w procesach hydrolizy, oksydacji i redukcji. Wykryto wiele metabolitów w kale, osoczu i moczu. Po podaniu doustnym wielokrotnych dawek stwierdzono, że głównymi metabolitami telaprewiru są: R-diastereoizomer telaprewiru (30-krotnie mniej aktywny), kwas pirazynowy i metabolit, który uległ redukcji w wiązaniu α -ketoamidowym telaprewiru (nieczynny).

CYP3A4 jest częściowo odpowiedzialny za metabolizm telaprewiru. W metabolizmie biorą udział również inne enzymy, takie jak aldo-ketoreduktazy oraz inne enzymy proteolityczne. Badania z zastosowaniem rekombinowanych supersomów ludzkiego CYP wykazały, że telaprewir był inhibitorem CYP3A4, a zależne od czasu i stężenia hamowanie CYP3A4 przez telaprewir stwierdzono w ludzkich mikrosomach wątrobowych. Nie stwierdzono w *in vitro* znaczącego hamowania przez telaprewir izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP2E1. Na podstawie wyników badań dotyczących interakcji lekowych w badaniach klinicznych (np. escytalopram, zolpidem, etynyloestradiol) nie można wykluczyć indukcji enzymów metabolicznych przez telaprewir.

Badania *in vitro* wykazały, że telaprewir nie jest inhibitorem UGT1A9 ani UGT2B7. Badania *in vitro* z rekombinantem UGT1A3 wskazywały, że telaprewir może hamować ten enzym. Znaczenie kliniczne

tego jest niepewne, gdyż podanie telaprewiru z pojedynczą dawką buprenorfiny, częściowo metabolizowanej przy udziale UGT1A3, nie powodowało u zdrowych dorosłych osób zwiększenia ekspozycji na buprenorfinę. Nie stwierdzono *in vitro* odpowiedniego hamowania dehydrogenazy alkoholowej przez telaprewir. Jednakże, nie badano odpowiednio dużych stężeń by wykluczyć hamowanie w jelitach.

Transportery

Badania *in vitro* wykazały, że telaprewir jest inhibitorem OATP1B1 i OATP2B1.

Eliminacja

Po podaniu doustnym zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki 750 mg znakowanego izotopem ¹⁴C telaprewiru, 90% całkowitej radioaktywności wykrywa się w kale, w moczu i wydychanym powietrzu w ciągu 96 godzin od podania. Mediana odzysku podanej dawki promieniotwórczej wynosi około 82% w kale, 9% w wydychanym powietrzu i 1% w moczu. Udział niezmienionego telaprewiru znakowanego ¹⁴C i VRT-127394 w całkowitej radioaktywności wykrytej w kale wynosi odpowiednio 31,8% i 18,7%.

Po podaniu doustnym pozorny, całkowity klirens (Cl/F) szacuje się na 32,4 l/h ze zmiennością międzyosobniczą 27,2%. Średni okres półtrwania po pojedynczej doustnej dawce 750 mg telaprewiru mieścił się zwykle w zakresie od 4,0 do 4,7 godzin. Efektywny okres półtrwania w stanie stacjonarnym wynosi około 9-11 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Obecnie nie ma dostępnych danych dotyczących dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę telaprewiru badano po podaniu pojedynczej dawki 750 mg osobom niezakażonym HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). Średnie C_{max} i AUC telaprewiru były odpowiednio o 10% i 21% większe niż u zdrowych osób.

Zaburzenia czynności wątroby

Telaprewir jest metabolizowany głównie w wątrobie. Całkowity wpływ telaprewiru w stanie stacjonarnym był o 15% mniejszy u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg Child-Pugh, punktacja 5-6) w porównaniu ze zdrowymi osobami. Całkowity wpływ telaprewiru w stanie stacjonarnym był o 46% mniejszy u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh, 7-9 punktów) niż u zdrowych osób. Wpływ na stężenia niezwiązanego telaprewiru jest nieznan.

Płeć

Wpływ płci na farmakokinetykę telaprewiru oceniano wykorzystując dane farmakokinetyczne populacji uczestniczącej w badaniach produktu INCIVO II i III fazy. Nie stwierdzono znaczącego wpływu płci.

Rasa

Populacyjna analiza farmakokinetyki produktu INCIVO u osób z zakażeniem HCV wykazała, że całkowity wpływ telaprewiru był podobny u osób rasy czarnej i białej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne dane farmakokinetyczne, dotyczące stosowania produktu INCIVO u pacjentów z zakażeniem HCV w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. Brak danych u pacjentów w wieku powyżej 70 lat.

3.2.6. Wskazania

INCIVO, w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego przez genotyp 1 HCV u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby):

- którzy nie byli wcześniej leczeni;
- którzy byli wcześniej leczeni interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, włącznie z pacjentami z nawrotami, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie.

3.2.7. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem INCIVO powinno być rozpoczęte i monitorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Dawkowanie

Produkt INCIVO należy podawać w dawce 1125 mg (trzy powlekane tabletki 375 mg) doustnie dwa razy na dobę, razem z jedzeniem. Alternatywnie, 750 mg (dwie powlekane tabletki 375 mg) można przyjmować doustnie co 8 godzin, razem z jedzeniem. Całkowita dawka dobową wynosi 6 tabletek, czyli 2 250 mg. Stosowanie produktu INCIVO bez jedzenia lub nieprzestrzeganie zalecanych przerw w dawkowaniu, może prowadzić do zmniejszenia stężenia telaprewiru w osoczu i zmniejszenia działania terapeutycznego produktu INCIVO.

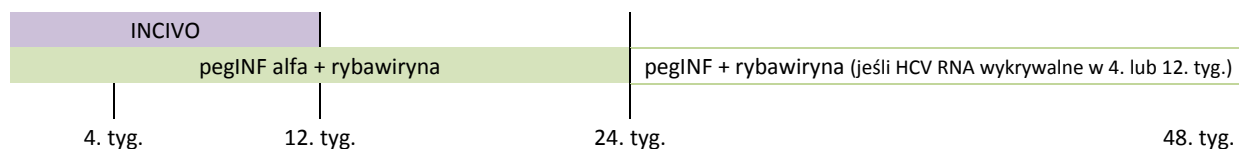
INCIVO należy podawać w skojarzeniu z rybawiryną i peginterferonem alfa-2a lub 2b. W celu uzyskania szczegółowych informacji dotyczących dawkowania peginterferonu alfa i rybawiryny należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.

Czas trwania leczenia – dorośli pacjenci wcześniej nieleczeni oraz pacjenci wcześniej leczeni z nawrotem choroby

Leczenie produktem INCIVO należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni (patrz poniższy wykres).

- Pacjenci z niewykrywalnym poziomem kwasu rybonukleinowego wirusa zapalenia wątroby typu C (RNA HCV) (cel niewykryty) w tygodniach 4. i 12., otrzymują przez dodatkowe 12 tygodni tylko peginterferon alfa i rybawirynę, łącznie leczenie trwa 24 tygodnie.
- Pacjenci z wykrywalnym RNA HCV w 4. lub w 12. tygodniu, otrzymują przez dodatkowe 36 tygodni tylko peginterferon alfa i rybawirynę, łącznie leczenie trwa 48 tygodni.
- Wszystkim pacjentom z marskością wątroby, niezależnie od tego, czy RNA HCV jest niewykrywalne (cel niewykryty) w tygodniach 4. lub 12., zaleca się dodatkowe 36 tygodni stosowania peginterferonu alfa i rybawiryny. Łączny zalecany czas trwania leczenia wynosi 48 tygodni.

Wykres 8. Czas trwania leczenia pacjentów nieleczonych oraz pacjentów wcześniej leczonych z nawrotem choroby.



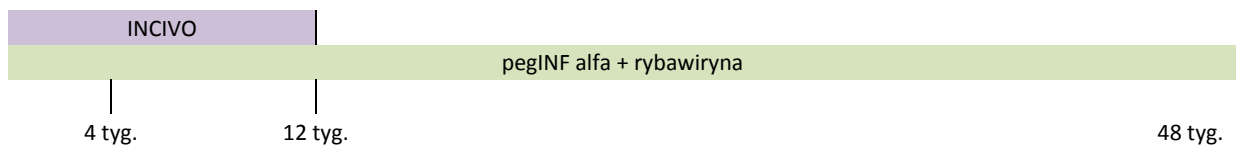
W celu określenia czasu trwania leczenia należy kontrolować poziom RNA HCV w tygodniach 4. i 12. W badaniach III fazy stosowano czuły test czasu rzeczywistego PCR z limitem ilościowym 25 j.m./ml i limitem wykrywalności 10-15 j.m./ml w celu określenia czy RNA HCV jest niewykrywalne (cel niewy-

kryty). Wykrywalnego RNA HCV poniżej dolnego limitu ilościowego testu nie należy uznawać za „nie-wykrywalny” (cel niewykryty) przy podejmowaniu decyzji dotyczącej czasu trwania leczenia, gdyż może to skutkować zbyt krótkim czasem leczenia i większym odsetkiem nawrotów. W poniższej tabeli przedstawiono wytyczne dotyczące przerwania leczenia produktem INCIVO, peginterferonem alfa i rybawiryną.

Czas trwania leczenia – dorośli pacjenci wcześniej leczeni z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi

Leczenie produktem INCIVO należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni, po czym należy podawać peginterferon alfa i rybawirynę (bez produktu INCIVO), łącznie przez okres 48 tygodni (patrz poniższy wykres).

Wykres 9. Czas trwania leczenia pacjentów wcześniej leczonych z wcześniejszą częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi.



Należy kontrolować poziom RNA HCV w tygodniach 4. i 12. W tabeli poniżej przedstawiono wytyczne dotyczące przerwania leczenia produktem INCIVO, peginterferonem alfa i rybawiryną.

Wszyscy pacjenci

Jest mało prawdopodobne, że u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną nastąpi trwała odpowiedź wirusologiczna (z ang. *sustained virologic response*, SVR) i dlatego zaleca się, aby pacjenci z RNA HCV > 1 000 j.m./ml w tygodniu 4. lub tygodniu 12. przegrali leczenie (patrz poniższa tabela).

Tabela 12. Wytyczne dotyczące przerwania leczenia produktem Incivo, peginterferonem alfa i rybawiryną.

Produkt leczniczy	RNA HCV > 1000 j.m./ml w 4 tyg. leczenia*	> 1000 j.m./ml w 12 tyg. leczenia*
Incivo	na stałe odstawić	zakończyć podawanie Incivo
Peginterferon alfa i rybawiryna	na stałe odstawić	

* leczenie produktem INCIVO, peginterferonem alfa i rybawiryną. Wytyczne nie muszą być realizowane w ten sposób, jeśli leczenie peginterferonem alfa i rybawiryną stosowano przed rozpoczęciem podawania INCIVO.

W badaniach III fazy u żadnego z pacjentów z RNA HCV >1 000 j.m./ml w 4. lub 12. tygodniu ciągłego leczenia peginterferonem alfa i rybawiryną nie wystąpiła trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR).

Wśród wcześniej nieleczonych pacjentów w badaniach III fazy, u 4 z 16 (25%) pacjentów z RNA HCV pomiędzy 100 j.m./ml a 1 000 j.m./ml w tygodniu 4. wystąpiła SVR. Wśród pacjentów z RNA HCV pomiędzy 100 j.m./ml a 1 000 j.m./ml w tygodniu 12. u 2 z 8 (25%) pacjentów wystąpiła SVR.

U pacjentów wcześniej niereagujących na leczenie należy rozważyć wykonanie dodatkowego badania RNA HCV pomiędzy tygodniami 4. i 12. Jeśli stężenie RNA HCV wyniesie >1 000 j.m./ml, należy przerwać leczenie produktem INCIVO, peginterferonem alfa oraz rybawiryną.

U pacjentów leczonych w sumie przez 48 tygodni należy przerwać leczenie peginterferonem alfa i rybawiryną, jeśli RNA HCV jest wykrywalne w 24. lub 36. tygodniu.

Produkt INCIVO należy podawać w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, aby uniknąć niepowodzenia leczenia.

W celu uniknięcia niepowodzenia leczenia nie wolno zmniejszać dawki ani przerywać stosowania produktu INCIVO.

Jeśli leczenie produktem INCIVO zostanie przerwane z powodu działań niepożądanych lub niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej, nie należy wznowiać podawania produktu INCIVO.

Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny w zakresie modyfikowania dawkowania, przerywania, odstawiania i wznowiania leczenia tymi produktami leczniczymi.

W przypadku podawania dwa razy na dobę, pacjenta należy poinformować, że jeśli od pominięcia jednej dawki produktu INCIVO upłynęło nie więcej niż 6 godzin licząc od zwykłej pory przyjmowania leku, konieczne jest przyjęcie przepisanej dawki produktu INCIVO tak szybko, jak to możliwe, wraz z posiłkiem. Jeśli upłynęło więcej niż 6 godzin od zwykłej pory przyjmowania produktu INCIVO, nie należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

W przypadku podawania co 8 godzin, pacjenta należy poinformować, że jeśli od pominięcia jednej dawki produktu INCIVO upłynęło nie więcej niż 4 godziny licząc od zwykłej pory przyjmowania leku, konieczne jest przyjęcie przepisanej dawki produktu INCIVO z posiłkiem tak szybko, jak to możliwe. Jeśli upłynęły więcej niż 4 godziny od zwykłej pory przyjmowania produktu INCIVO, nie należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu INCIVO u pacjentów z HCV i umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min). U pacjentów bez HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie stwierdzono klinicznie istotnej zmiany całkowitego wpływu telaprewiru na organizm. Dlatego nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu INCIVO u pacjentów z HCV z zaburzeniami czynności nerek.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu INCIVO u pacjentów hemodializowanych. Należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego rybawiryny w przypadku pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt INCIVO nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B lub C wg skali Child-Pugh, ≥ 7 punktów) ani u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby (wodobrzusze, krwawienie w wyniku nadciśnienia wrotnego, encefalopatia i (lub) żółtaczką inną niż spowodowana zespołem Gilberta). Nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu INCIVO u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugh, 5-6 punktów).

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny, które są przeciwwskazane, jeśli pacjent ma ≥ 6 punktów w skali Child-Pugh.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania produktu INCIVO u pacjentów z HCV w wieku powyżej 65 lat są ograniczone.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego INCIVO u dzieci w wieku do 18 lat.

Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Należy pouczyć pacjenta, że tabletki trzeba połykać w całości (tzn. pacjent nie powinien tabletki żuć, łamać ani rozpuszczać).

3.2.8. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Jednoczesne podawanie z substancjami czynnymi, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych. Do tych substancji czynnych zalicza się alfuzosyna, amiodaron, beprydyl, chinidyna, astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, pochodne alkaloidów sporyszu (dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina i metyloergonowina), lowastatyna, symwastatyna, atorwastatyna, syldenafil lub tadalafil (tylko, gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego), kwetiapina oraz podawany doustnie midazolam lub triazolam.

Jednoczesne podawanie produktu z lekami przeciwwytmicznymi klasy Ia lub III, z wyjątkiem lidokainy podawanej dożylnie.

Jednoczesne podawanie produktu INCIVO z substancjami czynnymi, które indukują w znacznym stopniu aktywność CYP3A, np. ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), karbamazepina, fenytoina i fenobarbital, co może prowadzić do zmniejszenia całkowitego wpływu produktu INCIVO na organizm i utraty jego skuteczności.

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa oraz rybawiryny, w celu uzyskania informacji o przeciwwskazaniach, gdyż produkt INCIVO zawsze stosuje się w skojarzeniu z tymi lekami.

3.2.9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężka wysypka

Zgłaszano przypadki ciężkich, mogących zagrażać życiu i zakończonych zgonem reakcji skórnych podczas skojarzonej terapii produktem INCIVO. Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzano przypadki martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN), w tym jeden zgon. Przypadki śmiertelne stwierdzono u pacjentów z postępującą wysypką z objawami układowymi, którzy kontynuowali skojarzone leczenie produktem INCIVO po rozpoznaniu ciężkich reakcji skórnych.

W badaniach fazy II i III kontrolowanych z zastosowaniem placebo, ciężka wysypka (głównie typu wypryskowego i świądowego, obejmująca więcej niż 50% powierzchni ciała) występowała u 4,8% pacjentów, którzy otrzymywali INCIVO w terapii skojarzonej, a u 0,4% pacjentów otrzymujących peginterferon alfa i rybawirybę. Dostępne dane wskazują, że peginterferon alfa i prawdopodobnie rybawirybina, mogą wpływać na częstość i nasilenie wysypki towarzyszącej skojarzonej terapii produktem Incivo.

5,8% pacjentów przerwało z powodu występującej wysypki stosowanie tylko produktu INCIVO, 2,6% pacjentów przerwało z powodu występującej wysypki stosowanie leczenia skojarzonego produktem INCIVO, a nikt z pacjentów otrzymujących peginterferon alfa i rybawirybę.

W badaniach II i III fazy, kontrolowanych z zastosowaniem placebo, u 0,4% pacjentów podejrzewano wystąpienie osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi – zespół DRESS (ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). U mniej niż 0,1% pacjentów stosujących INCIVO w badaniach klinicznych wystąpił zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome, SJS*). Wszystkie te reakcje ustąpiły po odstawieniu leczenia.

Objawami zespołu DRESS są osutka polekowa z eozynofilią, związane z jednym lub kilkoma z następujących objawów: gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy oraz zajęcie narządów wewnętrznych (wątroby, nerek, płuc). Może on wystąpić w każdym czasie od rozpoczęcia leczenia, chociaż najwięcej przypadków stwierdzano między szóstym a dziesiątym tygodniem leczenia produktem INCIVO.

Lekarz zlecający leczenie powinien upewnić się, że pacjent jest szczegółowo poinformowany o ryzyku ciężkiej wysypki oraz o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem, jeśli wysypka pojawi się lub nasili. Każdą wysypkę należy obserwować, aż do czasu jej ustąpienia, czy nie następuje zaostrenie. Wysypka może utrzymywać się do kilku tygodni. Inne produkty lecznicze związane z występowaniem ciężkich reakcji skórnych należy stosować z ostrożnością podczas leczenia skojarzonego produktem INCIVO, aby uniknąć niepewności, który z produktów leczniczych mógł przyczynić się do wywołania ciężkiej reakcji skórnej. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji skórnej należy rozważyć odstawienie innych produktów leczniczych związanych z ciężkimi reakcjami skórnymi.

W tabeli poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące kontrolowania reakcji skórnych i przerywania leczenia produktem INCIVO, rybawirybą i peginterferonem alfa.

Tabela 13. Wytyczne dotyczące kontrolowania reakcji skórnych i przerywania leczenia produktem INCIVO, rybawiryną i peginterferonem alfa.

Rozległość i cechy reakcji skórnych	Zalecenia dotyczące kontrolowania reakcji skórnych i przerywania leczenia produktem INCIVO, rybawiryną i peginterferonem alfa w przypadku ciężkiej wysypki
Lekka wysypka: zlokalizowane wykwity skórne i (lub) wykwity skórne o ograniczonym zasięgu (do kilku ognisk na ciele)	Do czasu ustąpienia wysypki obserwować, czy objawy nie nasilają się lub nie występują objawy układowe.
Umiarkowanie ciężka wysypka: rozsiana wysypka ≤ 50% powierzchni ciała	Do czasu ustąpienia wysypki obserwować, czy objawy nie nasilają się lub nie występują objawy układowe. Należy rozważyć konsultację ze specjalistą dermatologiem. Jeśli wysypka umiarkowanie ciężka nasila się, należy rozważyć trwałe odstawienie produktu INCIVO. Jeśli nie stwierdzi się poprawy w ciągu 7 dni od odstawienia produktu INCIVO, należy przerwać stosowanie rybawiryny. Może być konieczne wcześniejsze przerwanie stosowania rybawiryny, jeśli wysypka pogarsza się mimo odstawienia telaprewiru. Peginterferon alfa można stosować dalej, chyba że wskazane jest jego odstawienie ze względów medycznych. Jeśli wysypka umiarkowanie ciężka postępuje do ciężkiej (≥ 50% powierzchni ciała), należy na stałe odstawić produkt INCIVO (patrz poniżej).
Ciężka wysypka: wysypka obejmująca > 50% powierzchni ciała lub związana z pęcherzami lub owrzodzeniami innymi niż SJS	Natychmiast i na stałe odstawić produkt INCIVO. Zalecana konsultacja ze specjalistą dermatologiem. Do czasu ustąpienia wysypki obserwować, czy objawy nie nasilają się lub nie występują objawy układowe. Stosowanie peginterferonu alfa i rybawiryny można kontynuować. Jeśli nie stwierdzi się poprawy w ciągu 7 dni od odstawienia produktu INCIVO, należy rozważyć kolejne lub jednoczesne przerwanie stosowania lub odstawienie rybawiryny i (lub) peginterferonu alfa. Jeśli jest to medycznie wskazane, może być konieczne wcześniejsze przerwanie lub odstawienie peginterferonu alfa lub rybawiryny.
Ciężkie reakcje skórne, w tym wysypka z objawami układowymi, postępująca ciężka wysypka, podejrzenie lub rozpoznanie uogólnionych wykwitów pęcherzowych, zespołu DRESS, SJS/TEN, ostrej uogólnionej osutki krostkowej, rumienia wielopostaciowego	Natychmiast i na stałe odstawić produkt INCIVO, peginterferon alfa i rybawirynę. Należy skonsultować się ze specjalistą dermatologiem.

Jeśli odstawiono produkt INCIVO z powodu reakcji skórnej, nie należy wznowiać jego stosowania.

Należy również zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny, w celu uzyskania informacji o ciężkich reakcjach skórnych występujących podczas stosowania tych leków.

Niedokrwistość

W badaniach II i III fazy, kontrolowanych z zastosowaniem placebo, całkowita częstość występowania i nasilenie niedokrwistości były większe podczas skojarzonego leczenia produktem INCIVO niż podczas stosowania wyłącznie peginterferonu alfa i rybawiryny. Wartości stężenia hemoglobiny < 10 g/dl stwierdzano u 34% pacjentów, którzy otrzymywali INCIVO w leczeniu skojarzonym i u 14% pacjentów, którzy otrzymywali peginterferon alfa i rybawirynę. Wartości stężenia hemoglobiny < 8,5 g/dl

stwierdzano u 8% pacjentów, którzy otrzymywali INCIVO w leczeniu skojarzonym, a u 2% pacjentów, którzy otrzymywali peginterferon alfa i rybawirynę. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny następuje po pierwszych 4 tygodniach leczenia, a najniższe wartości występują pod koniec podawania produktu INCIVO. Stężenie hemoglobiny stopniowo zwiększa się po zakończeniu podawania INCIVO.

Należy regularnie monitorować stężenie hemoglobiny przed rozpoczęciem i w trakcie skojarzonego leczenia produktem INCIVO.

Zalecanym postępowaniem w niedokrwistości związanej z leczeniem jest zmniejszenie dawki rybawiryny. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rybawiryny, w celu uzyskania informacji o zaleceniach dotyczących zmniejszania jej dawki. Jeśli trwale odstawi się rybawirynę w związku z niedokrwistością, należy również na stałe odstawić produkt INCIVO. Jeśli produkt INCIVO jest odstawiany z powodu niedokrwistości, pacjenci mogą kontynuować leczenie peginterferonem alfa i rybawiryną. Leczenie rybawiryną może być wznowione zgodnie z zaleceniami dotyczącymi modyfikacji dawkowania tego leku. Nie należy zmniejszać dawki produktu INCIVO, a także nie wznowiać leczenia produktem INCIVO po jego odstawieniu.

Ciąża i konieczna antykoncepcja

Produkt INCIVO zawsze stosuje się w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, dlatego przeciwwskazania i środki ostrożności dotyczące tych produktów leczniczych odnoszą się do leczenia skojarzonego.

Stwierdzano występowanie poważnych wad rozwojowych i (lub) szkodliwy wpływ na płód u wszystkich gatunków zwierząt poddawanych działaniu rybawiryny, dlatego należy zachować wyjątkową ostrożność, aby zapobiec ciąży u pacjentek oraz u partnerek pacjentów.

Konieczne jest, aby zarówno pacjentki w wieku rozrodczym i ich partnerzy, jak i pacjenci i ich partnerki, stosowali dwie skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia produktem INCIVO i później, zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny, jak opisano poniżej.

Hormonalne środki antykoncepcyjne można nadal stosować, lecz mogą one nie być w pełni skuteczne podczas przyjmowania INCIVO i do dwóch miesięcy od zakończenia przyjmowania INCIVO. W tym okresie kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować dwie skuteczne niehormonalne metody antykoncepcji. Dwa miesiące po zakończeniu leczenia produktem INCIVO, hormonalne środki antykon-

cepcyjne będą znowu odpowiednie jako jedna z dwóch metod koniecznych do zapewnienia skutecznej antykoncepcji.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Wyniki badania przeprowadzonego u zdrowych ochotników wykazały umiarkowany wpływ telaprewiru w dawce 1 875 mg podawanej co 8 godzin na odstęp QTcF z dostosowanym placebo największym średnim zwiększeniem wartości o 8,0 ms (90% CI: 5,1-10,9). Całkowity wpływ podczas podawania tej dawki był porównywalny do wpływu u pacjentów zakażonych HCV, otrzymujących produkt INCIVO w dawce 750 mg co 8 godzin w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną. Potencjalne znaczenie kliniczne tego faktu nie jest pewne.

Należy zachować ostrożność stosując produkt INCIVO jednocześnie z lekami przeciwarrytmicznymi klasy Ic – propafenonem i flekainidem, w tym prowadzić właściwą obserwację kliniczną i kontrolę EKG.

Zaleca się zachowanie ostrożności, jeśli produkt INCIVO przepisuje się jednocześnie z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT oraz będącymi substratami CYP3A, takimi jak: erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, pozakonazol, worykonazol, ketokonazol, takrolimus, salmeterol. Należy unikać jednoczesnego podawania produktu INCIVO i domperidonu. INCIVO może zwiększać stężenie jednocześnie podawanego produktu leczniczego, co może skutkować zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych związanych z sercem. Jeżeli uzna się, że jednoczesne stosowanie takiego produktu leczniczego z produktem INCIVO jest bezwzględnie konieczne, zaleca się kontrolowanie stanu klinicznego pacjenta, w tym badanie EKG.

Należy unikać stosowania produktu INCIVO, jeśli u pacjenta lub u kogoś z jego rodziny stwierdzono wrodzone wydłużenie odstępu QT lub w wywiadzie rodzinnym występował nagły zgon. Jeżeli u takiego pacjenta zastosowanie produktu INCIVO jest bezwzględnie konieczne, zaleca się ściśle kontrolowanie stanu klinicznego pacjenta, włącznie z badaniem EKG.

INCIVO należy stosować ostrożnie, jeśli u pacjenta:

- występowało w przeszłości nabyte wydłużenie odstępu QT;
- występuje istotna klinicznie bradykardia (utrzymujący się rytm < 50 uderzeń na minutę);
- występowała w przeszłości niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory;

- konieczne jest stosowanie produktów leczniczych wydłużających odstępowanie QT, ale nie metabolizowanych głównie z udziałem CYP3A4 (np. metadon).

Pacjentów tych należy dokładnie kontrolować, włącznie z badaniem EKG.

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem INCIVO należy kontrolować, czy nie występują zaburzenia elektrolitowe (np. hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia) i w razie konieczności korygować.

Stosowanie u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby

Stwierdzono, że hipoalbuminemia i małopłytkowość są czynnikami prognozującymi występowanie ciężkich powikłań choroby wątroby oraz terapii interferonem (np. dekompensacja czynności wątroby, ciężkie zakażenia bakteryjne). Ponadto u pacjentów z takim obrazem często obserwowano niedokrwistość, gdy produkt INCIVO był stosowany z peginterferonem i rybawiryną. Nie zaleca się stosowania produktu INCIVO w skojarzeniu z peginterferonem i rybawiryną u pacjentów z liczbą płytek krwi $< 90\ 000/\text{mm}^3$ i (lub) stężeniem albumin $< 3,3\ \text{g/dl}$. Gdy produkt INCIVO jest stosowany u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby, zaleca się wnikliwą obserwację i szybkie postępowanie w razie wystąpienia działań niepożądanych.

Badania laboratoryjne

Należy oznaczać poziom RNA HCV w tygodniach 4. i 12. oraz jeśli to wskazane klinicznie.

Przed rozpoczęciem terapii skojarzonej produktem INCIVO należy u każdego pacjenta wykonać następujące badania laboratoryjne: morfologia krwi z rozmazem, stężenie elektrolitów, stężenie kreatyniny w surowicy, testy czynności wątroby, TSH, kwas moczowy.

Poniżej podano wartości początkowe poszczególnych parametrów, zalecane przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego produktem INCIVO:

- stężenie hemoglobiny: $\geq 12\ \text{g/dl}$ (kobiety); $\geq 13\ \text{g/dl}$ (mężczyźni);
- liczba płytek krwi $\geq 90\ 000/\text{mm}^3$;
- całkowita liczba neutrofilów $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$;
- uregulowana czynność tarczycy (TSH);
- wyliczony klirens kreatyniny $\geq 50\ \text{ml/min}$;
- stężenie potasu $\geq 3,5\ \text{mmol/l}$;
- stężenie albumin $> 3,3\ \text{g/dl}$.

Zaleca się wykonywanie badań hematologicznych (z różnicowaniem leukocytów) w tygodniach 2., 4., 8. i 12. oraz, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Badania parametrów chemicznych krwi (elektrolity, kreatynina w surowicy, kwas moczowy, enzymy wątrobowe, bilirubina, TSH) zaleca się wykonywać tak często, jak badania hematologiczne lub jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa oraz rybawiryny, zawierającymi wskazówki dotyczące testów ciążowych.

Stosowanie INCIVO w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b

Wszystkie badania III fazy przeprowadzono z peginterferonem alfa-2a w skojarzeniu z INCIVO i rybawiryną. Brak danych dotyczących zastosowania INCIVO w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b u pacjentów wcześniej leczonych, a dane dotyczące pacjentów wcześniej nieleczonych są ograniczone. Wśród wcześniej nieleczonych pacjentów, którym podawano peginterferon alfa-2a i rybawirynę (n = 80) lub peginterferon alfa-2b i rybawirynę (n = 81) w skojarzeniu z INCIVO, w otwartym badaniu odsetek SVR był podobny. Jednak u pacjentów leczonych peginterferonem alfa-2b częściej występował przełom wirusologiczny i rzadziej spełniali oni kryteria konieczne do skrócenia całkowitego czasu leczenia.

Ogólne

Nie stosować produktu INCIVO w monoterapii i przepisywać go wyłącznie w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną. Przed rozpoczęciem leczenia produktem INCIVO należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny.

Brak danych klinicznych dotyczących powtórnego leczenia pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się leczenie polegające na podawaniu inhibitora proteazy HCV NS3-4A.

Niewystarczająca odpowiedź wirusologiczna

U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną należy odstawić leczenie.

Zastosowanie produktu INCIVO w leczeniu zakażeń innymi genotypami HCV

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z genotypami HCV innymi niż 1. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu INCIVO u pacjentów z genotypami HCV innymi niż genotyp 1.

Zaburzenia czynności nerek

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) ani u pacjentów hemodializowanych.

Należy również zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rybawiryny odnośnie pacjentów z klirensem kreatyniny < 50 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano stosowania produktu INCIVO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh, ≥ 10 punktów) lub z cechami niewyrównania czynności wątroby (wodobrzusze, krwawienie w wyniku nadciśnienia wrotnego, encefalopatia i (lub) żółtaczka inna niż spowodowana zespołem Gilberta) i nie jest on zalecany do stosowania w tych grupach pacjentów.

Nie badano stosowania produktu INCIVO u pacjentów z zakażeniem HCV i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh, 7-9 punktów). U pacjentów bez HCV z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzano zmniejszenie całkowitego wpływu telaprewiru na organizm. Nie ustalono odpowiedniej dawki produktu INCIVO u pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu INCIVO u tych pacjentów.

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny, gdyż produkt INCIVO zawsze stosuje się w skojarzeniu z tymi lekami.

Pacjenci poddawani przeszczepieniu narządów

Brak danych klinicznych dotyczących pacjentów w okresie okołotransplantacyjnym z przeszczepami wątroby lub innych narządów, leczonych produktem INCIVO w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną.

Jednoczesne zakażenie HCV i HIV (ludzki wirus niedoboru odporności) INCIVO w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną badano u 60 zakażonych HIV pacjentów z HCV wcześniej nieleczonych, którzy albo nie byli leczeni przeciw wirusowi HIV, albo byli leczeni efawirenzem lub atazanawirem z rytonawirem w skojarzeniu z fumaranem tenofowiru dyzoproksylu i emtricytabiną lub lamiwudyną.

Jednoczesne zakażenie HCV i HBV (wirus zapalenia wątroby typu B)

Brak danych dotyczących stosowania produktu INCIVO u pacjentów zakażonych jednocześnie HCV i HBV.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego INCIVO u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat, gdyż nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej populacji.

Choroby tarczycy

Podczas leczenia skojarzonego INCIVO może zwiększyć się stężenie tyreotropiny (TSH), co może wskazywać na nasilenie lub nawrót występującej wcześniej niedoczynności tarczycy lub na nowe zachorowanie na niedoczynność tarczycy. Należy badać stężenie TSH przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia skojarzonego INCIVO i w razie konieczności odpowiednio leczyć, uwzględniając możliwość modyfikacji terapii uzupełniającej hormony tarczycy u pacjentów z występującą wcześniej niedoczynnością.

Interakcje z produktami leczniczymi

Telaprewir jest silnym inhibitorem ważnego enzymu CYP3A4 metabolizującego leki. Gdy telaprewir jest podawany jednocześnie z lekami intensywnie metabolizowanymi z udziałem tego enzymu, spodziewany jest zwiększony całkowity wpływ telaprewiru na organizm.

Należy zapoznać się z wymienionymi w opisie produktami leczniczymi przeciwwskazanymi do stosowania z produktem INCIVO z powodu działań niepożądanych prawdopodobnie zagrażających życiu lub możliwości utraty działania terapeutycznego produktu INCIVO.

Ważne informacje o niektórych składnikach produktu INCIVO

Jedna tabletkę produktu leczniczego zawiera 2,3 mg sodu, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

3.2.10. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu INCIVO u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach są niewystarczające, aby ocenić szkodliwy wpływ na reprodukcję u ludzi. Nie zaleca się stosowania INCIVO w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Przeciwwskazania i ostrzeżenia dotyczące peginterferonu alfa i rybawiryny obowiązują podczas leczenia skojarzonego, ponieważ produkt INCIVO zawsze stosuje się jednocześnie z tymi produktami leczniczymi.

Z powodu skojarzonego leczenia produktem Incivo z peginterferonem alfa i rybawiryną konieczne jest, aby pacjentki w wieku rozrodczym i ich partnerzy, jak również pacjenci i ich partnerki stosowali w tym okresie dwie skuteczne metody antykoncepcji. Po zakończeniu leczenia produktem Incivo należy przestrzegać opisanych poniżej zaleceń dotyczących antykoncepcji zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego rybawiryny.

Hormonalne środki antykoncepcyjne można nadal stosować, lecz mogą nie być w pełni skuteczne podczas i do dwóch miesięcy po zakończeniu przyjmowania Incivo. W tym okresie kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować dwie skuteczne niehormonalne metody antykoncepcji. Dwa miesiące po zakończeniu leczenia produktem Incivo hormonalne środki antykoncepcyjne będą znowu odpowiednie jako jedna z dwóch metod koniecznych do zapewnienia skutecznej antykoncepcji.

W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego rybawiryny i peginterferonu alfa.

Karmienie piersią

Telaprewir i jego główny metabolit przenika do mleka szczurów. Nie wiadomo, czy telaprewir przenika do mleka ludzkiego. Karmienie piersią należy przerwać przed rozpoczęciem leczenia, ze względu na możliwe wystąpienie u karmionych piersią dzieci działań niepożądanych wywołanych skojarzonym stosowaniem peginterferonu alfa i rybawiryny. Patrz także Charakterystyka Produktu Leczniczego rybawiryny.

Płodność

W badaniach na szczurach nie stwierdzono wpływu produktu Incivo na płodność.

3.2.11. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Telaprewir jest metabolizowany w wątrobie z udziałem cytochromu CYP3A i jest substratem glikoproteiny-P (P-gp). W metabolizmie mogą brać udział także inne enzymy. Jednoczesne podawanie Incivo i produktów leczniczych, które indukują działanie CYP3A i (lub) P-gp, może prowadzić do zmniejszenia stężenia telaprewiru w osoczu. Jednoczesne podawanie Incivo i produktów leczniczych, które hamują działanie CYP3A i (lub) P-gp, może zwiększać stężenia telaprewiru w osoczu.

INCIVO jest silnym zależnym od czasu inhibitorem CYP3A4, a także znacząco hamuje P-gp. Zależność od czasu wskazuje, że hamowanie CYP3A4 może nasilać się podczas pierwszych 2 tygodni leczenia. Po zakończeniu leczenia, efekt hamowania całkowicie zanika po około tygodniu. Podawanie produktu INCIVO może zwiększać całkowity wpływ na organizm produktów leczniczych, które są substratami CYP3A lub P-gp. Może to zwiększyć i wydłużyć ich działanie terapeutyczne oraz działania niepożądane. Na podstawie wyników badań klinicznych dotyczących interakcji lekowych (np. escitalopram, zolpidem, etynyloestradiol), nie można wykluczyć indukcji enzymów metabolicznych przez telaprewir.

Telaprewir hamuje polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP) OATP1B1 i OATP2B1. Należy z ostrożnością podawać INCIVO i jednocześnie leki transportowane przez te białka, takie jak: fluwastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna, pitawastatyna, bozentan i repaglinid. Symwastatyna jest przeciwwskazana ze względu na przewidywane znaczące zwiększenie ekspozycji spowodowane przez wiele mechanizmów.

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Przeciwwskazania do jednoczesnego stosowania leków

Nie podawać produktu Incivo jednocześnie z substancjami czynnymi, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych, takich jak niemiarowość (np. amiodaron, astemizol, beprydyl, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, terfenadyna), skurcz obwodowych naczyń krwionośnych lub niedokrwienie (np. dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina i metyloergonowina), miopatia, w tym rabdomioliza (np. lowastatyna, symwastatyna, atorwastatyna), przedłużona lub nasilona sedacja lub

depresja oddechowa (np. podawany doustnie midazolam lub triazolam), niedociśnienie lub niemierność (np. alfuzosyna i sildenafil stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego).

Nie podawać produktu Incivo jednocześnie z lekami przeciwartmicznymi klasy Ia lub III, z wyjątkiem lidokainy podawanej dożylnie.

Należy zachować ostrożność stosując produkt Incivo jednocześnie z lekami przeciwartmicznymi klasy Ic – propafenonem i flekainidem, w tym prowadzić właściwą obserwację kliniczną i kontrolę EKG.

Ryfampicyna

Ryfampicyna zmniejsza pole pod krzywą AUC telaprewiru w osoczu o około 92%. Dlatego nie należy podawać produktu Incivo razem z ryfampicyną.

Ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)

Stężenie telaprewiru w osoczu może się zmniejszać podczas jednoczesnego stosowania preparatów z ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). Dlatego nie należy podawać preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny podczas leczenia produktem Incivo.

Karbamazepina, fenytoina i fenobarbital

Jednoczesne podawanie z induktorami może prowadzić do zmniejszenia całkowitego wpływu telaprewiru na organizm i ryzyka zmniejszenia skuteczności. Przeciwwskazane jest stosowanie silnych induktorów CYP3A, takich jak: karbamazepina, fenytoina i fenobarbital.

Słabe i umiarkowane induktory CYP3A

Należy unikać stosowania słabych i umiarkowanych induktorów CYP3A u pacjentów wcześniej niereagujących na leczenie (częściowa odpowiedź lub brak odpowiedzi na peginterferon alfa i rybawiryne), chyba że podane są szczegółowe zalecenia dotyczące dawkowania (patrz tabela poniżej).

Inne skojarzenia leków

Poniższa tabela przedstawia zalecenia dawkowania wynikające z interakcji z produktem INCIVO. Zalecenia te opierają się na wynikach badań interakcji (zaznaczone symbolem*) lub na prognozach interakcji wynikających ze spodziewanego nasilenia interakcji i możliwości wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lub utraty skuteczności. Większość badań dotyczących interakcji lekowych przeprowadzono z telaprewirem w dawce 750 mg podawanej co 8 godzin. Ponieważ w schemacie 1 125 mg

dwa razy na dobę uzyskiwana jest ta sama dawka dobową i podobne narażenie na telaprewir, więc oczekuje się, że odpowiednie interakcje lekowe będą podobne.

Tabela 14. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i zalecenia dotyczące dawkowania.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Incivo lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
Leki przeciwbólowe		
Alfentanyl Fentanyl	↑ Alfentanyl ↑ Fentanyl	Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych (w tym depresji oddechowej) podczas jednoczesnego podawania telaprewiru z alfentanylem lub fentanylem, w tym z doustnymi, podpoliczkowymi i przezskórnymi lub przezśluzówkowymi produktami fentanylu o przedłużonym uwalnianiu, szczególnie stosowanymi w początkowym okresie leczenia. Konieczne może być dostosowanie dawki fentanylu i alfentanylu. Przewiduje się, iż najbardziej istotne działania niepożądane występują po podaniu doustnych, donosowych i podpoliczkowych/podjęzykowych produktów fentanylu.
Leki przeciwarytmiczne		
Lidokaina (podawana dożylnie)	↑ lidokaina hamowanie CYP3A	Należy zachować ostrożność i obserwować stan kliniczny pacjenta, jeśli lidokainę podaje się dożylnie w leczeniu ostrych arytmii komorowych.
Digoksyna*	↑ digoksyna AUC 1,85 (1,70-2,00) C _{max} 1,50 (1,36-1,65) wpływ na transport P-gp w przewodzie pokarmowym	W początkowym okresie digoksynę należy przepisywać w możliwie najmniejszej dawce. Stężenia digoksyny w surowicy należy kontrolować, aby można było odpowiednio dostosować dawkę w celu osiągnięcia pożądanego działania klinicznego.
Antybiotyki		
Klarytromycyna Erytromycyna Telitromycyna Troleandomycyna	↑ telaprewir ↑ antybiotyki hamowanie CYP3A	Należy zachować ostrożność i obserwować stan kliniczny pacjenta podczas jednoczesnego podawania z Incivo. Stwierdzono wydłużenie odstępu QT i częstoskurcz komorowy typu <i>torsade de pointes</i> u pacjentów stosujących klarytromycynę i erytromycynę. Obserwowano wydłużenie odstępu QT u pacjentów stosujących telitromycynę.
Leki przeciwzakrzepowe		
Warfaryna	↑ lub ↓ warfaryna modulowanie aktywności enzymów metabolicznych	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas jednoczesnego przyjmowania z telaprewirem.
Dabigatran	↑ dabigatran ↔ telaprewir wpływ na transport P-gp w jelicie	Należy zachować ostrożność, kontrolować parametry laboratoryjne i obserwować stan kliniczny pacjenta.
Leki przeciwpadaczkowe		
Karbamazepina	↓ telaprewir AUC 0,68 (0,58-0,79) C _{max} 0,79 (0,70-0,90) C _{min} 0,53 (0,44-0,65)	Jednoczesne podawanie z tymi lekami jest przeciwwskazane.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Incivo lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
Fenytoina	↔ karbamazepina AUC 1,10 (0,99-1,23) C _{max} 1,09 (0,98-1,21) C _{min} 1,10 (0,97-1,24) indukcja CYP3A przez leki przeciwpadaczkowe, a hamowanie CYP3A przez telaprewir	Jednoczesne podawanie z tymi lekami jest przeciwwskazane.
	↓ telaprewir AUC 0,53 (0,47-0,60) C _{max} 0,68 (0,60-0,77) C _{min} 0,32 (0,25-0,42) ↑ fenytoina AUC 1,31 (1,15-1,49) C _{max} 1,27 (1,09-1,47) C _{min} 1,36 (1,21-1,53) indukcja CYP3A przez leki przeciwpadaczkowe, a hamowanie CYP3A przez telaprewir	
	↓ telaprewir ↑ lub ↓ fenobarbital indukcja CYP3A przez leki przeciwpadaczkowe, a hamowanie CYP3A przez telaprewir	
Fenobarbital		Jednoczesne podawanie z tymi lekami jest przeciwwskazane.
Leki przeciwdepresyjne		
Escitalopram*	↔ telaprewir ↓ escitalopram AUC 0,65 (0,60-0,70) C _{max} 0,70 (0,65-0,76) C _{min} 0,58 (0,52-0,64) mechanizm działania nieznan	Znaczenie kliniczne nieznan. Podczas podawania jednocześnie z telaprewirem może być konieczne zwiększenie dawki.
Trazodon	↑ trazodon hamowanie CYP3A	Jednoczesne stosowanie może prowadzić do wystąpienia zdarzeń niepożądanych, takich jak nudności, zawroty głowy, niedociśnienie i omdlenie. Jeśli trazodon jest stosowany z telaprewirem, to należy zachować ostrożność i rozważyć podawanie mniejszych dawek trazodonu.
Leki przeciwwymiotne		
Domperidon	↑ domperidon hamowanie CYP3A	Należy unikać jednoczesnego podawania domperidonu z produktem Incivo.
Leki przeciwgrzybicze		
Ketokonazol* Itrakonazol Pozakonazol Worykonazol	↑ ketokonazol (200 mg) AUC 2,25 (1,93-2,61) C _{max} 1,75 (1,51-2,03) ↑ ketokonazol (400 mg) AUC 1,46 (1,35-1,58) C _{max} 1,23 (1,14-1,33)	Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie, nie zaleca się dużych dawek itrakonazolu (> 200 mg/d) ani ketokonazolu (> 200 mg/d). Podczas jednoczesnego podawania z itrakonazolem, posakonazolem lub worykonazolem, należy zachować ostrożność i obserwować stan kliniczny pacjenta. Wydłużenie odstępu QT i częstoskurcz komorowy typu <i>torsade de pointes</i> notowano u pacjentów stosujących

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Incivo lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
	<p>↑ telaprewir (z ketokonazolem 400 mg)</p> <p>AUC 1,62 (1,45-1,81)</p> <p>C_{max} 1,24 (1,10-1,41)</p> <p>↑ itrakonazol</p> <p>↑ pozakonazol</p> <p>↑ lub ↓ worykonazol</p> <p>Hamowanie CYP3A.</p> <p>Ze względu na wiele enzymów biorących udział w metabolizmie worykonazolu trudno przewidzieć interakcje z telaprewirem.</p>	<p>worykonazol i pozakonazol. Wydłużenie odstępu QT notowano u pacjentów stosujących ketokonazol.</p> <p>Nie należy podawać worykonazolu pacjentom otrzymującym telaprewir, chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka uzasadnia jego zastosowanie.</p>
Leki przeciw dnie moczanowej		
Kolchicyna	<p>↑ kolchicyna</p> <p>hamowanie CYP3A</p>	<p>Pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie należy podawać kolchicyny w skojarzeniu z produktem Incivo, ze względu na ryzyko szkodliwego działania kolchicyny.</p> <p>U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i wątroby zaleca się przerwanie stosowania kolchicyny lub tylko ograniczenie leczenia kolchicyną i zmniejszenie dawki.</p>
Leki przeciwgruźlicze		
Ryfabutyna	<p>↓ telaprewir</p> <p>↑ ryfabutyna</p> <p>indukcja CYP3A przez ryfabutynę, a hamowanie CYP3A przez telaprewir</p>	<p>Telaprewir może być mniej skuteczny ze względu na zmniejszone stężenia. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ryfabutyny i telaprewiru.</p>
Ryfampicyna*	<p>↓ telaprewir</p> <p>AUC 0,08 (0,07-0,11)</p> <p>C_{max} 0,14 (0,11-0,18)</p> <p>↑ ryfampicyna</p> <p>indukcja CYP3A przez ryfampicynę, a hamowanie CYP3A przez telaprewir</p>	<p>Jednoczesne stosowanie ryfampicyny i telaprewiru jest przeciwwskazane.</p>
Leki przeciwpsychotyczne		
Kwetiapina	<p>Oczekuje się zwiększenia stężeń kwetiapiny z powodu hamowania CYP3A przez telaprewir.</p>	<p>Jednoczesne podawanie produktu INCIVO i kwetiapiny jest przeciwwskazane, gdyż może to spowodować nasilenie działań toksycznych kwetiapiny.</p> <p>Zwiększenie stężeń kwetiapiny w osoczu może prowadzić do śpiączki.</p>
Benzodiazepiny		
Alprazolam*	<p>↑ alprazolam</p> <p>AUC 1,35 (1,23-1,49)</p> <p>C_{max} 0,97 (0,92-1,03)</p>	<p>Znaczenie kliniczne nieznanne.</p>
Midazolam podawany pozajelitowo*	<p>↑ midazolam (i.v.)</p> <p>AUC 3,40 (3,04-3,79)</p>	<p>Jednoczesne podawanie leków powinno odbywać się w warunkach umożliwiających: obserwację stanu klinicznego pacjenta oraz właściwe postępowanie w przypadku wystąpienia depresji oddechowej i (lub) przedłużonej sedacji.</p> <p>Należy rozważyć zmniejszenie dawki midazolamu</p>
Midazolam podawany doustnie*	<p>C_{max} 1,02 (0,80-1,31)</p>	
Triazolam podawany doustnie	<p>↑ midazolam (p.o.)</p> <p>AUC 8,96 (7,75-10,35)</p>	

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Incivo lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
Zolpidem (niebenzodiazepinowy lek uspokajający)*	C_{max} 2,86 (2,52-3,25) ↑ triazolam hamowanie CYP3A	podawanego pozajelitowo, szczególnie gdy podawana jest więcej niż jedna dawka. Jednoczesne stosowanie doustne midazolamu lub triazolamu z telaprewirem jest przeciwwskazane.
	↓ zolpidem AUC 0,53 (0,45-0,64) C_{max} 0,58 (0,52-0,66) mechanizm działania nieznan	Znaczenie kliniczne nieznanne. W celu utrzymania skuteczności może być konieczne zwiększenie dawki zolpidemu.
Antagoniści wapnia		
Amlodypina*	↑ amlodypina AUC 2,79 (2,58-3,01) C_{max} 1,27 (1,21-1,33) hamowanie CYP3A	Zaleca się zachowanie ostrożności i rozważenie zmniejszenia dawki amlodypiny. Zaleca się obserwację stanu klinicznego pacjenta.
Diltiazem Felodypina Nikardypina Nifedypina Nizoldypina Werapamil	↑ antagoniści wapnia hamowanie CYP3A i (lub) wpływ na transport P-gp w jelicie	Należy zachować ostrożność i zaleca się obserwować stan kliniczny pacjenta.
Kortykosteroidy		
Deksametazon podawany ogólnie	↓ telaprewir indukcja CYP 3A	Podczas jednoczesnego podawania może nastąpić utrata skuteczności telaprewiru. Dlatego należy zachować ostrożność lub rozważyć alternatywne leczenie.
Flutykazon Budezonid podawanie w inhalacji lub donosowo	↑ flutykazon ↑ budezonid hamowanie CYP3A	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z telaprewirem flutykazonu ani budezonidu, chyba że możliwe korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko ogólnych działań niepożądanych kortykosteroidów.
Antagoniści receptorów endotelinowych		
Bozentan	↑ bozentan ↓ telaprewir indukcja CYP3A przez bozentan, hamowanie CYP3A i polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP) przez telaprewir	Należy zachować ostrożność i zaleca się obserwować stan kliniczny pacjenta.
Leki przeciwvirusowe HIV: inhibitory proteazy HIV (PI)		
Atazanawir z rytonawirem*	↓ telaprewir AUC 0,80 (0,76-0,85) C_{max} 0,79 (0,74-0,84) C_{min} 0,85 (0,75-0,98) ↑ atazanawir AUC 1,17 (0,97-1,43) C_{max} 0,85 (0,73-0,98) C_{min} 1,85 (1,40-2,44) hamowanie CYP3A przez telaprewir	Zaleca się obserwację stanu klinicznego pacjenta i kontrolę laboratoryjną w celu wykrycia hiperbilirubinemii.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Incivo lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
Darunawir z rytonawirem*	↓ telaprewir AUC 0,65 (0,61-0,69) C _{max} 0,64 (0,61-0,67) C _{min} 0,68 (0,63-0,74) ↓ darunawir AUC 0,60 (0,57-0,63) C _{max} 0,60 (0,56-0,64) C _{min} 0,58 (0,52-0,63) mechanizm działania nieznan	Nie zaleca się jednoczesnego podawania telaprewiru i darunawiru z rytonawirem.
Fosamprenawir z rytonawirem*	↓ telaprewir AUC 0,68 (0,63-0,72) C _{max} 0,67 (0,63-0,71) C _{min} 0,70 (0,64-0,77) ↓ amprenawir AUC 0,53 (0,49-0,58) C _{max} 0,65 (0,59-0,70) C _{min} 0,44 (0,40-0,50) mechanizm działania nieznan	Nie zaleca się jednoczesnego podawania telaprewiru i fosamprenawiru z rytonawirem.
Lopinawir z rytonawirem*	↓ telaprewir AUC 0,46 (0,41-0,52) C _{max} 0,47 (0,41-0,52) C _{min} 0,48 (0,40-0,56) ↔ lopinawir AUC 1,06 (0,96-1,17) C _{max} 0,96 (0,87-1,05) C _{min} 1,14 (0,96-1,36) mechanizm działania nieznan	Nie zaleca się jednoczesnego podawania telaprewiru i lopinawiru z rytonawirem.
Leki przeciwvirusowe HIV: inhibitory odwrotnej transkryptazy		
Efawirenz*	↓ telaprewir dawka 1 125 mg co 8 godzin (odpowiada dawce 750 mg co 8 godzin) AUC 0,82 (0,73-0,92) C _{max} 0,86 (0,76-0,97) C _{min} 0,75 (0,66-0,86) ↓ efawirenz (+ TVR 1 125 mg co 8 godzin) AUC 0,82 (0,74-0,90) C _{max} 0,76 (0,68-0,85) C _{min} 0,90 (0,81-1,01) indukcja CYP3A przez efawirenz	Jeśli stosowane jednocześnie, należy podawać 1 125 mg telaprewiru co 8 godzin.
Fumaran tenofowiru dizoproksylu*	↔ telaprewir AUC 1,00 (0,94-1,07) C _{max} 1,01 (0,96-1,05) C _{min} 1,03 (0,93-1,14) ↑ tenofowir	Należy nasilić kontrolę stanu klinicznego pacjenta i parametrów laboratoryjnych.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Incivo lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
Abakawir Zydowudyna	AUC 1,30 (1,22-1,39) C _{max} 1,30 (1,16-1,45) C _{min} 1,41 (1,29-1,54) wpływ na transport P-gp w jelicie	Nie można wykluczyć wpływu telaprewiru na UDP-glukuronylotransferazy i może to wpływać na stężenie abakawiru lub zydowudyny w osoczu.
	nie badano	
	↓ telaprewir 750 mg co 8 godzin AUC 0,84 (0,71-0,98) C _{max} 0,90 (0,79-1,02) C _{min} 0,75 (0,61-0,92) ↔ etrawiryna (+ TVR 750 mg co 8 godzin) AUC 0,94 (0,85-1,04) C _{max} 0,93 (0,84-1,03) C _{min} 0,97 (0,86-1,10)	
Etrawiryna*	↔ etrawiryna (+ TVR 750 mg co 8 godzin) AUC 0,94 (0,85-1,04) C _{max} 0,93 (0,84-1,03) C _{min} 0,97 (0,86-1,10)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki podczas jednoczesnego stosowania.
Rylpiwiryna*	↓ telaprewir 750 mg co 8 godzin AUC 0,95 (0,76-1,18) C _{max} 0,97 (0,79-1,21) C _{min} 0,89 (0,67-1,18) ↑ rylpiwiryna (+ TVR 750 mg co 8 godzin) AUC 1,78 (1,44-2,20) C _{max} 1,49 (1,20-1,84) C _{min} 1,93 (1,55-2,41)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki podczas jednoczesnego stosowania.
Inhibitory integrazy		
Raltegrawir	↔ telaprewir AUC 1,07 (1,00-1,15) C _{max} 1,07 (0,98-1,16) C _{min} 1,14 (1,04-1,26) ↑ raltegrawir AUC 1,31 (1,03-1,67) C _{max} 1,26 (0,97-1,62) C _{min} 1,78 (1,26-2,53)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki podczas jednoczesnego stosowania.
Inhibitory reduktazy HMG Co-A		
Atorwastatyna*	↑ atorwastatyna AUC 7,88 (6,82-9,07) C _{max} 10,6 (8,74-12,85) hamowanie CYP3A	Jednoczesne stosowanie atorwastatyny i telaprewiru jest przeciwwskazane.
Fluwastatyna Pitawastatyna Prawastatyna Rozuwastatyna	↑ statyna hamowanie CYP3A i OATP przez telaprewir	Należy zachować ostrożność i zaleca się obserwować stan kliniczny pacjenta. Inhibitory reduktazy HMG-CoA są przeciwwskazane do stosowania z produktem INCIVO.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Incivo lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
Leki antykoncepcyjne zawierające estrogeny		
Etynyloestradiol* Noretysteron*	<p>↓ etynyloestradiol AUC 0,72 (0,69-0,75) C_{max} 0,74 (0,68-0,80) C_{min} 0,67 (0,63-0,71)</p> <p>↔ noretysteron AUC 0,89 (0,86-0,93) C_{max} 0,85 (0,81-0,89) C_{min} 0,94 (0,87-1,00)</p> <p>mechanizm działania nieznan</p>	<p>Jeśli jednocześnie z telaprewirem stosuje się hormonalne środki antykoncepcyjne, zaleca się stosowanie dodatkowych niehormonalnych metod antykoncepcji.</p> <p>Należy obserwować, czy u pacjentek stosujących hormonalną terapię zastępczą zawierającą estrogeny nie występują objawy kliniczne wynikające z niedoboru estrogeny.</p>
Leki immunosupresyjne		
Cyklosporyna* Takrolimus* Syrolimus	<p>↑ cyklosporyna AUC 4,64 (3,90-5,51) C_{max} 1,32 (1,08-1,60)</p> <p>↑ takrolimus AUC 70,3 (52,9-93,4)** C_{max} 9,35 (6,73-13,0)**</p> <p>↑ syrolimus ↑ telaprewir</p> <p>**wyliczono na podstawie danych uzyskanych przy zmniejszonej dawce hamowanie CYP3A, hamowanie białek transportowych</p>	<p>Konieczne będzie znaczne zmniejszenie dawki i zmniejszenie częstości podawania leków immunosupresyjnych. Podczas jednoczesnego podawania z telaprewirem zaleca się dokładne kontrolowanie czynności nerek, stężenia leku immunosupresyjnego we krwi i jego działań niepożądanych. Takrolimus może wydłużać odstępn QT.</p>
Agoniści beta receptorów stosowane wziewnie		
Salmeterol	<p>↑ salmeterol hamowanie CYP3A</p>	<p>Nie zaleca się jednoczesnego podawania salmeterolu i telaprewiru. Może to powodować zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowych działań niepożądanych salmeterolu, w tym: wydłużenie odstępu QT, kołatanie serca i tachykardię zatokową.</p>
Leki pobudzające wydzielanie insuliny		
Repaglinid	<p>↑ repaglinid hamowanie OATP przez telaprewir</p>	<p>Należy zachować ostrożność i zaleca się obserwować stan kliniczny pacjenta.</p>
Narkotyczne leki przeciwbólowe		
Metadon*	<p>↓ R-metadon AUC 0,71 (0,66-0,76) C_{max} 0,71 (0,66-0,76) C_{min} 0,69 (0,64-0,75)</p> <p>Brak wpływu na niezwiązany R-metadon.</p> <p>Wyparcie metadonu z białek osoczowych.</p>	<p>Nie jest konieczna modyfikacja dawki metadonu podczas rozpoczynania podawania razem z telaprewirem. Jednak zaleca się obserwację stanu klinicznego pacjenta, gdyż u niektórych pacjentów może być konieczna korekta dawki metadonu w leczeniu podtrzymującym.</p> <p>Podczas stosowania metadonu stwierdzano wydłużenie odstępu QT i częstoskurcz komorowy typu <i>torsade de pointes</i>. Należy kontrolować EKG na początku i regularnie w trakcie leczenia telaprewirem.</p>
Buprenorfina*	<p>↔ buprenorfina AUC 0,96 (0,84-1,10) C_{max} 0,80 (0,69-0,93)</p>	<p>Nie jest konieczna modyfikacja dawki buprenorfiny podczas podawania razem z telaprewirem.</p>

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Incivo lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
	C_{min} 1,06 (0,87-1,30)	
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Wardenafil	↑ inhibitory PDE-5 hamowanie CYP3A	Nie zaleca się jednoczesnego podawania sildenafilu lub wardenafilu z telaprewirem. Tadalafil w leczeniu zaburzeń erekcji może być stosowany w pojedynczej dawce nieprzekraczającej 10 mg na 72 godziny, z zachowaniem ostrożności i nasileniem obserwacji ewentualnych działań niepożądanych tadalafilu. Jednoczesne stosowanie sildenafilu lub tadalafilu z telaprewirem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego jest przeciwwskazane.
Inhibitory pompy protonowej		
Ezomeprazol*	↔ telaprewir AUC 0,98 (0,91-1,05) C_{max} 0,95 (0,86-1,06)	Inhibitory pompy protonowej mogą być stosowane bez konieczności modyfikacji dawki.

Kierunek strzałek (↑ = wzrost, ↓ = spadek, ↔ = brak zmiany) dla każdego parametru farmakokinetycznego określono na podstawie średniej geometrycznej z 90% przedziałem ufności, zawierającej się (↔), będącej poniżej (↓), lub powyżej (↑) przedziału 80-125%;

* oparte na wynikach badań interakcji.

3.2.12. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

INCIVO nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przeprowadzano badań nad wpływem produktu Incivo na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów stosujących produkt Incivo stwierdzano omdlenia i retinopatię, co należy brać pod uwagę oceniając zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn przez pacjenta. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się również z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny.

3.2.13. Obecny sposób finansowania i reguły refundacji dotyczące ocenianej interwencji

W chwili powstawania opracowania telaprewir dostępny jest bezpłatnie dla pacjentów w ramach programu leczenia przewlekłego WZW typu C, opisanego szczegółowo w załączniku B.2. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (MZ 22/08/2014).

3.3. Opis komparatora – Victrelis® (boceprewir)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 27 sierpnia 2014 roku (*ChPL Victrelis 2014*).

3.3.1. Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Merck Sharp & Dohme Ltd. Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU, Wielka Brytania.

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/11/704/001, EU/1/11/704/002.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 18 lipca 2011 r.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 11 kwietnia 2014 r.

3.3.2. Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy, inhibitory proteazy.

3.3.3. Kod ATC

J05AE12.

3.3.4. Dostępne preparaty

Victrelis 200 mg, kapsułki twarde.

3.3.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Mechanizm działania

Boceprewir jest inhibitorem proteazy HCV NS3. Boceprewir kowalencyjnie, ale odwracalnie wiąże się z seryną Ser139 w miejscu aktywnym NS3 proteazy, poprzez alfa-ketoamid hamuje replikację wirusa w komórkach gospodarza zainfekowanych HCV.

Aktywność przeciwwirusowa w hodowli komórkowej

Aktywność przeciwwirusową boceprewiru oceniano w teście biochemicznym dla słabo wiążących inhibitorów proteazy NS3 oraz w systemie namnażania HCV należących do genotypu 1a i 1b. Wartości IC_{50} oraz IC_{90} dla boceprewiru wobec różnych replikonów genotypu 1b wynosiły odpowiednio od 200 do 600 nM oraz od 400 do 900 nM w 72-godzinny komórkowy teście aktywności. Utrata repliko-

nu RNA wydaje się być pierwszorzędowa w odniesieniu do czasu leczenia. Leczenie dawką IC₉₀ przez 72 godziny prowadziło do spadku w namnożeniu RNA o 1-log₁₀. Długotrwała ekspozycja prowadziła do spadku poziomu RNA o 2 punkty w skali logarytmicznej w 15 dniu. W replikonie genotypu 1a wartości IC₅₀ i IC₉₀ dla boceprewiru wyniosły odpowiednio 900 nM i 1400 nM.

Ocena różnych kombinacji boceprewiru oraz interferonu alfa-2b, powodujących 90% zahamowanie namnażania RNA wykazała działanie addytywne; nie stwierdzono żadnych dowodów na działanie synergiczne lub antagonistyczne.

Oporność

Aktywność boceprewiru wobec replikonu HCV należącego do genotypu 1a zmniejszyła się (2- do 6-krotnie) w wyniku podstawienia wymienionych niżej aminokwasów w domenie NS3 cząsteczki proteazy: V36A/L/M, Q41R, T54A/S, V55A, R155K i V158I. Ponad 10-krotne zmniejszenie wrażliwości na boceprewir nastąpiło w wyniku podstawienia aminokwasów R155T i A156S. Podstawienie pojedynczych aminokwasów V55I i D168N nie powodowało zmniejszenia wrażliwości na boceprewir. Podstawienie wymienionych niżej par aminokwasów skutkowało ponad 10-krotnym zmniejszeniem wrażliwości na boceprewir: V55A+I170V, T54S+R155K, R155K+D168N, R155T+D168N i V36M+R155K.

Aktywność boceprewiru wobec replikonu HCV należącego do genotypu 1b zmniejszyła się (2- do 8-krotnie) w wyniku podstawienia wymienionych niżej aminokwasów w domenie NS3 cząsteczki proteazy: V36A/M, F43S, T54A/G/S, V55A, R155K/G, V158I, V170M i M175L. Ponad 10-krotne zmniejszenie wrażliwości na boceprewir nastąpiło w wyniku podstawienia aminokwasów A156S/T/V, V170A, R155W+A156G i V36M+R155K. Podstawienie pojedynczego aminokwasu D168V nie powodowało zmniejszenia wrażliwości na boceprewir.

W metaanalizie danych pacjentów wcześniej nieleczonych oraz pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, przyjmujących peginterferon alfa-2b oraz rybawiryne przez cztery tygodnie, a następnie produkt leczniczy Victrelis 800 mg trzy razy na dobę w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b oraz rybawiryne w dwóch badaniach klinicznych III fazy, RAV po rozpoczęciu leczenia stwierdzono u 15% wszystkich pacjentów. Wśród pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Victrelis, których próbki analizowano a którzy nie osiągnęli trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), u 53% wykryto RAV po rozpoczęciu leczenia.

Najczęściej (> 25% badanych) wykrywalnymi wariantami związanymi z opornością (RAV) u tych badanych były substytucje aminokwasów V36M (61%) i R155K (68%) u pacjentów z zakażeniem wirusem

o genotypie 1a oraz T54A (42%), T54S (37%), A156S (26%) i V170A (32%) u pacjentów z zakażeniem wirusem o genotypie 1b.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Victrelis, odpowiedź na interferon (definiowana jako spadek wirerii o $\geq 1 \log_{10}$ w 4. tygodniu leczenia) była związana z wykryciem mniejszej liczby RAV, zaś u 6% z tych pacjentów liczba RAV była porównywalna z 41% pacjentów, u których wiremia zmniejszyła się o $< 1 \log_{10}$ w 4. tygodniu leczenia (słaba odpowiedź na interferon).

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Victrelis, u których nie uzyskano trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) oraz których próbki krwi po rozpoczęciu leczenia analizowano w kierunku RAV, odpowiedź na interferon była związana z wykryciem mniejszej ilości RAV, zaś u 31% tych pacjentów, u których występowały RAV po rozpoczęciu leczenia w porównaniu do 69% pacjentów ze zmniejszeniem wirerii o $< 1 \log_{10}$ w 4. tygodniu leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia RAV wykryto u 8% pacjentów stosując metodę sekwencjonowania w populacji. Występowanie RAV przed rozpoczęciem leczenia ogólnie nie wpływało w wyraźny sposób na odpowiedź na leczenie schematem: Victrelis + peginterferon alfa-2b + rybawiryna.

Niemniej w grupie pacjentów słabo reagujących na interferon podczas 4-tygodniowego okresu wstępnego leczenia schematem peginterferon alfa-2b + rybawiryna, stwierdzano obniżoną skuteczność produktu leczniczego Victrelis u osób z wariantami V36M, T54S, V55A lub R155K wykrytymi przed rozpoczęciem leczenia. Pacjenci, u których wykryto te warianty przed rozpoczęciem leczenia i u których stwierdzono obniżoną odpowiedź na leczenie w schemacie peginterferon alfa-2b + rybawiryna, stanowili ok. 1% ogólnej liczby pacjentów leczonych produktem leczniczym Victrelis.

Wyniki dalszej analizy danych pacjentów leczonych boceprewirem, u których nie uzyskano trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), wykazały, że z upływem czasu, po zakończeniu terapii boceprewirem, zwiększyła się populacja wirusa typu dzikiego, a większość wariantów opornych na działanie boceprewiru stały się niewykrywalne. Spośród 314 dotychczas nieleczonych i leczonych wcześniej osób uczestniczących w badaniach fazy 2/3 (P03523, P03659, P05216 i P05101), u których nie uzyskano trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) i u których w trakcie leczenia pojawiły się warianty odporne na boceprewir, u 73% (228/314) w okresie 3 lat po leczeniu nie wykryto już metodą sekwencjonowania w populacji żadnych wariantów związanych z opornością (RAV) w loci warunkujących oporność na boceprewir. W testach sekwencjonowania w populacji niewykrywalnych było 91% wariantów V36M, 98% wariantów T54A, 71% wariantów T54S, 78% wariantów V55A, 76% wariantów R155K, 92% wariantów A156S, 96% wariantów I/V170A, 77% wariantów R155K+T54S oraz 95% wa-

riantów R155K+V36M. Mediana czasu, jaki upłynął do momentu, w którym wszystkie RAV stały się niewykrywalne, wyniosła 1,11 roku.

230 osób spośród 314 były zakażone HCV należącym do genotypu 1a, a 84 – HCV należącym do genotypu 1b. U siedemdziesięciu procent (70%) (162/230) osób zakażonych wirusem należącym do genotypu 1a nie wykryto już metodą sekwencjonowania w populacji żadnych wariantów związanych z opornością (RAV) w loci warunkujących oporność na boceprewir. W przypadku genotypu 1a mediana czasu, jaki upłynął do momentu, w którym wszystkie RAV stały się niewykrywalne, wyniosła 1,17 roku. Mediana czasu, jaki upłynął do momentu, w którym wszystkie najważniejsze warianty odporne na boceprewir obserwowane u pacjentów zakażonych wirusem należącym do genotypu 1a (>10%) stały się niewykrywalne, wyniosła odpowiednio: R155K+V36M – 0,69 roku; V36M – 0,89 roku; R155K+T54S – 1,05 roku; R155K – 1,08 roku; i T54S – 1,14 roku. Dla porównania, u 79% (66/84) osób zakażonych wirusem należącym do genotypu 1b nie wykryto już metodą sekwencjonowania w populacji żadnych RAV w loci warunkujących oporność na boceprewir. W przypadku genotypu 1b mediana czasu, jaki upłynął do momentu, w którym wszystkie RAV stały się niewykrywalne, wyniosła 1,04 roku. Mediana czasu, jaki upłynął do momentu, w którym wszystkie najważniejsze warianty odporne na boceprewir obserwowane u pacjentów zakażonych wirusem należącym do genotypu 1b (>10%) stały się niewykrywalne, wyniosła odpowiednio: I/V170A – 0,46 roku; T54A – 0,47 roku; V55A – 0,83 roku; A156S – 0,89 roku; i T54S – 1,11 roku.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym boceprewir był wchłaniany w czasie, którego mediana T_{max} wynosiła 2 godziny. Parametry AUC, C_{max} oraz C_{min} w stanie nasycenia zwiększały się w sposób mniejszy niż proporcjonalny do dawki, a indywidualne ekspozycje pokrywały się w znaczącym stopniu dla dawki 800 mg oraz 1200 mg, wskazując na malejące wchłanianie przy większych dawkach. Kumulacja produktu leczniczego jest minimalna, a stan nasycenia osiągnąć jest w przybliżeniu po 1 dniu dawkowania trzy razy na dobę.

U zdrowych pacjentów, którzy otrzymali tylko dawkę 800 mg trzy razy na dobę, ekspozycja na boceprewir charakteryzowała się następującymi parametrami: AUC(τ) 6147 ng·godz/ml, C_{max} 1913 ng/ml oraz C_{min} 90 ng/ml. Parametry farmakokinetyczne pomiędzy pacjentami zdrowymi a pacjentami zakażonymi wirusem HCV były porównywalne.

Biodostępność bezwzględna produktu leczniczego Victrelis nie została zbadana.

Wpływ jedzenia na wchłanianie po podaniu doustnym

Produkt leczniczy Victrelis należy przyjmować z jedzeniem. Jedzenie zwiększa ekspozycję na boceprewir o 60% dla dawki 800 mg podawanej trzy razy na dobę w przypadku przyjmowania produktu leczniczego z jedzeniem, w porównaniu do przyjmowania produktu leczniczego na czczo. Biodostępność boceprewiru nie zależy od rodzaju posiłku (np. posiłku wysokotłuszczowego w porównaniu do niskotłuszczowego), ani od przyjmowania produktu leczniczego 5 minut przed posiłkiem, podczas posiłku lub bezpośrednio po zakończeniu posiłku.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji (Vd/F) boceprewiru w stanie nasycenia wynosi około 772 l. Po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Victrelis 800 mg wiąże się on z białkami osocza u ludzi w około 75%. Boceprewir jest podawany w postaci mniej więcej równej mieszaniny dwóch diastereomerów, które w osoczu szybko przekształcają się jeden w drugi. W stanie stacjonarnym stosunek ekspozycji ustrojowej na dwa diastereomery wynosi około 2:1, przy czym przeważający diastereomer jest farmakologicznie aktywny.

Metabolizm

Badania *in vitro* wskazują, że boceprewir jest metabolizowany głównie poprzez szlak, w którym pośredniczy aldoketoreduktaza (AKR), do zredukowanych metabolitów ketonowych, nieaktywnych przeciwko HCV. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 800 mg ¹⁴C-boceprewiru, do najliczniejszych krążących metabolitów należała mieszanina diastereomerowa zredukowanych metabolitów ketonowych ze średnią ekspozycją około 4-krotnie większą niż ekspozycja boceprewiru. Boceprewir poddawany jest również, w mniejszym stopniu, metabolizmowi oksydacyjnemu, w którym pośredniczy CYP3A4/5.

Eliminacja

Boceprewir jest wydalany ze średnim okresem półtrwania osocznego ($t_{1/2}$) około 3,4 godziny. Średni klirens całkowity (CL/F) boceprewiru wynosi około 161 l/godz. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 800 mg ¹⁴C-boceprewiru, około 79% i 9% dawki było wydalane odpowiednio z kałem i moczem, zaś około 8% i 3% podanej radioaktywności było wydalane jako boceprewir z kałem i moczem. Dane wskazują, że boceprewir jest wydalany głównie przez wątrobę.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

W badaniu z udziałem pacjentów o różnym stopniu stabilnej, przewlekłej niewydolności wątroby (łagodnej, umiarkowanej oraz ciężkiej) nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic pod względem parametrów farmakokinetycznych i nie zaleca się dostosowania dawki.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Nie obserwowano żadnych klinicznie znamienych różnic pod względem parametrów farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami ze schyłkową niewydolnością nerek a pacjentami zdrowymi. Boceprewir nie jest eliminowany drogą dializy. Dostosowanie dawki nie jest konieczne w tej grupie pacjentów oraz u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, bez względu na stopień zaburzenia czynności.

Płeć

W badaniach fazy III nie obserwowano żadnych różnic pod względem farmakokinetycznym związanych z płcią u pacjentów dorosłych.

Rasa

Analiza farmakokinetyki populacyjnej produktu leczniczego Victrelis wykazała, że rasa nie ma wyraźnego wpływu na ekspozycję na lek.

Wiek

Analiza farmakokinetyki populacyjnej produktu leczniczego Victrelis wykazała, że wiek nie ma wyraźnego wpływu na ekspozycję na lek.

3.3.6. Wskazania

Victrelis jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (CHC), wywołanego zakażeniem wirusem genotypu 1, w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, u pacjentów dorosłych ze skompensowaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

3.3.7. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Victrelis powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Dawkowanie

Victrelis musi być podawany w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Victrelis należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny (PR).

Zalecana dawka produktu leczniczego Victrelis wynosi 800 mg, podawany jest doustnie trzy razy na dobę (TID) z jedzeniem (posiłkiem lub lekką przekąską).

Maksymalna dawka dobową produktu leczniczego Victrelis wynosi 2400 mg. W przypadku przyjmowania produktu leczniczego bez posiłku można spodziewać się zmniejszenia skuteczności końcowej w wyniku suboptymalnej ekspozycji ustrojowej.

Pacjenci bez marskości wątroby, wcześniej nieleczeni lub u których wcześniejsze leczenie zakończyło się niepowodzeniem

Podane poniżej zalecenia dotyczące dawkowania różnią się w niektórych podgrupach pacjentów od schematów dawkowania ocenianych w badaniach 3. fazy.

Tabela 15. Czas trwania leczenia na podstawie terapii zależnej od odpowiedzi (RGT, z ang. Response-Guided Therapy) u pacjentów bez marskości wątroby, wcześniej nieleczonych lub u których wcześniejsze leczenie interferonem i rybawiryną zakończyło się niepowodzeniem.

Grupa chorych	Ocena (wyniki oznaczania HCV RNA†)		Działanie
	w 8. tygodniu leczenia	w 24. tygodniu leczenia	
Pacjenci wcześniej nieleczeni	Niewykrywalne	Niewykrywalne	Czas trwania leczenia = 28 tygodni 1. Podawanie peginterferonu alfa i rybawiryny przez 4 tygodnie, a następnie 2. Kontynuacja leczenia wszystkimi trzema produktami leczniczymi (peginterferon alfa i rybawiryna [PR] + Victrelis) i zakończenie w 28. tygodniu leczenia (28 TL).
	Wykrywalne	Niewykrywalne	Czas trwania leczenia = 48 tygodni 1. Podawanie peginterferonu alfa i rybawiryny przez 4 tygodnie, a następnie 2. Kontynuacja leczenia wszystkimi trzema produktami leczniczymi (PR + Victrelis) i zakończenie w 36 TL, a następnie

Grupa chorych	Ocena (wyniki oznaczania HCV RNA [†])		Działanie
	w 8. tygodniu leczenia	w 24. tygodniu leczenia	
Pacjenci, u których wcześniejsze leczenie nie powiodło się	Niewykrywalne	Niewykrywalne	3. Podawanie peginterferonu alfa i rybawiryny i zakończenie w 48 TL. Czas trwania leczenia = 48 tygodni
	Wykrywalne	Niewykrywalne	1. Podawanie peginterferonu alfa i rybawiryny przez 4 tygodnie, a następnie 2. Kontynuacja leczenia wszystkimi trzema produktami leczniczymi (PR +Victrelis) i zakończenie w 36 TL, a następnie 3. Podawanie peginterferonu alfa i rybawiryny i zakończenie w 48 TL.

[†] W badaniach klinicznych stężenie HCV RNA w osoczu oznaczano za pomocą analizy Roche COBAS TaqMan 2,0 z granicą wykrywalności wynoszącą 9,3 j.m./ml i limitem kwantyfikacji rzędu 25 j.m./ml;

[‡] Powyższy schemat leczenia oceniano jedynie u wcześniej leczonych pacjentów, wykazujących późną odpowiedź na leczenie.

Zasady przerywania leczenia

Jeśli w 8. tygodniu leczenia u pacjenta stwierdza się wynik pomiaru kwasu rybonukleinowego wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV RNA) wynoszący co najmniej 1000 j.m./ml, należy w 8. tygodniu leczenia przerwać stosowanie trzylekowego schematu leczenia.

Jeśli w 12. tygodniu leczenia u pacjenta stwierdza się wynik pomiaru HCV RNA wynoszący co najmniej 100 j.m./ml, należy w 12. tygodniu przerwać stosowanie trójlekowego schematu leczenia.

Jeśli w 24. tygodniu leczenia u pacjenta potwierdzono wykrywalny pomiar HCV RNA należy w 24. tygodniu przerwać stosowanie trzylekowego schematu leczenia.

Wszyscy pacjenci z marskością wątroby i pacjenci niereagujący na leczenie (*null responders*)

Zalecany czas trwania leczenia wynosi 48 tygodni: 4 tygodnie terapii dwulekowej w schemacie peginterferon alfa+ rybawiryna, a następnie 44 tygodnie terapii trójlekowej w schemacie peginterferon alfa + rybawiryna + Victrelis.

Czas trwania terapii trójlekowej wdrażanej po pierwszych 4 tygodniach terapii dwulekowej nie powinien być krótszy niż 32 tygodnie. Ze względu na narastające ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas leczenia produktem leczniczym Victrelis (zwłaszcza niedokrwistości), jeżeli pacjent źle toleruje leczenie, należy rozważyć możliwość zastąpienia schematu leczenia trójlekowego w 12 ostatnich tygodniach cyklu leczenia na schemat dwulekowy.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia przez pacjenta dawki produktu leczniczego, jeśli do następnej dawki pozostało mniej niż 2 godziny, należy opuścić pominiętą dawkę.

W przypadku pominięcia przez pacjenta dawki produktu leczniczego, jeśli do następnej dawki pozostało 2 godziny lub więcej, należy przyjąć pominiętą dawkę z posiłkiem, a następnie przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

Zmniejszanie dawki

Zmniejszanie dawki produktu leczniczego Victrelis nie jest zalecane.

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji niepożądaney, potencjalnie związanej z przyjmowaniem peginterferonu alfa i (lub) rybawiryny, należy zmniejszyć dawkę peginterferonu alfa i (lub) rybawiryny. Dodatkowe informacje o sposobie zmniejszania dawki i (lub) przerywaniu leczenia peginterferonem alfa i (lub) rybawiryną znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i (lub) rybawiryny. Produktu leczniczego Victrelis nie wolno podawać bez peginterferonu alfa oraz rybawiryny.

Szczególne populacje pacjentówZaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki produktu leczniczego Victrelis nie jest konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, bez względu na stopień niewydolności.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki produktu leczniczego Victrelis nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Victrelis u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Victrelis u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne produktu leczniczego Victrelis nie objęły wystarczająco dużej liczby osób w wieku 65 lat i powyżej, w celu określenia, czy reakcje na produkt leczniczy różnią się od reakcji u młodszych pacjentów. Dotychczasowe doświadczenie kliniczne nie wskazuje na różnice pod względem odpowiedzi pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku a pacjentami młodszyimi.

Sposób podawania

Aby wyjąć twardą kapsułkę z blistra, należy oderwać folię ochronną. Produkt leczniczy Victrelis należy przyjmować doustnie z jedzeniem (posiłkiem lub lekką przekąską).

3.3.8. Przeciwwskazania

Victrelis w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego;
- u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby;
- w przypadku jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi, których metabolizm w wysokim stopniu zależy od CYP3A4/5 oraz których podwyższone stężenia osoczowe są związane z ciężkimi lub zagrażającymi życiu zdarzeniami, np. doustnie podawany midazolam i triazolam, beprydyl, pimozyd, lumefantryna, halofantryna, inhibitory kinazy tyrozynowej oraz pochodne sporyszu (dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina);
- w przypadku ciąży.

Dodatkowe informacje znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego peginterferonu alfa oraz rybawiryny.

3.3.9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedokrwistość

W związku z leczeniem peginterferonem alfa i rybawiryną opisywano przypadki wystąpienia niedokrwistości w okresie do 4. tygodnia leczenia. Dodanie produktu leczniczego Victrelis do peginterferonu alfa oraz rybawiryny wiąże się z dodatkowym zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o około 1 g/dl w okresie do 8. tygodnia leczenia w porównaniu z optymalnym leczeniem podstawowym. W badaniach klinicznych, w których leczenie skojarzone produktem leczniczym Victrelis, peginterferonem alfa-2b i rybawiryną porównywano z terapią peginterferonem alfa-2b stosowanym w skojarzeniu

z rybawiryną, mediana czasu upływającego od momentu rozpoczęcia leczenia do chwili, w której stężenie hemoglobiny obniżyło się do poziomu poniżej 10 g/dl, była zbliżona (odpowiednio 71 dni [zakres 15-337 dni] i 71 dni [zakres 8-337 dni]). Przed rozpoczęciem leczenia oraz w 2., 4., 8. i 12. tygodniu leczenia należy wykonać badanie morfologii krwi (z różnicowaniem krwinek białych) i ściśle monitorować parametry krwi w innych punktach czasowych w razie potrzeby klinicznej. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny wynosi < 10 g/dl (lub $< 6,2$ mmol/l), leczenie niedokrwistości może być uzasadnione.

Zmniejszenie dawki rybawiryny jest postępowaniem z wyboru w leczeniu niedokrwistości polekowej. Informacje dotyczące zmniejszania dawki i (lub) przerwania leczenia lub odstawienia rybawiryny, znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny. Jeśli konieczne jest definitywne odstawienie rybawiryny, należy również przerwać stosowanie peginterferonu alfa i produktu leczniczego Victrelis.

W badaniu klinicznym porównującym leczenie niedokrwistości polekowej polegającym na: zmniejszeniu dawki rybawiryny i podaniu leków pobudzających erytropoezę, zastosowanie leków pobudzających erytropoezę wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowozatorowych.

Neutropenia

Włączenie produktu leczniczego Victrelis do leczenia w schemacie: peginterferon alfa-2b i rybawiryna, wiązało się ze wzrostem częstości występowania neutropenii oraz neutropenii stopnia 3.-4. W porównaniu z leczeniem w schemacie: peginterferon alfa-2b i rybawiryna.

Częstość występowania ciężkich, a nawet zagrażających życiu zakażeń jest większa u pacjentów z grup przyjmujących produkt leczniczy Victrelis niż u osób z grupy kontrolnej. Przed rozpoczęciem leczenia oraz w 2., 4., 8. i 12. tygodniu leczenia należy wykonać badanie morfologii krwi (z różnicowaniem krwinek białych) i ściśle monitorować parametry krwi w innych punktach czasowych w razie potrzeby klinicznej. W przypadku zmniejszenia się liczby granulocytów obojętnochłonnych może być konieczne zmniejszenie dawki peginterferonu alfa lub zaprzestanie jego stosowania. Jeśli konieczne jest definitywne odstawienie peginterferonu alfa, należy również przerwać stosowanie rybawiryny i produktu leczniczego Victrelis. Zaleca się szybką ocenę i leczenie zakażeń.

Leczenie skojarzone z zastosowaniem peginterferonu alfa-2a w porównaniu z peginterferonem alfa-2b

W porównaniu z leczeniem skojarzonym w schemacie: Victrelis, peginterferon alfa-2b i rybawiryna, leczenie skojarzone produktem leczniczym Victrelis z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną wiązało się z większą częstością neutropenii (w tym neutropenii stopnia 4.) i zwiększoną podatnością na infekcje.

Informacje znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego peginterferonu alfa.

Pancytopenia

U pacjentów przyjmujących Victrelis w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną zgłaszano przypadki pancytopenii. Morfologię krwi (z rozmazem białych krwinek) należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia oraz w 2., 4., 8. i 12. tygodniu leczenia. Morfologię należy też ściśle monitorować w innych punktach czasowych, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Nadwrażliwość

Podczas stosowania produktu leczniczego Victrelis w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną obserwowano ostre reakcje nadwrażliwości o ciężkim przebiegu (np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy). W przypadku wystąpienia takiej reakcji należy przerwać leczenie skojarzone i niezwłocznie rozpocząć odpowiednią terapię.

Pacjenci z zaawansowaną chorobą wątroby

Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Victrelis w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.

Informacje dotyczące przeciwwskazań do leczenia pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego peginterferonu alfa.

Hipoalbuminemia i niska liczba płytek krwi, a także ciężkie infekcje są czynnikami prognostycznymi ciężkich powikłań choroby wątroby.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Victrelis w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną u pacjentów z początkową liczbą płytek krwi poniżej $100\ 000/\text{mm}^3$ i (lub) poziomem albuminy w surowicy poniżej 35 g/l i (lub) oznakami koagulopatii (ang. International Normalized Ratio - INR > 1,7). W przypadku rozpoczęcia leczenia konieczne jest prowadzenie ścisłej obserwacji pacjenta w celu wykrycia objawów infekcji i pogorszenia czynności wątroby.

Leki zawierające drospirenon

Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących leki zawierające drospirenon z chorobami predysponującymi do hiperkaliemii lub u pacjentów przyjmujących leki moczopędne oszczędzające potas. Należy rozważyć stosowanie alternatywnych produktów antykoncepcyjnych.

Monoterapia inhibitorami proteazy HCV

Na podstawie wyników badań klinicznych, produktu leczniczego Victrelis nie wolno używać w monoterapii ze względu na wysokie prawdopodobieństwo występowania zwiększonej oporności w przypadku braku leczenia skojarzonego przeciwko HCV.

Nie wiadomo, jaki wpływ będzie miało leczenie produktem leczniczym Victrelis na działanie podawanych w późniejszym okresie inhibitorów proteazy HCV, w tym na ponowne leczenie produktem leczniczym Victrelis.

Badania laboratoryjne

W Charakterystyce Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny znajdują się zalecenia dotyczące badań laboratoryjnych wykonywanych w trakcie i po zakończeniu terapii, w tym testów hematologicznych, biochemicznych (również badań czynności wątroby) i testów ciążowych.

Poziom HCV-RNA należy monitorować w 8., 12. i 24. tygodniu leczenia i w innych punktach czasowych w razie wskazania klinicznego.

Przed rozpoczęciem leczenia oraz w 2., 4., 8. i 12. tygodniu leczenia należy wykonać badanie morfologii krwi (z różnicowaniem krwinek białych) i ściśle monitorować parametry krwi w innych punktach czasowych w razie potrzeby klinicznej.

Stosowanie u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HIV

Działanie produktu leczniczego Victrelis stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną oceniano ogółem u 98 pacjentów (64 w ramieniu z produktem leczniczym Victrelis) z jednocze-

snym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) i wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) genotyp 1, leczonych wcześniej z powodu przewlekłego zakażenia HCV.

Stosowanie u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HBV

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Victrelis stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotypu 1 u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusowym zapaleniem wątroby typu B (HBV) oraz HCV.

Stosowanie u pacjentów po przeszczepie narządowym

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Victrelis stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotypu 1 u biorców przeszczepu wątroby lub innych narządów.

Stosowanie u pacjentów zakażonych HCV o genotypie innym niż 1

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Victrelis stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C należącym do genotypu innego niż genotyp 1.

Stosowanie u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie inhibitorem proteazy HCV zakończyło się niepowodzeniem

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Victrelis stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C należącym do genotypu innego niż genotyp 1 u pacjentów, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia produktem leczniczym Victrelis lub innymi inhibitorami proteazy HCV.

Silne induktory CYP3A4

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Victrelis z silnymi induktorami CYP3A4 (ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina).

Antagoniści adrenoreceptora alfa-1

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Victrelis z alfuzosyną i sylodosyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Victrelis z doksa-zosyną lub tamsulozyną.

Stosowanie u pacjentów z rzadko występującymi chorobami wrodzonymi

Victrelis zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Działanie proarytmiczne

Na podstawie dostępnych danych należy zalecać ostrożność w stosowaniu produktu leczniczego u pacjentów obciążonych ryzykiem wydłużenia odstępu QT (wrodzony długi odstęp QT, hipokalemia).

3.3.10. Wpływ na płodność, ciążę i laktację**Ciąża**

Victrelis w skojarzeniu z rybawiryną i peginterferonem alfa jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży.

Nie obserwowano wpływu na rozwój płodów u szczurów i królików. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Victrelis u kobiet w ciąży.

Ze względu na leczenie skojarzone peginterferonem alfa i rybawiryną należy przedsięwziąć szczególne środki ostrożności, aby uniknąć zajścia w ciążę pacjentki lub partnerki pacjenta. Dlatego pacjentki mogące zajść w ciążę muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci lub ich partnerki muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu.

Dodatkowe informacje znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny oraz peginterferonu alfa.

Karmienie piersią

Boceprewir i (lub) jego metabolity przenikają do mleka u samic szczurów. Nie wiadomo, czy boceprewir przenika do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt.

Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu/wstrzymaniu leczenia produktem leczniczym Victrelis, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Victrelis na płodność u ludzi. Obserwowano wpływ na płodność i komórki Sertoliego u szczurów, ale nie u myszy i małp. Na podstawie danych klinicznych (analiza nasienia oraz stężeń inhibiny B – [glikoproteina wytwarzana w komórkach Sertoliego – wykorzystywana jako zastępczy marker funkcji jąder]) nie stwierdzono dowodów wskazujących na zmianę funkcji jąder. Dostępne dane farmakodynamiczne/toksykologiczne u zwierząt wskazują na wpływ boceprewiru i (lub) jego metabolitów na płodność, który u samic był odwracalny.

3.3.11. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Victrelis jest silnym inhibitorem CYP3A4/5. W przypadku jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Victrelis, leków metabolizowanych głównie przy udziale CYP3A4/5, może występować ich zwiększona ekspozycja, co może zwiększyć lub wydłużyć ich działanie terapeutyczne lub działania niepożądane. Victrelis nie hamuje ani nie indukuje aktywności innych enzymów układu CYP450.

Wykazano, że w warunkach *in vitro* boceprewir jest substratem glikoproteiny P (P-gp) oraz białka oporności raka piersi (BCRP). Inhibitory tych transporterów mogą spowodować podwyższenie stężenia boceprewiru; nie są znane konsekwencje kliniczne tych interakcji. W badaniu klinicznym oceniającym interakcje z digoksyną wykazano, że *in vivo* boceprewir jest słabym inhibitorem P-gp i powoduje wzrost o 19% poziomu ekspozycji ustrojowej na digoksynę. Należy zatem spodziewać się podwyższenia stężeń osoczowych takich substratów transportera pompy lekowej P-gp, jak digoksyna czy dabi-gatran.

Victrelis jest częściowo metabolizowany przy udziale CYP3A4/5. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Victrelis z lekami indukującymi lub hamującymi CYP3A4/5 może zwiększać lub zmniejszać ekspozycję na Victrelis.

Victrelis, w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, jest przeciwwskazany w przypadku jednoczesnego podawania z lekami, których klirens w dużym stopniu zależy od CYP3A4/5 oraz w przypadku których podwyższone stężenia w osoczu są związane z ciężkimi i (lub) zagrażającymi życiu zdarzeniami, np. doustnie podawany midazolam i triazolam, bepridil, pimozyd, lumefantryna, halofantryna, inhibitory kinazy tyrozynowej, symwastatyna, lowastatyna, kwetiapina, alfuzosyna, sylodosyna oraz pochodne sporyszu (dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina).

Boceprewir jest metabolizowany przede wszystkim przez aldoketoreduktazę (AKR). W badaniach interakcji leków z udziałem inhibitorów AKR (diflunisal, ibuprofen) nie stwierdzono klinicznie istotnego wzrostu ekspozycji na boceprewir. Produkt leczniczy Victrelis można stosować jednocześnie z inhibitorami AKR.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Victrelis oraz ryfampicyny lub leków przeciwdrgawkowych (takich jak fenytoina, fenobarbital lub karbamazepina) może istotnie obniżyć ekspozycję osocza na Victrelis. Nie ma danych dotyczących tych interakcji, w związku z czym nie zaleca się stosowania boceprewiru z tymi lekami.

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania leków wydłużających odstępowanie QT, takich jak amiodaron, chinidyna, metadon, pentamidyna i niektórych leków neuroleptycznych.

W tabeli poniżej podano zalecenia dotyczące dawkowania opracowane na podstawie oceny interakcji innych leków z produktem leczniczym Victrelis. Zalecenia te opracowano na podstawie badań interakcji z innymi lekami (oznaczone symbolem*) lub prognoz wynikających ze spodziewanej siły interakcji i możliwości wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lub utraty skuteczności.

Tabela 16. Dane o interakcjach farmakokinetycznych boceprewiru.

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcje* (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)	Zalecenia dotyczące skojarzonego podawania
Leki przeciwbólowe (narkotyczne leki przeciwbólowe stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów)		
Buprenorfina/Nalokson* (buprenorfina/nalokson w dawce 8/2–24/6 mg na dobę + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	buprenorfina AUC ↑ 19% buprenorfina C _{max} ↑ 18% buprenorfina C _{min} ↑ 31% nalokson AUC ↑ 33% nalokson C _{max} ↑ 9% (hamowanie aktywności CYP3A)	Nie zaleca się dostosowywania dawki buprenorfiny/naloksonu ani produktu leczniczego Victrelis. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia występowania objawów zatrucia opiatami związanego ze stosowaniem buprenorfiny.
Metadon* (metadon w dawce 20–150 mg na dobę + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	R-metadon AUC ↓ 15% R-metadon C _{max} ↓ 10% R-metadon C _{min} ↓ 19%	W przypadku rozpoczęcia lub zaprzestania przyjmowania produktu leczniczego Victrelis u poszczególnych pacjentów może być konieczna dodat-

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcje* (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)	Zalecenia dotyczące skojarzonego podawania
	S-metadon AUC ↓ 22% S-metadon C _{max} ↓ 17% S-metadon C _{min} ↓ 26%	kowa zmiana dawki stosowanego metadonu, żeby zagwarantować jego działanie kliniczne.
Leki przeciwyrtmiczne		
Digoksyna* (digoksyna w pojedynczej dawce wynoszącej 0,25 mg + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	digoksyna AUC ↑ 19% digoksyna C _{max} ↑ 18% (wpływ na transport P-gp w jelicie)	Nie zaleca się dostosowywania dawki digoksyny ani produktu leczniczego Victrelis. Pacjentów przyjmujących digoksynę należy odpowiednio monitorować.
Leki przeciwdepresyjne		
Escytalopram* (escytalopram w pojedynczej dawce wynoszącej 10 mg + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↓ 9% boceprewir C _{max} ↑ 2% escytalopram AUC ↓ 21% escytalopram C _{max} ↓ 19%	Stopień ekspozycji ustrojowej na escytalopram był nieznacznie zmniejszony w przypadku jego stosowania jednocześnie z produktem leczniczym Victrelis. Nie przewiduje się konieczności dostosowania dawki escytalopramu, ale może zajść potrzeba modyfikacji dawki w zależności od efektu klinicznego.
Leki przeciwzakaźne		
Przeciwgrzybicze		
Ketokonazol* (ketokonazol w dawce 400 mg dwa razy na dobę + Victrelis w pojedynczej dawce wynoszącej 400 mg) Itrakonazol, posakonazol, worykonazol	boceprewir AUC ↑ 131% boceprewir C _{max} ↑ 41% boceprewir C _{min} N/A (hamowanie aktywności CYP3A i (lub) zahamowanie aktywności P-gp) Nie badano	Należy zachować ostrożność w przypadku podawania boceprewiru jednocześnie z ketokonazolem lub azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi (ittrakonazolem, posakonazolem, worykonazolem).
Przeciwretrowirusowe (nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy HIV [NRTI])		
Tenofowir* (tenofowir w dawce 300 mg na dobę + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↑ 8%** boceprewir C _{max} ↑ 5% boceprewir C _{min} ↑ 8% tenofowir AUC ↑ 5% tenofowir C _{max} ↑ 32%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Victrelis lub tenofowiru.
Przeciwretrowirusowe (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy HIV [NNRTI])		
Efawirenz* (efawirenz w dawce 600 mg na dobę + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↓ 19%** boceprewir C _{max} ↓ 8% boceprewir C _{min} ↓ 44% efawirenz AUC ↑ 20% efawirenz C _{max} ↑ 11% (indukowanie aktywności CYP3A – wpływ na boceprewir)	Minimalne stężenia produktu leczniczego Victrelis w przedziale dawkowania były obniżone w przypadku jednoczesnego podawania z efawirenzem. Kliniczne skutki tego obniżenia minimalnych stężeń produktu leczniczego Victrelis nie zostały bezpośrednio ocenione.
Etrawiryra* (etrawiryra 200 mg co 12 godzin + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↑ 10% boceprewir C _{max} ↑ 10% boceprewir C _{min} ↓ 12% etrawiryra AUC ↓ 23%	Nie przeprowadzono bezpośredniej oceny znaczenia klinicznego zmniejszenia wartości parametrów farmakokinetycznych etrawiryry ani C _{min} boceprewiru w czasie leczenia skoja-

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcje* (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)	Zalecenia dotyczące skojarzonego podawania
	<p>etrawiryna C_{max} ↓ 24%</p> <p>etrawiryna C_{min} ↓ 29%</p>	<p>zonego lekami przeciwretrowirusowymi anty-HIV, które wpływają również na farmakokinetykę etrawiryny i (lub) boceprewiru. Zaleca się bardziej intensywne monitorowanie klinicznych oraz laboratoryjnych parametrów supresji HIV i HCV.</p>
<p>Rylpiwiryna*</p> <p>(rylpiwiryna w dawce 25 mg co 24 godziny + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)</p>	<p>boceprewir AUC ↓ 6%**</p> <p>boceprewir C_{max} ↓ 2%</p> <p>boceprewir C_{8h} ↑ 4%</p> <p>rylpiwiryna AUC ↑ 39%</p> <p>rylpiwiryna C_{max} ↑ 15%</p> <p>rylpiwiryna C_{min} ↑ 51%</p> <p>(hamowanie aktywności CYP3A – skutkuje interakcją z rylpiwiryną)</p>	<p>Nie zaleca się dostosowywania dawki produktu leczniczego Victrelis ani rylpiwiryny.</p>
Przeciwwirusowe (inhibitor proteazy HIV)		
<p>Atazanawir/Rytonawir*</p> <p>(atazanawir w dawce 300 mg / rytonawir w dawce 100 mg na dobę + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)</p>	<p>boceprewir AUC ↓ 5%</p> <p>boceprewir C_{max} ↓ 7%</p> <p>boceprewir C_{min} ↓ 18%</p> <p>atazanawir AUC ↓ 35%</p> <p>atazanawir C_{max} ↓ 25%</p> <p>atazanawir C_{min} ↓ 49%</p> <p>rytonawir AUC ↓ 36%</p> <p>rytonawir C_{max} ↓ 27%</p> <p>rytonawir C_{min} ↓ 45%</p>	<p>Jednoczesne stosowanie atazanawiru/rytonawiru z boceprewirem doprowadziło do mniejszej ekspozycji na atazanawir, co może się wiązać z mniejszą skutecznością i utratą kontroli nad zakażeniem wirusem HIV. Takie postępowanie można wziąć pod uwagę w indywidualnych przypadkach, jeśli zostanie uznane za konieczne, u pacjentów z supresją wirerii HIV i ze szczepem HIV bez podejrzewanej oporności na dany schemat leczenia zakażenia wirusem HIV. Konieczne jest dokładne monitorowanie parametrów klinicznych i laboratoryjnych.</p>
<p>Darunawir/Rytonawir*</p> <p>(darunawir w dawce 600 mg / rytonawir w dawce 100 mg dwa razy na dobę + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)</p>	<p>boceprewir AUC ↓ 32%</p> <p>boceprewir C_{max} ↓ 25%</p> <p>boceprewir C_{min} ↓ 35%</p> <p>darunawir AUC ↓ 44%</p> <p>darunawir C_{max} ↓ 36%</p> <p>darunawir C_{min} ↓ 59%</p> <p>rytonawir AUC ↓ 27%</p> <p>rytonawir C_{max} ↓ 13%</p> <p>rytonawir C_{min} ↓ 45%</p>	<p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania darunawiru/rytonawiru i produktu leczniczego Victrelis.</p>
<p>Lopynawir/Rytonawir*</p> <p>(lopynawir w dawce 400 mg / rytonawir w dawce 100 mg dwa razy na dobę + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)</p>	<p>boceprewir AUC ↓ 45%</p> <p>boceprewir C_{max} ↓ 50%</p> <p>boceprewir C_{min} ↓ 57%</p> <p>lopynawir AUC ↓ 34%</p> <p>lopynawir C_{max} ↓ 30%</p> <p>lopynawir C_{min} ↓ 43%</p> <p>rytonawir AUC ↓ 22%</p> <p>rytonawir C_{max} ↓ 12%</p> <p>rytonawir C_{min} ↓ 42%</p>	<p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania lopynawiru/rytonawiru i produktu leczniczego Victrelis.</p>

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcje* (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)	Zalecenia dotyczące skojarzonego podawania
Rytonawir* (rytonawir w dawce 100 mg na dobę + Victrelis w dawce 400 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↓ 19% boceprewir C _{max} ↓ 27% boceprewir C _{min} ↑ 4% (hamowanie aktywności CYP3A)	W przypadku podawania boceprewiru tylko z rytonawirem, stężenie boceprewiru ulega zmniejszeniu.
Przeciwwretrowirusowe (inhibitor integrazy)		
Raltegrawir* (raltegrawir w pojedynczej dawce wynoszącej 400 mg + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę) (raltegrawir w dawce wynoszącej 400 mg co 12 godzin + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	raltegrawir AUC ↑ 4%*** raltegrawir C _{max} ↑ 11% raltegrawir C _{12h} ↓ 25% boceprewir AUC ↓ 2% boceprewir C _{max} ↓ 4% boceprewir C _{8h} ↓ 26%	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu leczniczego Victrelis ani raltegrawiru. Ponieważ nie określono znaczenia klinicznego obniżenia stężenia boceprewiru po 8 godzinach (C _{8h}), zaleca się wzmożenie kontroli klinicznych i laboratoryjnych parametrów supresji wirerii HCV.
Leki przeciwpsychotyczne		
Kwetiapina	Nie badano (hamowanie aktywności CYP3A – wpływ na działanie kwetiapiny)	Podawanie produktu leczniczego Victrelis jednocześnie z kwetiapiną może spowodować zwiększenie stężenia kwetiapiny w osoczu, prowadząc do wystąpienia związanych z kwetiapiną objawów toksyczności, w tym śpiączki. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Victrelis z kwetiapiną jest przeciwwskazane.
Antagoniści (blokery) kanału wapniowego		
Leki należące do grupy antagonistów kanału wapniowego, takie jak amlodypina, diltiazem, felodypina, nikardypina, nifedypina, nizoldypina, werapamil	Nie badano (hamowanie aktywności CYP3A)	Stężenie antagonistów kanału wapniowego w osoczu może zwiększyć się w przypadku, gdy leki te podawane są jednocześnie z produktem leczniczym Victrelis. Uzasadnione jest zachowanie ostrożności i zaleca się kliniczne monitorowanie pacjentów.
Kortykosteroidy		
Prednizon* (prednizon w pojedynczej dawce wynoszącej 40 mg + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	prednizon AUC ↑ 22% prednizon C _{max} ↓ 1% prednizon AUC ↑ 37% prednizon C _{max} ↑ 16%	W przypadku stosowania jednocześnie z produktem leczniczym Victrelis nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Pacjentów przyjmujących prednizon i Victrelis należy odpowiednio monitorować.
Inhibitory reduktazy HMG CoA		
Atorwastatyna* (atorwastatyna w pojedynczej dawce wynoszącej 40 mg + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↓ 5% boceprewir C _{max} ↑ 4% atorwastatyna AUC ↑ 130% atorwastatyna C _{max} ↑ 166% (hamowanie aktywności CYP3A i OATP1)	Zwiększenie ekspozycji ustrojowej na atorwastatynę w przypadku podawania jednocześnie z produktem leczniczym Victrelis. Gdy konieczne jest skojarzenie tych produktów należy rozważyć podanie atorwastatyny w możliwie najniższej dawce początkowej i zwiększanie dawki do momentu uzyskania pożądanego efektu klinicznego z jednoczesną kontrolą bezpieczeństwa leczenia, ale nie należy

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcje* (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)	Zalecenia dotyczące skojarzonego podawania
<p>Prawastatyna* (prawastatyna w pojedynczej dawce wynoszącej 40 mg + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)</p>	<p>boceprewir AUC ↓6% boceprewir C_{max} ↓ 7% prawastatyna AUC ↑ 63% prawastatyna C_{max} ↑ 49% (hamowanie aktywności OATPB1)</p>	<p>przekraczać dobowej dawki wynoszącej 20 mg. U pacjentów przyjmujących aktualnie atorwastatynę nie należy przekraczać dobowej dawki atorwastatyny wynoszącej 20 mg w przypadku jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Victrelis.</p> <p>Zwiększenie ekspozycji ustrojowej na prawastatynę w przypadku jej podawania jednocześnie z produktem leczniczym Victrelis. Leczenie prawastatyną w zalecanej dawce można rozpocząć w przypadku skojarzenia z produktem leczniczym Victrelis. Ścisłe monitorowanie stanu klinicznego jest uzasadnione.</p>
Leki immunosupresyjne		
<p>Cyklosporyna* (cyklosporyna w pojedynczej dawce wynoszącej 100 mg + Victrelis w pojedynczej dawce wynoszącej 800 mg) (cyklosporyna w pojedynczej dawce wynoszącej 100 mg + Victrelis w dawkach wielokrotnych wynoszących 800 mg trzy razy na dobę)</p>	<p>boceprewir AUC ↑ 16% boceprewir C_{max} ↑ 8% cyklosporyna AUC ↑ 168% cyklosporyna C_{max} ↑ 101% (hamowanie aktywności CYP3A – wpływ na cyklosporynę)</p>	<p>Należy przewidzieć możliwość dostosowania dawki cyklosporyny w przypadku podawania jej jednocześnie z produktem leczniczym Victrelis i ściśle monitorować stężenie cyklosporyny we krwi oraz często przeprowadzać ocenę czynności nerek i ocenę pod kątem występowania działań niepożądanych związanych z cyklosporyną.</p>
<p>Takrolimus* (takrolimus w pojedynczej dawce wynoszącej 0,5 mg + Victrelis w pojedynczej dawce wynoszącej 800 mg) (takrolimus w pojedynczej dawce wynoszącej 0,5 mg + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)</p>	<p>boceprewir AUC ↔ boceprewir C_{max} ↓3% takrolimus AUC ↑ 1610% takrolimus C_{max} ↑ 890% (hamowanie aktywności CYP3A – wpływ na takrolimus)</p>	<p>W przypadku podawania produktu leczniczego Victrelis jednocześnie z takrolimusem konieczne jest istotne zmniejszenie dawki i wydłużenie odstępu między kolejnymi dawkami takrolimusu oraz ściśle monitorowanie stężenia takrolimusu we krwi i częste oceny czynności nerek oraz ocena pod kątem występowania działań niepożądanych związanych z takrolimusem.</p>
<p>Syrolimus* (syrolimus w pojedynczej dawce wynoszącej 2 mg + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)</p>	<p>boceprewir AUC ↓5% boceprewir C_{max} ↓ 6% syrolimus AUC_{0-∞} ↑ 712% syrolimus C_{max} ↑ 384% (hamowanie aktywności CYP3A – skutkuje interakcją z syrolimusem)</p>	<p>W przypadku podawania produktu leczniczego Victrelis jednocześnie z syrolimusem konieczne jest istotne zmniejszenie dawki i wydłużenie okresu między kolejnymi dawkami syrolimusu. Należy przy tym ściśle monitorować stężenie syrolimusu we krwi, a także często przeprowadzać ocenę występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem syrolimusu oraz ocenę czynności nerek.</p>
Doustne leki przeciwkrzepliwe		
<p>Dabigatran</p>	<p>Interakcji nie badano. (wpływ na transport P-gp w jelicie)</p>	<p>Nie zaleca się dostosowywania dawki dabigatranu. Pacjentów przyjmujących dabigatran należy odpowiednio monitorować.</p>
Doustne środki antykoncepcyjne		

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcje* (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)	Zalecenia dotyczące skojarzonego podawania
<p>Drospirenon/Etynyloestradiol*: (drospirenon w dawce 3 mg na dobę + etynyloestradiol w dawce 0,02 mg na dobę + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)</p>	<p>drospirenon AUC ↑ 99% drospirenon C_{max} ↑ 57% etynyloestradiol AUC ↓ 24% etynyloestradiol C_{max} ↔ (drospirenon – hamowanie CYP3A)</p>	<p>Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami predysponującymi do hiperkaliemii lub u pacjentów przyjmujących leki moczopędne oszczędzające potas. Należy rozważyć stosowanie alternatywnych produktów antykoncepcyjnych u tych pacjentów.</p>
<p>Noretyndron†/Etynyloestradiol: (noretyndron w dawce 1 mg na dobę + etynyloestradiol w dawce 0,035 mg na dobę + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)</p>	<p>noretyndron AUC ↓ 4% noretyndron C_{max} ↓ 17% etynyloestradiol AUC ↓ 26% etynyloestradiol C_{max} ↓ 21%</p>	<p>Prawdopodobieństwo, że Victrelis podawany jednocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi etynyloestradiol i noretyndron w dawce wynoszącej co najmniej 1 mg zmieni skuteczność działania antykoncepcyjnego jest niewielkie. Stężenie progesteronu, hormonu luteinizującego (LH) i hormonu folikulotropowego (FSH) w surowicy krwi wskazywało na zahamowanie owulacji w przypadku stosowania skojarzenia noretyndronu w dawce 1 mg i etynyloestradiolu w dawce 0,035 mg jednocześnie z produktem leczniczym Victrelis.</p> <p>Nie ustalono, jaka jest skuteczność hamowania owulacji przez doustne środki antykoncepcyjne zawierające noretyndron/etynyloestradiol w niższych dawkach oraz inne rodzaje antykoncepcji hormonalnej w przypadku jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Victrelis.</p> <p>Należy kontrolować stan kliniczny pacjentek przyjmujących estrogeny w ramach hormonalnej terapii zastępczej pod kątem występowania objawów niedoboru estrogenów.</p>
Inhibitory pompy protonowej		
<p>Omeprazol*: (omeprazol w dawce 40 mg na dobę + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)</p>	<p>boceprewir AUC ↓ 8%** boceprewir C_{max} ↓ 6% boceprewir C_{min} ↑ 17% omeprazol AUC ↑ 6%** omeprazol C_{max} ↑ 3% omeprazol C_{8h} ↑ 12%</p>	<p>Nie zaleca się dostosowywania dawki omeprazolu ani produktu leczniczego Victrelis.</p>
Leki uspokajające		
<p>Midazolam* (podanie doustne) (4 mg pojedyncza dawka doustna + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)</p> <p>Triazolam (podanie doustne)</p>	<p>midazolam AUC ↑ 430% midazolam C_{max} ↑ 177% (hamowanie CYP3A) Interakcji nie badano (hamowanie CYP3A)</p>	<p>Skojarzone podawanie midazolamu i triazolamu w postaci doustnej z produktem leczniczym Victrelis jest przeciwwskazane.</p>
<p>Alprazolam, midazolam, triazolam (podanie dożylnie)</p>	<p>Interakcji nie badano (hamowanie CYP3A)</p>	<p>Należy prowadzić ścisłe monitorowanie kliniczne w kierunku depresji oddechowej i (lub) długotrwałego działania uspokajającego podczas skojarzo-</p>

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcje* (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)	Zalecenia dotyczące skojarzonego podawania
		nego podawania produktu leczniczego Victrelis z dożylnymi benzodiazepinami (alprazolam, midazolam, triazolam). Należy rozważyć dostosowanie dawki benzodiazepiny.

* Wielkość i kierunek zmian średniej wartości szacunkowego współczynnika każdego parametru farmakokinetycznego wskazują podane zmiany procentowe oraz strzałki (↑ = wzrost, ↓ = zmniejszenie, ↔ = brak zmian).

** 0-8 godzin;

*** 0-12 godzin;

† znany również jako noretysteron.

3.3.12. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Leczenie skojarzone produktem leczniczym Victrelis, peginterferonem alfa oraz rybawiryną może u niektórych pacjentów wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, że w związku z leczeniem opisywano zmęczenie, zawroty głowy, omdlenia, wahania ciśnienia krwi oraz niewyraźne widzenie.

3.3.13. Obecny sposób finansowania i reguły refundacji dotyczące komparatora

W chwili powstawania opracowania boceprewir dostępny jest bezpłatnie dla pacjentów w ramach programu leczenia przewlekłego WZW typu C, opisanego szczegółowo w załączniku B.2. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (MZ 22/08/2014).

3.4. Opis komparatora – Rebetol® (rybawiryna)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 10 czerwca 2014 roku (*ChPL Rebetol 2014*).

3.4.1. Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Wielka Brytania.

Numer pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/99/107/001, EU/1/99/107/005, EU/1/99/107/002, EU/1/99/107/003.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 07.05.1999/07.05.2009.

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

3.4.2. Grupa farmakoterapeutyczna

Leki działające bezpośrednio na wirusy, nukleozydy i nukleotydy (z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy).

3.4.3. Kod ATC

J05A B04.

3.4.4. Dostępne preparaty

Rebetol 200 mg kapsułki twarde (poniższy opis odnosi się do tego preparatu)

Rebetol 40 mg/ml roztwór doustny

3.4.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Rybawiryna (Rebetol) jest syntetycznym analogiem nukleozydowym, który w warunkach *in vitro* wykazuje aktywność przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Mechanizm działania produktu Rebetol stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b na wirusa HCV jest nieznan. Monoterapię doustnymi postaciami produktu Rebetol badano jako metodę leczenia przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C w kilku badaniach klinicznych. Wyniki tych badań wykazały, że Rebetol w monoterapii nie ma wpływu na eliminację wirusa zapalenia wątroby (HCV-

RNA) lub poprawę w badaniu histologicznym wątroby po 6 do 12 miesiącach leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Wchłanianie

Po jednorazowym, doustnym podaniu rybawiryna szybko wchłania się z przewodu pokarmowego (średni $t_{max} = 1,5$ h), z szybką fazą dystrybucji i przedłużoną fazą eliminacji (po podaniu jednej dawki okresy półtrwania wchłaniania, dystrybucji i eliminacji wynoszą odpowiednio 0,05; 3,73 i 79 godzin). Wchłanianie leku jest znaczne. Około 10% dawki znakowanej radioaktywnie wydalane jest z kałem. Jednakże, całkowita biodostępność wynosi około 45% - 65%, co wydaje się, że jest spowodowane efektem pierwszego przejścia. Po jednorazowym podaniu rybawiryny w dawkach od 200 do 1200 mg istnieje liniowa zależność między podaną dawką a $AUC_{0-\infty}$. Objętość dystrybucji wynosi około 5000 l. Rybawiryna nie wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Rybawiryna ma dwie drogi metabolizmu: 1) droga odwracalnej fosforylacji; 2) droga rozkładu, w której dochodzi do odłączenia rybozy i hydrolizy amidowej w wyniku czego powstaje metabolit – triazolowy kwas karboksylowy. Zarówno rybawiryna, jak i jej metabolity pochodne karboksamidu triazolu i triazolowego kwasu karboksylowego są wydalane przez nerki.

Farmakokinetyka rybawiryny po jednorazowym podaniu doustnym cechuje się dużą zmiennością wewnątrz- i międzypersonalną (zmienność międzypersonalna wynosi około 30% dla AUC i C_{max}), co może być związane ze znacznym efektem pierwszego przejścia oraz przemieszczeniem wewnątrz i poza kompartment krwi.

Dystrybucja

Transport rybawiryny w kompartmentach nieosoczowych był najdokładniej badany w krwinkach czerwonych. Wykazano, że bierze w nim udział głównie równoważna translokaza nukleozydowa typu e_s . Nośnik ten występuje na błonach komórkowych niemal wszystkich komórek i może odpowiadać za dużą objętość dystrybucji rybawiryny. Stosunek stężenia rybawiryny w pełnej krwi do stężenia w osoczu wynosi około 60:1. Nadmiar rybawiryny w pełnej krwi spowodowany jest jej gromadzeniem w erytrocytach.

Eliminacja

Po podaniu wielokrotnym rybawiryna jest gromadzona w osoczu z sześciokrotnym stosunkiem AUC_{12h} dawki wielokrotnej do jednorazowej. Po doustnym podaniu 600 mg dwa razy na dobę, stan równowagi osiągany jest mniej więcej w ciągu 4 tygodni, przy czym średnie stężenie w osoczu w stanie równowagi wynosi około 2200 ng/ml. Po przerwaniu leczenia, okres półtrwania wyniósł około 298 h, co prawdopodobnie odzwierciedla powolną eliminację z kompartmentów pozaosoczowych.

Przenikanie do płynu nasiennego

Badano przenikanie rybawiryny do płynu nasiennego. Jej stężenie w płynie nasiennym jest w przybliżeniu dwukrotnie większe niż w surowicy. Oszacowano jednak ogólny wpływ rybawiryny na organizm partnerki po współżyciu płciowym z leczonym pacjentem i okazało się, że pozostaje on znikomy w porównaniu z terapeutycznym stężeniem rybawiryny w osoczu.

Wpływ pokarmu

Biodostępność rybawiryny po jednorazowym podaniu zwiększała się po jednoczesnym podaniu posiłku z dużą zawartością tłuszczu (AUC_{tf} i C_{max} zwiększały się o 70%). Być może zwiększona biodostępność w tym badaniu była wynikiem opóźnionego pasażu leku lub zmiany pH. Znaczenie kliniczne wyników uzyskanych w badaniu po podaniu jednej dawki jest nieznanne. W głównym badaniu oceniającym skuteczność kliniczną leku, pacjentów instruowano, aby przyjmowali rybawirynę w czasie posiłków w celu osiągnięcia maksymalnego stężenia rybawiryny w osoczu.

Czynność nerek

Farmakokinetyka rybawiryny po jednorazowym podaniu pacjentom z zaburzeniem czynności nerek była zmieniona (zwiększenie AUC_{tf} i C_{max}) w porównaniu z grupą kontrolną (klirens kreatyniny > 90 ml/minutę). Najprawdopodobniej wynika to ze zmniejszonego klirensu leku u tych pacjentów. Hemodializa zasadniczo nie zmienia stężenia rybawiryny.

Czynność wątroby

Farmakokinetyka rybawiryny po jednorazowym podaniu pacjentom z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby (klasyfikacja Child-Pugh A, B lub C) jest podobna w porównaniu z grupą kontrolną.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie wykonano badań farmakokinetycznych u pacjentów w podeszłym wieku. Jednakże, w badaniach farmakokinetyki populacyjnej, wiek nie był istotnym czynnikiem wpływającym na kinetykę rybawiryny; czynnikiem najważniejszym jest czynność nerek.

Analizę farmakokinetyki populacyjnej wykonano na podstawie wartości stężeń w próbkach surowicy pobranych oddzielnie w 4 kontrolowanych badaniach klinicznych. Wykazano, że głównymi czynnikami wpływającymi na klirens leku były masa ciała, płeć, wiek oraz stężenie kreatyniny w surowicy. Klirens u mężczyzn był o około 20% większy niż u kobiet. Klirens zwiększał się proporcjonalnie do masy ciała i zmniejszał się po przekroczeniu wieku 40 lat. Wpływ tych zmiennych na klirens rybawiryny wydaje się mieć ograniczone znaczenie kliniczne ze względu na istotną zmienność resztkową nieuwzględnioną przez ten model.

3.4.6. Wskazania

Leczenie skojarzone trójlekowe

Produkt Rebetol, w skojarzeniu z boceprewirem i peginterferonem alfa-2b, jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C), wywołanego zakażeniem wirusem genotypu 1, u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i powyżej) z wyrównaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

W przypadku podjęcia leczenia skojarzonego z zastosowaniem produktu Rebetol należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa-2b i boceprewiru.

Schemat dwulekowy

Produkt Rebetol jest wskazany w leczeniu przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby wywołanego zakażeniem wirusem typu C u dorosłych, dzieci w wieku 3 lat i powyżej oraz młodzieży. Może być stosowany tylko jako część schematu leczenia skojarzonego z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b. Nie wolno stosować produktu Rebetol w monoterapii.

W przypadku podjęcia leczenia skojarzonego z zastosowaniem produktu Rebetol należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego interferonu alfa-2b i peginterferonu alfa-2b.

Brak danych o bezpieczeństwie stosowania i skuteczności produktu Rebetol z innymi postaciami interferonu (tj. nie alfa-2b).

Pacjenci wcześniej nieleczeni

Pacjenci dorośli (w wieku 18 lat lub powyżej). Produkt Rebetol jest wskazany do stosowania:

- w ramach schematu trójleckowego – w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b i boceprewirem w leczeniu pacjentów dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, wywołanym wirusem o genotypie 1, z wyrównaną chorobą wątroby;
- w ramach schematu dwulekowego - w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C, którzy nie byli wcześniej leczeni, bez cech dekompensacji czynności wątroby, ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (ALT) i obecnością kwasu rybonukleinowego wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV-RNA);
- w ramach schematu dwulekowego – w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby i (lub) współistniejącym zakażeniem wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby.

Pacjenci wcześniej leczeni

Pacjenci dorośli. Produkt Rebetol jest wskazany do stosowania:

- w ramach schematu trójleckowego – w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b i boceprewirem w leczeniu pacjentów dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, wywołanym wirusem o genotypie 1, z wyrównaną chorobą wątroby.
- w ramach schematu dwulekowego – w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną.
- w ramach schematu dwulekowego - w skojarzeniu z interferonem alfa-2b u pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których wcześniej uzyskano odpowiedź na leczenie interferonem alfa stosowanym w monoterapii (pod koniec leczenia stwierdzono normalizację aktywności ALT), i u których następnie doszło do nawrotu choroby.

3.4.7. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Produkt Rebetol należy stosować w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b (schemat dwulekowy) lub u osób dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, wywołanym wirusem o genotypie 1 w skojarzeniu z boceprewirem i peginterferonem alfa-2b (schemat trójlekowy).

Należy zapoznać się także z informacjami zawartymi w Charakterystykach Produktu Leczniczego (ChPL) boceprewir, peginterferon alfa-2b lub interferon alfa-2b.

Stosowana dawka

Dawkę produktu Rebetol ustala się w zależności od masy ciała pacjenta. Kapsułki podaje się codziennie, doustnie, w dwóch dawkach podzielonych podawanych (rano i wieczorem) z posiłkiem.

Dorośli

Dawkę preparatu Rebetol ustala się w zależności od masy ciała pacjenta.

Produkt Rebetol musi być stosowany w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b (1,5 mikrograma/kg mc./tydzień) lub interferonem alfa-2b (3 miliony jednostek międzynarodowych [j.m.] trzy razy na tydzień). Wybór schematu leczenia zależy od stanu klinicznego pacjenta. Wybrany schemat leczenia powinien zależeć od spodziewanej skuteczności i bezpieczeństwa danego leczenia skojarzonego dla indywidualnego pacjenta.

Tabela 17. Dawka preparatu Rebetol, w przeliczeniu na masę ciała, u pacjentów zakażonych wirusem HCV lub zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV, niezależnie od genotypu.

Masa ciała (kg)	Rybawiryna w postaci kapsułek	
	Całkowita dawka dobową (mg)	Liczba kapsułek (200 mg)
< 65	800	4 (2 rano, 2 wieczorem)
65-80	1000	5 (2 rano, 3 wieczorem)
81-105	1200	6 (3 rano, 3 wieczorem)
> 105	1400	7 (3 rano, 4 wieczorem)

Preparat Rebetol kapsułki w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b

Czas trwania leczenia - pacjenci wcześniej nieleczeni

Schemat trójlekowy

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego boceprewiru i peginterferonu alfa-2b.

Schemat dwulekowy zawierający peginterferon alfa-2b

Przewidywalność trwałej odpowiedzi wirusologicznej: U pacjentów z wirusem o genotypie 1, u których brak oznaczalnego HCV-RNA lub nie wystąpiła odpowiedź wirusologiczna w 4. lub 12. tygodniu leczenia, jest bardzo małe prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Należy rozważyć przerwanie leczenia.

Genotyp 1

U pacjentów, u których po 12 tygodniach brak oznaczalnego HCV-RNA, należy kontynuować leczenie przez dalsze dziewięć miesięcy (tj. łącznie 48 tygodni).

Pacjentów, u których po 12 tygodniach leczenia będzie oznaczalne HCV-RNA, ale wystąpi zmniejszenie HCV-RNA o ≥ 2 log w porównaniu z wartością początkową, należy poddać ponownej ocenie w 24. tygodniu leczenia. U pacjenta, u którego w tym punkcie czasowym HCV-RNA będzie nieoznaczalne, należy zastosować pełen kurs leczenia (tj. w sumie 48 tygodni). Natomiast, jeżeli w 24. tygodniu leczenia, HCV-RNA będzie w dalszym ciągu oznaczalne, należy rozważyć przerwanie leczenia.

W podgrupie pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 i niskim mianie wirusa ($< 600\ 000$ j.m./ml), u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu, leczenie można przerwać po 24 tygodniach terapii lub przedłużyć o kolejne 24 tygodnie (tj. całkowity czas terapii wyniesie 48 tygodni). Jednakże, leczenie trwające 24 tygodnie może być związane z większym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 48 tygodni.

Genotypy 2 lub 3

Zaleca się, aby pacjenci byli leczeni według schematu dwulekowego przez 24 tygodnie, z wyjątkiem pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV, którzy powinni otrzymywać leczenie trwające 48 tygodni.

Genotyp 4

Uważa się, że pacjentów z wirusem o genotypie 4 jest trudniej leczyć, a ograniczone dane ($n = 66$) wskazują, że czas leczenia z zastosowaniem schematu dwulekowego jest porównywalny z czasem leczenia dla genotypu 1.

Czas trwania leczenia – pacjenci wcześniej nieleczeni, jednoczesne zakażenie wirusem HCV i HIV

Zalecany czas trwania leczenia produktem Rebetol, w przeliczeniu na masę ciała, pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV wynosi 48 tygodni w ramach schematu dwulekowego, niezależnie od genotypu.

Przewidywalność uzyskania lub braku odpowiedzi wirusologicznej

Wykazano, że czynnikiem rokowniczym dla uzyskania trwałej odpowiedzi jest wczesna odpowiedź wirusologiczna do 12 tygodnia, definiowana jako dwukrotne obniżenie miana wirusa w skali logarytmicznej (2 log) lub niewykrywalne ilości HCV-RNA. Ujemna przewidywalna wartość dla uzyskania trwałej odpowiedzi u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV leczonych produktem Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b wynosiła 99% (67/68). Dodatnia przewidywalna wartość obserwowana u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV, leczonych z zastosowaniem schematu dwulekowego, wynosiła 50% (52/104).

Czas trwania terapii – ponowne leczenieSchemat trójlekowy

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego boceprewiru i peginterferonu alfa-2b.

Schemat dwulekowy zawierający peginterferon alfa-2b

Przewidywalność trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Wszyscy pacjenci bez względu na genotyp, u których w 12 tygodniu leczenia miano HCV-RNA w surowicy jest poniżej granicy oznaczalności, powinni otrzymać terapię 48-tygodniową według schematu dwulekowego. U pacjentów z nawrotem choroby (np. HCV-RNA poniżej granicy oznaczalności) w 12. tygodniu leczenia, jest mało prawdopodobne uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej po 48 tygodniach terapii.

Nie badano terapii skojarzonej pegylowanym interferonem alfa-2b i rybawiryną, stosowanej powtórnie, dłużej niż 48 tygodni, u pacjentów z genotypem 1, u których nie uzyskano odpowiedzi wirusologicznej.

Preparat Rebetol kapsułki w skojarzeniu z interferonem alfa-2b (schemat dwulekowy)

Czas trwania leczenia

Na podstawie wyników badań klinicznych, zaleca się leczyć pacjenta schematem dwulekowym przez co najmniej 6 miesięcy. W czasie badań klinicznych, w których pacjentów leczono przez 1 rok, pacjenci, u których nie stwierdzono odpowiedzi wirusologicznej po upływie 6 miesięcy leczenia (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności) mieli małą szansę, aby uzyskać stałą odpowiedź wirusologiczną (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności w 6 miesięcy po zakończeniu leczenia).

- Genotyp 1: leczenie schematem dwulekowym należy kontynuować przez kolejnych 6 miesięcy (tj. łącznie jeden rok) u pacjentów, u których stwierdza się ujemny wynik badania HCV-RNA po upływie 6 miesięcy leczenia;
- Genotyp nie-1: Decyzja dotycząca wydłużenia leczenia do 1 roku u pacjentów, u których stwierdza się ujemny wynik badania HCV-RNA po 6 miesiącach leczenia powinna być oparta o inne czynniki prognostyczne (np. wiek > 40 lat, mężczyźni, włóknienie z powstawaniem mostków).

Modyfikacja dawkowania u wszystkich pacjentów

W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lub nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych w czasie leczenia skojarzonego produktem Rebetol i peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b, lub leczenia skojarzonego produktem Rebetol z peginterferonem alfa-2b i boceprewirem należy, w razie potrzeby, zmodyfikować dawkowanie zgodnie ze wskazówkami podanymi w Tabeli 3, aż do ustąpienia działań niepożądanych. Nie zaleca się zmniejszania dawki boceprewiru. Zasady modyfikacji dawkowania opracowano na podstawie badań klinicznych dotyczących dostosowania dawkowania. Dokładne zastosowanie się do zaleceń może mieć wpływ na wyniki leczenia, dlatego też dawka powinna być jak najbardziej zbliżona do zalecanej dawki standardowej. Nie można wykluczyć potencjalnego niekorzystnego wpływu zmniejszenia dawki rybawiryny na skuteczność leczenia.

Tabela 18. Zasady modyfikowania dawkowania na podstawie wyników badań laboratoryjnych.

Parametry laboratoryjne	Zmniejszyć tylko dobową dawkę rybawiryny, jeśli:	Zmniejszyć tylko dawkę peginterferonu alfa-2b lub interferonu alfa -2b, jeśli:	Przerwać leczenie skojarzone, jeśli wystąpiły poniższe wartości badanych parametrów**
Hemoglobina	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Dorośli: hemoglobina u pacjentów ze stabilną chorobą serca w wywiadzie Dzieci i młodzież: nie dotyczy	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny o > 2 g/dl w ciągu dowolnego, 4-tygodniowego okresu w trakcie trwania leczenia (stałe zmniejszenie dawki)		< 12 g/dl po 4 tygodniach od zmniejszenia dawki

Parametry laboratoryjne	Zmniejszyć tylko dobową dawkę rybawiryny, jeśli:	Zmniejszyć tylko dawkę peginterferonu alfa-2b lub interferonu alfa -2b, jeśli:	Przerwać leczenie skojarzone, jeśli wystąpiły poniższe wartości badanych parametrów**
czy			
Leukocyty	-	$< 1,5 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$
Neutrofile	-	$< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Płytki krwi		$< 50 \times 10^9/l$ (dorośli) $< 70 \times 10^9/l$ (dzieci i młodzież)	$< 25 \times 10^9/l$ (dorośli) $< 50 \times 10^9/l$ (dzieci i młodzież)
Bilirubina związana	-	-	$2,5 \times \text{GGN}^*$ $> 4 \text{ mg/dl}$ (dorośli) $> 5 \text{ mg/dl}$ (przez > 4 tygodnie) (dzieci i młodzież leczeni interferonem alfa-2b) lub $> 4 \text{ mg/dl}$ (przez > 4 tygodnie) (dzieci i młodzież leczeni peginterferonem alfa-2b)
Bilirubina niezwiązana	$> 5 \text{ mg/dl}$	-	
Kreatynina w surowicy	-	-	$> 2,0 \text{ mg/dl}$
Klirens kreatyniny			Należy przerwać leczenie produktem Rebetol, jeśli klirens kreatyniny $< 50 \text{ ml/minutę}$
Aminotransferaza alaninowa (ALT) lub Aminotransferaza asparagianowa (AST)			$2 \times$ wartość początkowa i $> 10 \times \text{GGN}^*$ lub $2 \times$ wartość początkowa i $> 10 \times \text{GGN}^*$

* górna granica normy;

** w celu zmodyfikowania dawki lub przerwania leczenia należy zapoznać się z informacjami zawartymi w ChPL dla pegylowanego interferonu alfa-2b i interferonu alfa-2b.

U pacjentów dorosłych dawka produktu Rebetol zostanie pierwszy raz zmniejszona o 200 mg/dobę (z wyjątkiem pacjentów otrzymujących produkt w dawce 1400 mg; 8 w takim przypadku zmniejszenie dawki powinno wynosić o 400 mg/dobę). W razie potrzeby dawka produktu Rebetol może być zmniejszona po raz drugi o kolejne 200 mg/dobę. Pacjenci, u których dawka produktu Rebetol zostanie zmniejszona do 600 mg/dobę, otrzymują jedną kapsułkę 200 mg rano i dwie kapsułki 200 mg wieczorem.

U dzieci i młodzieży leczonych produktem Rebetol i peginterferonem alfa-2b, dawkę produktu Rebetol najpierw zmniejsza się do 12 mg/kg mc./dobę, a następnie do 8 mg/kg mc./dobę.

U dzieci i młodzieży leczonych produktem Rebetol i interferonem alfa-2b, dawkę produktu Rebetol zmniejsza się do 7,5 mg/kg mc./dobę.

U pacjentów dorosłych leczonych produktem Rebetol i peginterferonem alfa-2b, dawka peginterferonu alfa-2b zostanie pierwszy raz zmniejszona do 1 µg/kg mc./tydzień. W razie potrzeby dawka peginterferonu alfa-2b może być po raz drugi zmniejszona do 0,5 µg/kg mc./tydzień.

U dzieci i młodzieży leczonych produktem Rebetol i peginterferonem alfa-2b, dawkę peginterferonu alfa-2b najpierw zmniejsza się do 40 µg/m² pc./tydzień, a następnie do 20 µg/m² pc./tydzień.

U pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży leczonych produktem Rebetol i interferonem alfa-2b, dawkę interferonu alfa-2b zmniejsza się o połowę.

Szczególne grupy pacjentów

Stosowanie w niewydolności nerek

Farmakokinetyka rybawiryny zmienia się u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek z powodu zmniejszenia klirensu kreatyniny. Dlatego, zaleca się, aby u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem Rebetol ocenić czynność nerek. Nie wolno stosować produktu Rebetol u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/minutę. Pacjentów z zaburzoną czynnością nerek należy ściśle monitorować ze względu na możliwość wystąpienia niedokrwistości. Jeżeli stężenie kreatyniny w surowicy zwiększa się > 2,0 mg/dl, należy przerwać leczenie produktem Rebetol i peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b.

Stosowanie w niewydolności wątroby

Nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce rybawiryny u pacjentów z niewydolnością wątroby. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu Rebetol u pacjentów z niewydolnością wątroby. Stosowanie rybawiryny jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub zdekompensowaną marskością wątroby.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Wydaje się, że wiek pacjenta nie ma znaczącego wpływu na farmakokinetykę rybawiryny. Jednakże, podobnie jak w przypadku pacjentów młodszych, przed rozpoczęciem podawania produktu Rebetol należy ocenić czynność nerek.

Stosowanie u pacjentów w wieku poniżej 18 lat

Produkt Rebetol może być stosowany w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b u dzieci w wieku 3 lat i powyżej oraz młodzieży. Wybór postaci zależy od indywidualnych cech pacjenta. Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Rebetol w skojarzeniu z innymi postaciami interferonu (tj. nie alfa-2b) w tej grupie wiekowej.

Pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem HCV i HIV

U pacjentów, którzy otrzymują leki z grupy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI) i jednocześnie są leczeni rybawiryną i interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b, może występować zwiększone ryzyko toksyczności mitochondrialnej, kwasicy mleczanowej i dekompensacji czynności wątroby. Należy zapoznać się także z odpowiednimi Charakterystykami dla produktów przeciwiretrowirusowych.

3.4.8. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Ciąża. Nie wolno rozpoczynać leczenia preparatem Rebetol do czasu uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia;
- Laktacja;
- Ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub nie poddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- Pacjenci z ciężkimi, wyniszczającymi chorobami zasadniczymi;
- Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek, pacjenci z klirensiem kreatyniny < 50 ml/minutę i (lub) pacjenci poddawani hemodializie;
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasyfikacja Child-Pugh B lub C) lub zdekompensowana marskość wątroby;
- Hemoglobinopatie (np. talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa);
- Rozpoczęcie leczenia peginterferonem alfa-2b jest przeciwwskazane u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV z marskością wątroby i liczbą ≥ 6 punktów wg skali Child-Pugh.

Dzieci i młodzież:

- Występujące obecnie lub w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne, szczególnie ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze.

Przeciwwskazania wynikające z jednoczesnego stosowania peginterferonu alfa-2b lub interferonu alfa-2b:

- Autoimmunologiczne zapalenie wątroby lub choroba autoimmunologiczna w wywiadzie.

3.4.9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia psychiczne oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN):

U niektórych pacjentów w czasie leczenia produktem Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b, a nawet po jego zakończeniu, przede wszystkim w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia, obserwowano ciężkie objawy ze strony OUN, szczególnie depresję, myśli samobójcze i próby samobójcze. W czasie leczenia produktem Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b i 6 miesięcy po jego zakończeniu myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano inne psychiczne działania niepożądane (np. depresja, labilność emocjonalna i senność). Podczas leczenia interferonami alfa obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym agresywne zachowanie (czasami skierowane wobec innych, takie jak wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi), zaburzenia afektywne dwubiegunowe, mania, splątanie i zmiany stanu psychicznego. Zaleca się uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiegokolwiek objawy podmiotowe lub przedmiotowe zaburzeń psychicznych. Jeżeli wystąpią takie objawy, lekarz prowadzący musi wziąć pod uwagę zagrożenie, jakie mogą one stanowić i rozważyć konieczność odpowiedniego postępowania leczniczego. Jeżeli objawy zaburzeń psychicznych utrzymują się lub nasilają lub stwierdzi się myśli samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia produktem Rebetol i peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b. Pacjenta należy poddać leczeniu psychiatrycznemu, jeśli jest to konieczne.

Pacjenci z ciężkimi stanami psychicznymi występującymi aktualnie lub w wywiadzie

Jeśli stwierdzono konieczność leczenia produktem Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b u dorosłych pacjentów z ciężkimi stanami psychicznymi występującymi aktualnie lub w wywiadzie, leczenie należy rozpocząć tylko po upewnieniu się, że wykonano właściwą indywidualną diagnostykę i wdrożono odpowiednie postępowanie medyczne w przypadku tego stanu psychicznego.

Stosowanie produktu Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b u dzieci i młodzieży z występującymi aktualnie lub w wywiadzie ciężkimi stanami psychicznymi jest przeciwwskazane.

Pacjenci używający lub nadużywający substancji psychoaktywnych

U pacjentów zakażonych HCV, u których występują zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych (alkoholu, pochodnych konopi indyjskich, itp.), jest podwyższone ryzyko rozwoju nowych lub zaostrzenie już istniejących zaburzeń psychicznych podczas leczenia interferonem alfa. Jeśli u tych pacjentów zastosowanie interferonu alfa uzna się za konieczne, przed rozpoczęciem terapii należy określić, czy u pacjenta nie występują choroby psychiczne i uważnie ocenić możliwość używania innych substancji psychoaktywnych oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie. W razie konieczności należy rozważyć wielodyscyplinarne podejście do problemu, uwzględniając w procesie oceny, leczenia i dalszej obserwacji pacjenta udział specjalisty z dziedziny zdrowia psychicznego lub specjalisty od uzależnień. W trakcie leczenia, a nawet po jego zakończeniu, pacjenta należy ściśle kontrolować. Jeśli wystąpią lub powrócą zaburzenia psychiczne lub związane z używaniem substancji psychoaktywnych, zaleca się wczesną interwencję.

Wzrost i rozwój (dzieci i młodzież)

W trakcie leczenia skojarzonego interferonem (standardowym i pegylowanym) z rybawiryną, trwającego do 48 tygodni u pacjentów w wieku od 3 do 17 lat, często stwierdzano zmniejszenie masy ciała i zahamowanie wzrostu. Dostępne długoterminowe dane dotyczące dzieci leczonych pegylowanym interferonem w skojarzeniu z rybawiryną wskazują na istotne zahamowanie wzrostu. U trzydziestu dwóch procent (30/94) pacjentów po upływie 5 lat od zakończenia leczenia wykazano zmniejszenie wzrostu o ponad 15 percentyli w stosunku do wieku. Dostępne dane z dłuższego okresu, dotyczące dzieci otrzymujących leczenie skojarzone standardowym interferonem z rybawiryną, także wskazują na znaczne spowolnienie wzrostu (zmniejszenie wzrostu > 15 percentyli, w porównaniu do wartości początkowych) u 21% (n = 20) dzieci, pomimo niestosowania leczenia od ponad 5 lat. U 14 spośród tych dzieci dostępne były dane dotyczące ostatecznego wzrostu w wieku dojrzałym, według których w 12 przypadkach niedobór wzrostu > 15 percentyli obserwowano nadal po upływie 10 do 12 lat od zakończenia leczenia.

Jeśli jest to tylko możliwe, dziecko należy leczyć po zakończeniu okresu pokwitania, aby zmniejszyć ryzyko zahamowania wzrostu. Mimo ograniczonej liczby danych, w trwającym 5 lat obserwacyjnym badaniu kontrolnym nie stwierdzono żadnych dowodów wskazujących na długotrwały wpływ na dojrzewanie płciowe.

Monoterapia

Na podstawie wyników badań klinicznych, stosowanie rybawiryny w monoterapii jest nieskuteczne i dlatego sam Rebetol nie powinien być stosowany. Bezpieczeństwo i skuteczność skojarzenia określono tylko dla rybawiryny w postaci kapsułek i peginterferonu alfa-2b lub interferonu alfa-2b w postaci roztworu do wstrzykiwań.

Biopsja

Wszyscy pacjenci w wybranych badaniach dotyczących przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C mieli wykonaną biopsję wątroby przed włączeniem do badania, jednakże w pewnych przypadkach (np. u pacjentów z genotypem 2 i 3) możliwe jest leczenie bez histologicznego potwierdzenia. Należy poddać pod dyskusję aktualne wytyczne, aby ustalić, czy biopsja wątroby jest konieczna przed rozpoczęciem leczenia.

Hemoliza

W badaniach klinicznych do 14% dorosłych pacjentów i 7% dzieci i młodzieży leczonych produktem Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b miało zmniejszone stężenie hemoglobiny < 10 g/dl. Chociaż rybawiryna nie wywiera bezpośredniego wpływu na układ sercowo-naczyniowy, niedokrwistość związana z podawaniem produktu Rebetol może być przyczyną niewydolności serca lub zaostrzenia objawów choroby wieńcowej, albo wystąpienia obu tych objawów. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność stosując produkt Rebetol u pacjentów z chorobą serca w wywiadzie. Stan wydolności serca musi być oceniony przed rozpoczęciem leczenia i monitorowany w trakcie leczenia; jeżeli wystąpi pogorszenie, leczenie należy przerwać.

Układ sercowo-naczyniowy

Dorośli pacjenci z zastoinową chorobą serca, zawałem serca i (lub) zaburzeniami rytmu serca stwierdzonymi obecnie lub w wywiadzie muszą być dokładnie monitorowani. U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności serca zaleca się wykonywanie badań elektrokardiograficznych przed i w trakcie leczenia. Zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe) odpowiadają zazwyczaj na konwencjonalne leczenie, ale mogą wymagać zaprzestania leczenia. Brak danych o dzieciach i młodzieży z chorobą serca w wywiadzie.

Ostre reakcje nadwrażliwości

W razie wystąpienia ostrych reakcji nadwrażliwości (np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny) należy natychmiast przerwać podawanie produktu Rebetol i zastosować odpowiednie leczenie. W przypadku wystąpienia przemijającej wysypki nie ma konieczności przerywania leczenia.

Zmiany dotyczące narządu wzroku

Rybawiryne jest stosowana w leczeniu skojarzonym z interferonami alfa. Istnieją doniesienia, że w rzadkich przypadkach podczas leczenia skojarzonego z interferonami alfa stwierdzano występowanie retinopatii z takimi objawami jak: krwotoki siatkówkowe, wysiękowe zapalenie siatkówki, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, neuropatia nerwu wzrokowego oraz zamknięcie tętnicy lub żyły siatkówki, czego skutkiem może być utrata wzroku. Przed rozpoczęciem leczenia wszyscy pacjenci powinni zostać poddani badaniu okulistycznemu. Każdy pacjent, który zgłasza pogorszenie lub utratę wzroku musi być niezwłocznie poddany całościowemu badaniu okulistycznemu. U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami okulistycznymi (np. w przypadku retinopatii cukrzycowej lub nadciśnieniowej) powinno przeprowadzać się okresowe badania kontrolne w czasie leczenia skojarzonego z interferonami alfa. Leczenie skojarzone z interferonami alfa powinno być przerwane u pacjentów, u których wystąpią zaburzenia okulistyczne lub dojdzie do pogorszenia wcześniej istniejących zaburzeń.

Czynność wątroby

Każdy pacjent, u którego wystąpi znaczne zaburzenie czynności wątroby w czasie leczenia, musi być dokładnie monitorowany. Należy przerwać leczenie u pacjentów, u których dojdzie do zwiększenia wartości wskaźników krzepnięcia, co może wskazywać na dekompensację czynności wątroby.

Potencjalne nasilenie immunosupresji

Jak podano w literaturze, pancytopenia i hamowanie czynności szpiku kostnego występują w ciągu 3 do 7 tygodni po podaniu peginterferonu i rybawiryne jednocześnie z azatiopryną. Ta mielotoksyczność była odwracalna w ciągu 4 do 6 tygodni po zaprzestaniu leczenia przeciwwirusowego HCV z jednocześnie stosowaną azatiopryną i nie powracała po ponownym rozpoczęciu monoterapii którymkolwiek z tych leków.

Dodatkowe monitorowanie czynności tarczycy właściwe u dzieci i młodzieży

U około 12 do 21% dzieci, którym podawano produkt Rebetol i interferon alfa-2b (pegylowany i niepegylowany) w leczeniu skojarzonym, stwierdzono zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę - tyreotropiny (TSH, ang. *thyroid stimulating hormone*). U kolejnych około 4% stwierdzono przemijające zmniejszenie wartości stężenia poniżej dolnej granicy normy. Stężenie TSH należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia interferonem alfa-2b i każdą wykrytą w tym czasie nieprawidłowość czynności tarczycy należy poddać standardowemu leczeniu. Podawanie interferonu alfa-2b (pegylowanego i niepegylowanego) można rozpocząć, jeśli możliwe jest utrzymanie stężenia TSH w granicach normy za pomocą stosowanego leczenia. Obserwowano zaburzenia czynności tarczycy w czasie leczenia produktem Rebetol i interferonem alfa-2b, a także w czasie leczenia produktem Rebetol i peginterferonem alfa 2-b. Jeśli stwierdzi się zaburzenie czynności tarczycy należy oceniać stan tarczycy pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie. Dzieci i młodzież należy badać co 3 miesiące w celu wykrycia zaburzeń czynności tarczycy (np. TSH).

Współistniejące zakażenie wirusem HCV i HIV

Toksyczność mitochondrialna oraz kwasica mleczanowa

Należy zachować ostrożność u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV i HCV, którzy otrzymują leki z grupy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI, szczególnie ddl i d4T) i jednocześnie są leczeni interferonem alfa-2b i rybawiryną. U pacjentów zakażonych wirusem HIV, otrzymujących leki z grupy NRTI, lekarz powinien w czasie stosowania rybawiryny dokładnie monitorować wskaźniki świadczące o toksyczności mitochondrialnej oraz kwasicy mleczanowej. W szczególności:

- nie zaleca się jednoczesnego stosowania preparatu Rebetol i dydanozyny ze względu na ryzyko wystąpienia toksyczności mitochondrialnej;
- należy unikać jednoczesnego stosowania preparatu Rebetol ze stawudyną w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia toksyczności mitochondrialnej.

Dekompensacja czynności wątroby u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV z zaawansowaną marskością wątroby

U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV z zaawansowaną marskością wątroby, poddawanych wysoce aktywnej terapii przeciwretrowirusowej (ang. HAART – highly active anti-retroviral therapy), może występować zwiększone ryzyko dekompensacji czynności wątroby i zgonu. Dołączenie samego interferonu alfa lub w skojarzeniu z rybawiryną może zwiększać to ryzyko w tej

podgrupie pacjentów. Do innych czynników usposabiających, które mogą być związane z wystąpieniem większego ryzyka dekompensacji czynności wątroby u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV, należą leczenie dydanozyną oraz podwyższone stężenie bilirubiny w surowicy krwi.

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV, którzy jednocześnie otrzymują leczenie przeciwretrowirusowe (ARV) oraz przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby powinni być dokładnie monitorowani poprzez ocenianie stopnia nasilenia niewydolności wątroby wg skali Child-Pugh. U pacjentów, u których następuje zwiększenie dekompensacji czynności wątroby należy natychmiast przerwać leczenie przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby i ponownie rozpocząć leczenie ARV.

Hematologiczne nieprawidłowości u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV

U pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie peginterferonem alfa-2b i rybawiryną oraz HAART, może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia nieprawidłowości hematologicznych (takich jak neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość) w porównaniu z grupą pacjentów zakażonych tylko wirusem HCV. Pomimo, że większość tych zaburzeń może być korygowana poprzez zmniejszenie dawki, w tej grupie pacjentów powinno być prowadzone dokładne monitorowanie parametrów hematologicznych.

U pacjentów leczonych rybawiryną i zydowudyną występuje zwiększone ryzyko niedokrwistości; dlatego też, nie zaleca się jednoczesnego stosowania rybawiryny i zydowudyny.

Pacjenci z małą liczbą limfocytów CD4+

W przypadku pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV z liczbą limfocytów CD4+ mniejszą niż 200 komórek/ μ l dostępny jest ograniczony zasób danych o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia (N = 25). Dlatego też w czasie leczenia pacjentów z małą liczbą limfocytów CD4+ wymagana jest szczególna ostrożność.

Należy odwołać się do odpowiedniej Charakterystyki Produktu Leczniczego z grupy leczniczych produktów przeciwretrowirusowych zgodnie z leczeniem przeciwretrowirusowym, które ma być prowadzone jednocześnie z terapią przeciw HCV, w celu poznania oraz umiejętnego postępowania z działaniem toksycznym właściwym dla każdego z leków oraz możliwością nakładania się z profilem toksyczności produktu Rebetol i peginterferonu alfa-2b.

Zaburzenia zębów i przyzębia

U pacjentów otrzymujących produkt Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b obserwowano zaburzenia zębów i przyzębia. Mogą one prowadzić do utraty zębów. Ponadto, suchość w jamie ustnej może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej jamy ustnej w czasie długotrwałego leczenia produktem Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą wystąpić wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy zalecić pacjentowi dokładne wyplukanie jamy ustnej po wymiotach.

Badania laboratoryjne

Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów należy wykonać standardowe badania morfologii krwi i badania biochemiczne (morfologia z rozmazem, liczba płytek, elektrolity, stężenie kreatyniny w surowicy, testy wątrobowe, kwas moczowy). Wartości początkowe przed rozpoczęciem leczenia preparatem Rebetol, które można uważać za obowiązujące:

- Hemoglobina: Dorośli: ≥ 12 g/dl (kobiety); ≥ 13 g/dl (mężczyźni); Dzieci i młodzież: ≥ 11 g/dl (dziewczęta); ≥ 12 g/dl (chłopcy);
- Płytki krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$;
- Neutrofile $\geq 1500/\text{mm}^3$.

Badania laboratoryjne należy wykonać po upływie 2 i 4 tygodni leczenia, a następnie okresowo, gdy jest to uzasadnione klinicznie. Podczas leczenia należy okresowo oznaczać wiremię HCV-RNA.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć wykonywane rutynowe testy ciążowe co miesiąc w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Partnerki pacjentów muszą mieć wykonywane rutynowe testy ciążowe co miesiąc w czasie leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu.

Z powodu hemolizy, w czasie leczenia preparatem Rebetol może zwiększać się stężenie kwasu moczowego. Dlatego pacjentów predysponowanych należy dokładnie monitorować ze względu na możliwość wystąpienia dny moczanowej.

Stosowanie u pacjentów z rzadko występującymi chorobami wrodzonymi: Każda kapsułka preparatu Rebetol zawiera 40 mg laktozy. Pacjenci z rzadko występującą wrodzoną nietolerancją galaktozy,

niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego preparatu.

3.4.10. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Pacjentki. Kobietom w ciąży nie wolno podawać produktu leczniczego Rebetol. Należy zachować szczególne środki ostrożności, aby uniknąć zajścia w ciążę przez pacjentkę. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Rebetol do czasu uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. W tym okresie należy wykonywać rutynowe, comiesięczne testy ciążowe. Jeżeli w okresie leczenia lub w ciągu 4 miesięcy po jego zakończeniu, kobieta zajdzie w ciążę, musi być poinformowana o znacznym ryzyku uszkodzenia płodu przez rybawiryneę.

Pacjenci i ich partnerki. Należy zachować szczególną ostrożność w celu uniknięcia zajścia w ciążę przez kobiety, będące partnerkami pacjentów przyjmujących Rebetol. Rybawiryne gromadzi się wewnątrz komórek i jest usuwana z organizmu bardzo powoli. Nie wiadomo, czy rybawiryne zawarta w nasieniu może oddziaływać teratogennie lub genotoksycznie na ludzki zarodek i (lub) płód. Wyniki dotyczące prospektywnej obserwacji około 300 ciąż z ojca narażonego na rybawiryneę nie wykazały zwiększonego ryzyka wad rozwojowych w porównaniu z populacją ogólną. Nie zaobserwowano również żadnych charakterystycznych wad rozwojowych. Jednakże, pacjenci lub ich partnerki w wieku rozrodczym powinni być poinformowani o konieczności stosowania skutecznych środków zapobiegania ciąży w czasie leczenia produktem Rebetol i przez siedem miesięcy po jego zakończeniu. Mężczyźni, których partnerki są w ciąży, muszą być poinstruowani, aby w czasie stosunku stosowali prezerwatywy dla zminimalizowania ryzyka przekazania rybawiryne partnerce.

Ciąża

Stosowanie produktu Rebetol jest przeciwwskazane w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy rybawiryne przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, należy przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem leczenia rybawiryneą.

Płodność

Dane przedkliniczne:

- Płodność: W badaniach na zwierzętach rybawiryna ma przemijający wpływ na spermatogenezę.
- Teratogenność: U wszystkich gatunków zwierząt, u których wykonano odpowiednie badania, wykazano, że rybawiryna ma znaczące działanie teratogenne i (lub) może powodować obumarcie zarodka. Działania te obserwowano po podaniu dawek 20-krotnie mniejszych niż dawki zalecane u ludzi.
- Genotoksyczność: Rybawiryna indukuje działanie genotoksyczne.

3.4.11. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie z udziałem osób dorosłych.

Wyniki badań *in vitro* z zastosowaniem wyizolowanych mikrosomów wątroby ludzkiej i szczurzej wykazały, że metabolizm rybawiryny nie zależy od cytochromu P450. Rybawiryna nie hamuje układu enzymatycznego cytochromu P450. W oparciu o badania toksykologiczne brak dowodów na to, aby rybawiryna pobudzała enzymy wątrobowe. Dlatego ryzyko wystąpienia interakcji związanych z cytochromem P450 jest minimalne.

Rybawiryna, hamując aktywność dehydrogenazy monofosforanu inozyny, może wpływać na metabolizm azatiopryny, prawdopodobnie prowadząc do nagromadzenia monofosforanu 6-metylotioinozyny (6-MTIMP), który wiąże się z wystąpieniem mielotoksyczności u pacjentów leczonych azatiopryną. Należy unikać stosowania pegylowanych interferonów alfa i rybawiryny jednocześnie z azatiopryną. W indywidualnych przypadkach, w których korzyści z podawania rybawiryny jednocześnie z azatiopryną uzasadniają potencjalne ryzyko, zaleca się ścisłą kontrolę hematologiczną podczas jednoczesnego stosowania azatiopryny, aby rozpoznać objawy mielotoksyczności i w razie ich wystąpienia zakończyć leczenie tymi lekami.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Rebetol z innymi lekami, poza peginterferonem alfa-2b, interferonem alfa-2b oraz lekami zobojętniającymi.

Interferon alfa-2b. Nie stwierdzono występowania interakcji farmakokinetycznych pomiędzy produktem Rebetol a peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b w badaniu farmakokinetyki po podaniu wielokrotnym.

Leki zobojętniające. Biodostępność rybawiryny podawanej w dawce 600 mg zmniejszała się po jednoczesnym podaniu leków zobojętniających zawierających magnez, glin i symetykon; AUC_{0-24} zmniejszało się o 14%. Być może zmniejszenie biodostępności wykazane w tym badaniu było spowodowane opóźnieniem pasażu rybawiryny lub zmianą wartości pH. Interakcji tej nie uważa się za klinicznie istotną.

Analogi nukleozydowe. Zastosowanie analogów nukleozydowych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi nukleozydami powodowało wystąpienie kwasicy mleczanowej. W badaniu farmakologicznym *in vitro* rybawiryna zwiększa stężenie fosforylowanych metabolitów nukleozydów purynowych. Działanie to może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej wywołanej stosowaniem analogów nukleozydów purynowych (np. dydanozyny czy abakawiru). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Rebetol i dydanozyny. Istnieją doniesienia o przypadkach toksyczności mitochondrialnej, w szczególności kwasicy mleczanowej i zapalenia trzustki. Niektóre z nich prowadziły do zgonu.

Podczas stosowania rybawiryny, kiedy jednocześnie stosowana była zydowudyna jako część schematu leczenia zakażenia wirusem HIV, obserwowano nasilenie niedokrwistości, chociaż dokładny mechanizm tego działania wymaga wyjaśnienia. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rybawiryny i zydowudyny, z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia niedokrwistości. Należy rozważyć zastąpienie zydowudyny, jeśli zdecydowano o skojarzonym leczeniu przeciwretrowirusowym (ang. anti-retroviral treatment, ART). Jest to szczególnie ważne u pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie niedokrwistość wywołaną stosowaniem zydowudyny.

Możliwość wystąpienia interakcji utrzymuje się do 2 miesięcy (pięć okresów półtrwania rybawiryny) po zakończeniu leczenia z powodu długiego okresu półtrwania produktu Rebetol.

Nie ma dowodów, że rybawiryna wchodzi w interakcje z nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy czy inhibitorami proteaz.

W literaturze przedstawione są dyskusyjne doniesienia dotyczące jednoczesnego przyjmowania abakawiru i rybawiryny. Niektóre dane sugerują, że pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem HCV i HIV, przyjmujący abakawir z ART (terapią przeciwretrowirusową) mogą wykazywać mniejszą odpowiedź na terapię zawierającą pegylowany interferon i rybawirynę. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych dwóch leków.

3.4.12. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Rebetol nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, zdolność tę mogą zaburzać peginterferon alfa-2b lub interferon alfa-2b, które stosowane są w leczeniu skojarzonym. Dlatego należy ostrzec pacjentów, u których w czasie leczenia wystąpi uczucie zmęczenia, senność lub splątanie, żeby nie prowadzili pojazdów mechanicznych i nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w ruchu.

3.4.13. Obecny sposób finansowania i reguły refundacji dotyczące ocenianej interwencji

W chwili powstawania opracowania rybawiryne dostępna jest bezpłatnie dla pacjentów w ramach programu leczenia przewlekłego WZW typu C, opisanego szczegółowo w załączniku B.2. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (MZ 22/08/2014).

3.5. Opis komparatora – Pegasys® (peginterferon alfa 2a)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 23 czerwca 2014 roku (*ChPL Pegasys 2014*).

3.5.1. Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Wielka Brytania.

Numer pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/02/221/001, EU/1/02/221/002, EU/1/02/221/003, EU/1/02/221/004, EU/1/02/221/005, EU/1/02/221/006, EU/1/02/221/007, EU/1/02/221/008, EU/1/02/221/009, EU/1/02/221/010, EU/1/02/221/011, EU/1/02/221/012, EU/1/02/221/013, EU/1/02/221/014, EU/1/02/221/015, EU/1/02/221/016 i EU/1/02/221/017.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 20.06.2002/20.06.2007r.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 23.06.2014 r.

3.5.2. Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek immunostymulujący/cytokina.

3.5.3. Kod ATC

L03A B11.

3.5.4. Dostępne preparaty

Pegasys 135 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań

Pegasys, 180 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań

Pegasys, 90 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Pegasys, 135 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Pegasys, 180 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Pegasys, 135 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Pegasys, 180 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

3.5.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Pegylowana postać interferonu alfa-2a (Pegasys) powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksygliadolu polietylenowego). Produkt Pegasys wykazuje w warunkach *in vitro* działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a.

Interferon alfa-2a jest sprzężony z bis-monometoksygliadolem polietylenowym w sposób polegający na kowalencyjnym podstawieniu jednego mola polimeru/mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 60 000, z czego cząsteczka białkowa stanowi w przybliżeniu 20 000.

U chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C odpowiadających na leczenie produktem Pegasys w dawce 180 mikrogramów do zmniejszenia miana HCV RNA dochodzi w dwóch fazach. W fazie pierwszej miano to zmniejsza się w ciągu 24 do 36 godzin od podania pierwszej dawki produktu Pegasys. W drugiej fazie (w kolejnych 4 do 16 tygodniach) do zmniejszenia miana dochodzi u tych chorych, którzy ostatecznie osiągają trwałą odpowiedź wirusologiczną. Rybawiryne w leczeniu skojarzonym z pegylowanym interferonem alfa-2a lub interferonem alfa nie wywiera znaczącego wpływu na kinetykę wirusa w ciągu pierwszych 4-6 tygodni.

Wchłanianie

U zdrowych ochotników, po podaniu pojedynczej dawki 180 mikrogramów produktu Pegasys we wstrzyknięciu podskórnym peginterferon alfa-2a był wykrywalny w surowicy krwi po 3-6 godzinach.

W ciągu 24 godzin stężenie leku w surowicy osiągało ok. 80 % wartości maksymalnej. Absorpcja leku jest przedłużona w czasie, a maksymalne stężenie w surowicy krwi osiągnięte jest po 72-96 godzinach od podania. Całkowita biodostępność produktu Pegasys wynosi 84 %, podobnie jak biodostępność interferonu alfa-2a.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym u ludzi peginterferon alfa-2a jest wykrywany głównie we krwi i płynie pozakomórkowym, a objętość dystrybucji (V_d) w stanie stacjonarnym wynosi 6 do 14 litrów. Z badań bilansu masy, dystrybucji tkankowej oraz badań autoradioluminograficznych całego ciała przeprowadzonych na szczurach wynika, że peginterferon alfa-2a poza osiągnięciem dużego stężenia we krwi, znajduje się także w wątrobie, nerkach i szpiku kostnym.

Metabolizm

Nie opisano w pełni metabolizmu produktu Pegasys, niemniej badania na szczurach wskazują, że głównym narządem eliminującym znakowany radioaktywnie produkt są nerki.

Wydalenie

U ludzi klirens peginterferonu alfa-2a jest około 100 razy wolniejszy w porównaniu z klirensem endogennego interferonu alfa-2a. Po podaniu dożylnym, okres półtrwania peginterferonu alfa-2a wynosi u zdrowych osobników około 60-80 godzin, podczas gdy standardowego interferonu – około 3-4 godzin. U pacjentów okres półtrwania po podaniu podskórnym jest dłuższy i wynosi średnio 160 godzin (84-353 godziny). Okres półtrwania może odzwierciedlać nie tylko fazę eliminacji związku, ale także przedłużone wchłanianie produktu Pegasys.

Farmkokinetyka liniowa/nieliniowa

Po podaniu raz w tygodniu, zarówno u osób zdrowych, jak i u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, obserwowano proporcjonalny do dawki wzrost ekspozycji na Pegasys.

W porównaniu do dawki jednorazowej, stosowanie u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C produktu Pegasys jeden raz w tygodniu przez pierwsze 6-8 tygodni prowadzi do 2-3 krotnego zwiększenia stężenia peginterferonu alfa-2a w surowicy krwi. W przypadku dalszego stosowania (ponad 8 tygodni, jedna dawka na tydzień) nie obserwuje się dalszej kumulacji. Stosunek stężenia maksymalnego do minimalnego po 48 tygodniach leczenia wynosi 1,5 do 2,0. Stężenie peginterferonu alfa-2a utrzymuje się w surowicy krwi przez cały tydzień (168 godzin).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Zaburzenie czynności nerek wiąże się z niewielkim zmniejszeniem wartości całkowitego klirensu oraz wydłużeniem okresu półtrwania produktu Pegasys. U 3 chorych z wartością klirensu kreatyniny pomiędzy 20 i 40 ml/min, średnia wartość całkowitego klirensu była mniejsza o 25 % w porównaniu do chorych z prawidłową czynnością nerek. U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializą, klirens leku jest zmniejszony o 25 do 45 %. W przypadku stosowania dawki 135 mikrogramów osiągnano podobną ekspozycję na lek, jak w przypadku podawania 180 mikrogramów u chorych z prawidłową czynnością nerek.

Płeć

U zdrowych kobiet i mężczyzn farmakokinetyka produktu Pegasys po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym jest podobna.

Dzieci i młodzież

W populacyjnym badaniu farmakokinetycznym (numer NR16141), 14 dzieci w wieku od 2 do 8 lat z WZW typu C otrzymywało Pegasys w monoterapii w dawce: 180 µg x pc./1,73 m². Profil farmakokinetyczny utworzony na podstawie badania wskazuje na linearną zależność wielkości powierzchni ciała i potencjalnego klirensu produktu w badanej grupie wiekowej. Im mniejsza powierzchnia ciała dziecka tym mniejszy jest klirens produktu i tym samym większa ekspozycja. Przewiduje się, że średnia ekspozycja (AUC) podczas przerwy w dawkowaniu będzie od 25% do 70% większa niż obserwowana u dorosłych otrzymujących stałą dawkę 180 mikrogramów.

Osoby w wieku podeszłym

W porównaniu do młodych zdrowych ochotników, u chorych powyżej 62. roku życia wchłanianie produktu Pegasys po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 180 mikrogramów było nieco opóźnione, ale nadal stałe (t_{max} 115 godzin u osób w wieku powyżej 62 lat vs. 82 godziny u młodszych). Wartość pola powierzchni pod krzywą stężenia leku w surowicy krwi (AUC) była nieznacznie większa u osób w podeszłym wieku (1663 w porównaniu do 1295 ng x godz/ml), ale maksymalne stężenie w surowicy krwi było podobne u osób powyżej 62. roku życia i młodych (9,1 w porównaniu do 10,3 ng/ml). Wyniki analizy ekspozycji na lek, odpowiedzi farmakodynamicznej oraz tolerancji leku pozwalają na stwierdzenie, że nie ma konieczności stosowania mniejszych dawek produktu Pegasys u chorych w wieku podeszłym.

Zaburzenie czynności wątroby

Farmakokinetyka produktu Pegasys jest podobna u zdrowych ochotników i chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Podobną ekspozycję na lek oraz profil farmakokinetyczny obserwowano zarówno u pacjentów z marskością (grupa A według Child-Pugh) jak i bez marskości.

Miejsce podawania leku

Miejsce wstrzykiwania podskórnego produktu Pegasys powinno być ograniczone do okolicy brzucha i ud, ponieważ wielkość wchłaniania obliczona w oparciu o krzywą AUC wskazuje, że po wstrzyknięciu

w okolicę brzucha i ud wchłanianie jest o około 20 – 30% większe. W porównaniu do podania w okolicę brzucha i ud, podanie w okolicę ramienia prowadziło do zmniejszonej ekspozycji na Pegasys.

3.5.6. Wskazania

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Produkt Pegasys wskazany jest w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych, ze stwierdzonym HCV RNA w surowicy krwi, również w przypadkach z wyrównaną marskością wątroby i (lub) współistniejącym, klinicznie stabilnym zakażeniem HIV.

Optymalnym sposobem leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C produktem Pegasys jest jego zastosowanie w skojarzeniu z rybawiryną. Skojarzone leczenie produktem Pegasys i rybawiryną jest zalecane u chorych wcześniej nieleczonych i u pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednio stosowane leczenie interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną.

Monoterapia jest wskazana głównie w przypadkach nietolerancji rybawiryny lub gdy jest ona przeciwwskazana.

3.5.7. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C.

Przed zastosowaniem terapii skojarzonej produktem Pegasys z rybawiryną należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny. W niniejszym opracowaniu nie przedstawiono sposobu dawkowania u chorych na zapalenie wątroby typu B, ponieważ nie jest to wskazanie oceniane w raporcie.

Dawki i czas trwania leczenia

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C - leczenie pacjentów wcześniej nieleczonych

Zalecane jest stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów, podawanej jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda, w skojarzeniu z doustnie podaną rybawiryną lub w monoterapii.

Dawki rybawiryny zalecane w terapii skojarzonej z produktem Pegasys przedstawiono w tabeli poniżej. Rybawiryna powinna być przyjmowana w trakcie posiłków.

Tabela 19. Zalecane dawkowanie w terapii skojarzonej u pacjentów zakażonych wirusem HCV.

Genotyp	Dawka produktu Pegasys	Dawka rybawiryny	Czas terapii
Genotyp 1 z niską wiremią i RVR*	180 mikrogramów	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	24 tygodnie lub 48 tygodni
Genotyp 1 z wysoką wiremią i RVR*	180 mikrogramów	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 tygodni
Genotyp 4 z RVR*	180 mikrogramów	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	24 tygodnie lub 48 tygodni
Genotyp 1 lub 4 bez RVR*	180 mikrogramów	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 tygodni
Genotyp 2 lub 3 bez RVR**	180 mikrogramów	800 mg	24 tygodnie
Genotyp 2 lub 3 z niską wiremią z RVR**	180 mikrogramów	800 mg ***	16 tygodni*** lub 24 tygodnie
Genotyp 2 lub 3 z wysoką wiremią z RVR**	180 mikrogramów	800 mg	24 tygodnie

* HCV RNA niewykrywalny w 4. oraz 24. tygodniu;

** ujemny RNA HCV w 4. tygodniu;

*** nie jest jasne czy większa dawka rybawiryny (np.1000/1200 mg/dobę dawkowana na masę ciała) daje wyższe odsetki SVR, niż dawka 800 mg/dobę, wówczas gdy leczenie zostaje skrócone do 16 tygodni.

Czas leczenia

Czas leczenia skojarzonego z rybawiryną w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C zależy od genotypu wirusa. Pacjenci zakażeni genotypem 1, którzy w 4. tygodniu mają wykrywalny HCV RNA, niezależnie od wartości wiremii przed leczeniem, powinni być leczeni przez okres 48 tygodni.

Leczenie trwające 24 tygodnie może być rozważone u pacjentów zakażonych:

- genotypem 1, z niskim mianem wirusa przed leczeniem ($\leq 800\ 000$ j.m./ml)
- genotypem 4 u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu. Jednakże, leczenie trwające 24 tygodnie może być związane z większym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 48 tygodni. U tych pacjentów przed podjęciem decyzji o czasie trwania leczenia należy wziąć pod uwagę tolerancję leczenia skojarzonego oraz dodatkowe czynniki, takie jak stopień włóknienia.

U pacjentów zakażonych genotypem 1 i wysokim mianem wirusa przed leczeniem ($> 800\ 000$ j.m./ml), u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu, skrócenie czasu leczenia powinno być rozważone z większą ostrożnością, ponieważ dostępne ograniczone dane sugerują, że może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

Pacjenci zakażeni genotypem 2 lub 3, którzy mają wykrywalny HCV RNA w 4. tygodniu leczenia, niezależnie od wartości wirerii przed leczeniem, powinni otrzymywać leczenie przez 24 tygodnie. Leczenie trwające jedynie przez 16 tygodni może być rozważone u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 z niskim mianem wirusa ($\leq 800\ 000$ j.m./ml) przed leczeniem, u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV RNA jest ujemny. Ogólnie leczenie trwające 16 tygodni może być związane z niższą szansą uzyskania odpowiedzi wirusologicznej i wyższym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 24 tygodnie. U tych pacjentów tolerancja leczenia skojarzonego i obecność dodatkowych klinicznych lub prognostycznych czynników takich jak stopień włóknienia powinny być brane pod uwagę przy rozważaniu odstępstw od standardowej długości leczenia trwającej 24 tygodnie. Skrócenie czasu leczenia u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 z wysokim mianem wirusa HCV RNA ($>800\ 000$ j.m./ml) przed leczeniem, którzy mają niewykrywalne HCV RNA w 4. tygodniu leczenia, powinno być rozważone z większą ostrożnością, gdyż może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów zakażonych genotypem 5 lub 6, dlatego zalecane jest u tych pacjentów leczenie skojarzone przez 48 tygodni dawką rybawiryny wynoszącą 1000/1200 mg na dobę.

Ostateczny kliniczny wpływ skrócenia początkowego leczenia do 16 tygodni zamiast leczenia trwającego 24 tygodnie jest nieznany, biorąc pod uwagę potrzebę leczenia pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie i z nawrotem wirerii po leczeniu.

Zalecany czas leczenia produktem Pegasys w monoterapii wynosi 48 tygodni.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C - pacjenci uprzednio leczeni

Zalecaną dawką produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 μg podawane jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Dla pacjentów <75 kg i ≥ 75 kg, dawki rybawiryny powinny wynosić, niezależnie od genotypu, odpowiednio 1000 mg na dobę i 1200 mg na dobę.

Pacjenci, u których wykryto wirusa w 12. tygodniu powinni zakończyć leczenie. Zalecany całkowity czas trwania terapii to 48 tygodni. Jeśli rozważa się leczenie u pacjentów zarażonych genotypem 1 wirusa, nieodpowiadających na poprzednie leczenie skojarzone peginterferonem i rybawiryną, zalecany całkowity czas trwania terapii to 72 tygodnie.

Współistniejące zakażenia HIV-HCV

Zalecaną dawką produktu Pegasys stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 mikrogramów 1 raz w tygodniu podskórnie przez okres 48 tygodni. Dla pacjentów zarażonych wirusem HCV o genotypie 1 oraz masie ciała < 75 kg i ≥ 75 kg, dawki rybawiryny powinny wynosić odpowiednio 1000 mg na dobę i 1200 mg na dobę. Pacjenci zarażeni wirusem HCV o genotypie innym niż 1 powinni otrzymywać 800 mg rybawiryny na dobę. Czas terapii krótszy niż 48 tygodni nie jest wystarczająco zbadany.

Przewidywanie odpowiedzi na leczenie i jej braku - u pacjentów wcześniej nieleczonych

Wczesna odpowiedź wirusologiczna po 12. tygodniu leczenia, definiowana jako spadek wiremii o 2 log lub obniżenie się poziomu HCV RNA poniżej progu wykrywalności, okazała się być wartością prognostyczną dla uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

Tabela 20. Wartość prognostyczna odpowiedzi wirusologicznej po 12. tygodniu w przypadku stosowania zalecanego schematu dawkowania produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną.

Genotyp	Brak odpowiedzi po 12. tygodniu	Wynik dodatni		Odpowiedź po 12. tygodniu	Wynik ujemny	
		Brak trwałej odpowiedzi wirusologicznej	Wartość prognostyczna		Trwała odpowiedź wirusologiczna	Wartość prognostyczna
Genotyp 1 (n=569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genotyp 2 i 3 (n=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

W monoterapii produktem Pegasys negatywna wartość prognostyczna trwałej odpowiedzi wirusologicznej wynosi 98%.

Podobną negatywną wartość prognostyczną obserwowano u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV leczonych produktem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną (odpowiednio 100% (130/130) lub 98% (83/85). Pozytywną wartość prognostyczną wynoszącą 45% (50/110) i 70% (59/84) obserwowano dla genotypu 1 i genotypu 2/3 u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV otrzymujących leczenie skojarzone.

Przewidywanie odpowiedzi na leczenie i jej braku - u pacjentów uprzednio leczonych

U pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii leczonych ponownie przez 48 lub 72 tygodnie, supresja wirusa w 12. tygodniu (niewykrywalny HCV RNA definiowany jako < 50 j.m./ml) okazała się być czynnikiem predykcyjnym trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Prawdopodobieństwo nieosią-

gnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 48. lub 72. tygodniu leczenia, jeśli supresji wirusa nie uzyskano w 12. tygodniu, wyniosło odpowiednio 96% (363 z 380) i 96% (324 z 339). Prawdopodobieństwo osiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 48. lub 72. tygodniu leczenia, jeśli supresję wirusa uzyskano w 12. tygodniu, wyniosło odpowiednio 35% (20 z 57) i 57% (57 z 100).

Modyfikacja dawki w przypadku działań niepożądanych

Zasady ogólne

Jeżeli niezbędne jest zredukowanie dawki leku spowodowane przez średnio nasilone lub ciężkie działania niepożądane (kliniczne i(lub) stwierdzone w badaniach dodatkowych), zazwyczaj wystarczające jest jej początkowe zmniejszenie do 135 mikrogramów na tydzień. Niemniej jednak, w niektórych przypadkach, może być konieczna dalsza redukcja do 90 lub 45 mikrogramów. Ponowne zwiększanie dawki lub powrót do dawki początkowej można rozważyć po zmniejszeniu się stopnia nasilenia działań niepożądanych.

Układ krwiotwórczy

Redukcja dawki leku jest zalecana w przypadku zmniejszenia się liczby neutrofilów do wartości $< 750/\text{mm}^3$. U chorych z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych (ANC) $< 500/\text{mm}^3$ należy przerwać leczenie produktem Pegasys do czasu, gdy wartość ANC osiągnie $> 1000/\text{mm}^3$. Leczenie można wówczas wznowić w początkowej dawce 90 mikrogramów i monitorować liczbę neutrofilów.

Redukcja dawki do 90 mikrogramów zalecana jest także w przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi do $< 50\,000/\text{mm}^3$. W przypadku zmniejszenia tej liczby do wartości $< 25\,000/\text{mm}^3$ zalecane jest przerwanie leczenia.

W razie wystąpienia niedokrwistości w trakcie terapii należy natychmiast postępować według poniższych zasad. Dawkę rybawiryny należy zredukować do 600 miligramów/dobę (200 miligramów rano i 400 miligramów wieczorem), jeśli dojdzie do wystąpienia jednego z następujących objawów niepożądanych: (1) u chorego bez istotnych chorób układu sercowo-naczyniowego nastąpi zmniejszenie stężenia hemoglobiny do wartości $< 10\text{ g/dl}$ ale $\geq 8,5\text{ g/dl}$ lub (2) u chorego ze stabilną chorobą układu sercowo-naczyniowego dojdzie do zmniejszenia stężenia hemoglobiny o $\geq 2\text{ g/dl}$ w trakcie 4 kolejnych tygodni w dowolnym okresie leczenia. Nie zaleca się powrotu do dawki początkowej rybawiryny. Leczenie rybawiryną powinno zostać całkowicie przerwane, jeśli dojdzie do wystąpienia jednego z następujących objawów niepożądanych: (1) u chorego bez istotnych chorób układu sercowo-naczyniowego nastąpi zmniejszenie stężenia hemoglobiny do wartości $< 8,5\text{ g/dl}$; (2) u chorego ze

stabilną chorobą układu sercowo–naczyniowego utrzymuje się stężenie hemoglobiny <12 g/dl pomimo 4 tygodni leczenia dawką zredukowaną. Jeżeli nieprawidłowość ustąpi, można wznowić leczenie rybawiryną w dawce 600 miligramów na dobę; dalsze zwiększanie dawki do 800 miligramów na dobę zależy od indywidualnej decyzji lekarza prowadzącego. Powrót do dawki początkowej nie jest zalecany.

Tabela 21. Dawkowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

	Redukcja dawki rybawiryny do 600 mg	Odstawienie rybawiryny	Redukcja dawki produktu Pegasys do 135 lub 90 lub 45 mikrogramów	Odstawienie produktu Pegasys	Przerwanie leczenia skojarzonego
Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC)	-	-	< 750/mm ³	< 500/mm ³	-
Liczba płytek krwi	-	-	< 50 000/mm ³ > 25 000/mm ³	-	< 25 000/mm ³
Stężenie Hb – bez choroby układu sercowo-naczyniowego	< 10 g/dl i ≥ 8,5 g/dl	< 8,5 g/dl	-	-	-
Stężenie Hb – stabilna choroba układu sercowo-naczyniowego	spadek o ≥2 g/dl w trakcie kolejnych 4 tygodni w dowolnym okresie leczenia	<12 g/dl pomimo leczenia przez 4 tygodnie zredukowaną dawką	-	-	-

W przypadku nietolerancji rybawiryny, leczenie produktem Pegasys należy kontynuować w monoterapii.

Czynność wątroby

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C często występują wahania nieprawidłowych wartości wyników badań czynności wątroby. W trakcie stosowania produktu Pegasys obserwowano zwiększenie aktywności ALT powyżej wartości początkowych, także u chorych, u których uzyskiwano odpowiedź wirusologiczną.

W badaniach klinicznych nad przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C z udziałem dorosłych pacjentów u 8 spośród 451 pacjentów leczonych terapią skojarzoną obserwowano izolowane zwiększenie aktywności ALT (≥ 10x górna granica wartości prawidłowych lub ≥ 2x wartość początkowa dla chorych z wartością początkową ALT ≥ 10x górna granica wartości prawidłowych), które ustąpiło bez redukcji dawek stosowanych leków. Jeżeli jednak obserwowane jest stopniowe zwiększenie lub utrzymujące się w czasie zwiększenie aktywności ALT, dawkę należy początkowo zredukować do 135 mikrogramów. Jeśli pomimo redukcji dawki nadal dochodzi do wzrostów aktywności ALT lub

jeżeli oprócz wzrostów aktywności ALT występuje także zwiększenie stężenia bilirubiny lub objawy niewyrównanej niewydolności wątroby, leczenie należy przerwać.

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B nierzadko stwierdza się przejściowe zwiększenia aktywności ALT, czasem do poziomu dziesięciokrotnie przewyższającego górną granicę normy, co może być odzwierciedleniem klirensu immunologicznego. Leczenia nie należy na ogół rozpoczynać, jeżeli aktywność ALT przekracza 10 razy górną granicę normy. Należy rozważyć kontynuowanie terapii z częstszą kontrolą czynności wątroby w momentach wzrostu aktywności ALT. W razie obniżenia dawki produktu Pegasys lub przerwania stosowania tego leku leczenie można podjąć na nowo po powrocie prawidłowych wartości omawianego parametru.

Szczególne grupy chorych

Chorzy w podeszłym wieku

Stosowanie produktu Pegasys u chorych w podeszłym wieku nie wymaga modyfikacji w stosunku do ogólnie zalecanego dawkowania 180 mikrogramów jeden raz na tydzień.

Dzieci i młodzież

Tylko ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności są dostępne dla dzieci i młodzieży (6-18 lat). Pegasys jest przeciwwskazany u noworodków i dzieci poniżej 3 lat, ze względu na obecność w preparacie alkoholu benzyłowego.

Chorzy z zaburzeniem czynności nerek

U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczenie zaczynać należy od dawki 135 mikrogramów. Niezależnie od dawki początkowej oraz stopnia zaawansowania niewydolności nerek, należy ściśle monitorować stan pacjentów, a w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, odpowiednio zredukować dawkę.

Chorzy z zaburzeniem czynności wątroby

Wykazano bezpieczeństwo i skuteczność produktu Pegasys w przypadku stosowania u chorych z wyrównaną marskością wątroby (grupa A wg klasyfikacji Child-Pugh). Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności produktu Pegasys u chorych z niewyrównaną marskością wątroby (grupa B lub C w klasyfikacji Child-Pugh lub chorzy z krwawieniami z żyłaków przełyku).

Klasyfikacja Child-Pugh dzieli chorych na grupy A, B, C (z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim stopniem nasilenia objawów), co odpowiada wartościom skali punktowej odpowiednio: 5-6, 7-9 i 10-15.

3.5.8. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, interferony alfa lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu;
- Zapalenie wątroby o etiologii autoimmunologicznej;
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub niewyrównana marskość wątroby;
- Noworodki i dzieci poniżej 3 lat, ze względu na obecność w preparacie alkoholu benzylowego
- Wywiad obciążony ciężką chorobą serca, w tym niestabilną lub niedostatecznie kontrolowaną chorobą serca w okresie ostatnich 6 miesięcy;
- Współistniejącym zakażeniem HIV-HCV i marskością wątroby lub zmianami ≥ 6 w skali Child-Pugh, chyba, że zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej zostało wywołane wyłącznie przez takie leki jak atazanawir i indynawir;
- Leczenie skojarzone z telbivudyną;
- U dzieci i młodzieży występowanie lub stwierdzone w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne, szczególnie ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze.

3.5.9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia psychiczne oraz ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

U niektórych pacjentów podczas leczenia produktem Pegasys, jak również, nawet po jego zakończeniu (w większości, w ciągu pierwszych sześciu miesięcy obserwacji po zakończeniu leczenia), opisywano występowanie ciężkich objawów ze strony OUN, w szczególności depresji, jak również myśli i prób samobójczych. Ponadto, podczas leczenia interferonami alfa, obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym zachowania agresywne (czasem skierowane wobec innych osób, takie jak wyobrażenia o popełnieniu morderstwa), zaburzenia dwubiegunowe, stan maniakalny, splątanie oraz zmiany stanu psychicznego. Wszyscy pacjenci powinni być poddawani ścisłej obserwacji w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych świadczących o zaburzeniach psychicznych. W przypadku stwierdzenia objawów zaburzeń psychicznych lekarz prowadzący powinien rozważyć potencjalny stopień ciężkości tych działań niepożądanych leku i ocenić wskazania do zastosowania odpowiednich środków leczniczych. Jeśli objawy psychiczne utrzymują się lub ulegają nasileniu, lub też wystąpią myśli samobójcze, zaleca się przerwanie podawania produktu Pegasys, obserwację pacjenta i zapewnienie mu odpowiedniej pomocy psychiatrycznej.

Pacjenci chorujący obecnie lub w przeszłości na poważne choroby psychiczne

Jeśli leczenie produktem Pegasys u pacjenta chorującego obecnie lub w przeszłości na poważną chorobę psychiczną jest w opinii lekarza niezbędne, można je rozpocząć jedynie pod warunkiem zapewnienia pacjentowi odpowiedniej, zindywidualizowanej diagnostyki i terapii zaburzeń psychicznych.

Stosowanie produktu Pegasys u dzieci i młodzieży z występującymi aktualnie lub w wywiadzie ciężkimi stanami psychicznymi jest przeciwwskazane.

Pacjenci używający/nadużywający substancji

Pacjenci zakażeni wirusem HCV, u których współwystępują zaburzenia związane z używaniem substancji (alkohol, marihuana, etc.) narażeni są podczas leczenia interferonem alfa na zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych lub zaostrzenia już istniejących zaburzeń psychicznych. Jeśli leczenie interferonem alfa zostało uznane za konieczne u tych pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia, współistniejące choroby psychiczne i potencjalne nadużywanie innych substancji, należy starannie ocenić i odpowiednio zabezpieczyć. Jeśli to konieczne, należy rozważyć wielodyscyplinarną opiekę nad pacjentem włącznie z opieką psychiatryczną lub opieką specjalisty ds. uzależnień w celu oceny, leczenia i obserwacji pacjenta. Pacjenci powinni być starannie monitorowani w trakcie leczenia, a nawet po zakończeniu leczenia. Wczesna interwencja jest zalecana w przypadku ponownego pojawienia się lub rozwoju zaburzeń psychicznych oraz używania powyższych substancji.

Wzrost i rozwój (dzieci i młodzieży)

W trakcie leczenia trwającego maksymalnie 48 tygodni, u pacjentów w wieku od 5 do 17 lat często obserwowano utratę masy ciała i zahamowanie wzrostu.

Badania laboratoryjne przed rozpoczęciem leczenia oraz w czasie jego prowadzenia

U wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia produktem Pegasys zalecane jest wykonanie standardowego zestawu badań hematologicznych i biochemicznych.

Poniższe wartości mogą być uważane za początkowe dla rozpoczęcia leczenia:

- liczba płytek krwi $\geq 90000/\text{mm}^3$;
- bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$;
- prawidłowo kontrolowana czynność tarczycy (TSH i T4).

Badania hematologiczne należy powtarzać po 2 i 4 tygodniach, a badania biochemiczne – w 4. tygodniu leczenia. Dodatkowe badania należy wykonywać okresowo w trakcie całej terapii.

W badaniach klinicznych stwierdzono, że stosowanie produktu Pegasys wiązało się ze zmniejszeniem zarówno całkowitej liczby leukocytów jak i bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) we krwi obwodowej, zazwyczaj w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia. Rzadko obserwowano dalsze zmniejszenie wymienionych parametrów po 8 tygodniach leczenia. Zmniejszenie wartości ANC było odwracalne po redukcji dawki leku lub jego odstawieniu, większość pacjentów osiągała wartości mieszczące się w granicach normy w ciągu 8 tygodni, a wszyscy pacjenci po około 16 tygodniach osiągnęli wartości sprzed leczenia.

W trakcie leczenia produktem Pegasys obserwowano zmniejszenie liczby płytek krwi; wartości te w okresie obserwacji po leczeniu, powracały do wartości sprzed rozpoczęcia terapii. W niektórych przypadkach może okazać się konieczna modyfikacja dawki leku.

Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny < 10 g/dl) obserwowano z częstością do 15% wśród pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C w badaniach klinicznych dotyczących leczenia skojarzonego produktem Pegasys i rybawiryną. Częstość zależała od czasu trwania terapii i dawki rybawiryny. Ryzyko wystąpienia niedokrwistości jest większe w populacji kobiet.

Podobnie jak w przypadku innych interferonów, w razie podawania produktu Pegasys w skojarzeniu z innymi lekami mogącymi hamować czynność szpiku, zachować należy szczególną ostrożność.

Jak podano w literaturze, pancytopenia i hamowanie czynności szpiku występują w ciągu 3 do 7 tygodni po podaniu peginterferonu i rybawiryny jednocześnie z azatiopryną. Ta mielotoksyczność była odwracalna w ciągu 4 do 6 tygodni po zaprzestaniu leczenia przeciwwirusowego HCV z jednocześnie stosowaną azatiopryną i nie powracała po ponownym rozpoczęciu monoterapii którymkolwiek z tych leków.

Użycie produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną w przewlekłym zapaleniu wątroby typu C u pacjentów z niepowodzeniem po wcześniejszej terapii nie było wystarczająco zbadane u pacjentów, którzy przerwali poprzednią terapię z powodu działań niepożądanych ze strony układu krwiotwórczego. Lekarz rozważający decyzję o podjęciu leczenia u tych pacjentów powinien rozważyć ryzyko i korzyści płynące z ponownego leczenia.

Układ wewnętrzwydzielniczy

W trakcie podawania interferonów alfa, w tym produktu Pegasys, obserwowano zaburzenia czynności tarczycy lub nasilenie uprzednio istniejących zaburzeń ze strony tego narządu. Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić stężenie TSH i T4. Leczenie produktem Pegasys można rozpocząć lub kontynuować wówczas, gdy możliwe jest utrzymanie stężenia TSH w zakresie wartości prawidłowych stosując odpowiednie leczenie farmakologiczne. W trakcie leczenia należy oznaczać stężenie TSH, w przypadku wystąpienia objawów mogących sugerować zaburzenia czynności tarczycy. Podczas leczenia produktem Pegasys obserwowano przypadki hipoglikemii, hiperglikemii i cukrzycy. Pacjenci z powyższymi stanami chorobowymi, które nie są odpowiednio kontrolowane przez leki, nie powinni rozpoczynać monoterapii produktem Pegasys lub skojarzonej terapii produktem Pegasys z rybawiryną. Pacjenci, u których te stany rozwiną się podczas leczenia i nie mogą być kontrolowane lekami, powinni odstawić produkt Pegasys lub przerwać leczenie skojarzone produktem Pegasys z rybawiryną.

Układ sercowo-naczyniowy

W trakcie leczenia interferonem alfa, w tym produktem Pegasys, mogą wystąpić: nadciśnienie tętnicze, arytmie pochodzenia nadkomorowego, zastoinowa niewydolność serca, ból w klatce piersiowej i zawał serca. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia u chorych z rozpoznaną wcześniej chorobą serca wykonać badanie elektrokardiograficzne. Należy czasowo lub całkowicie zaprzestać leczenia w przypadku pogorszenia się czynności układu krążenia. Wskazaniem do zmniejszenia dawki rybawiryny lub zaprzestania jej podawania chorym ze współistniejącymi chorobami układu sercowonaczyniowego, może być także wystąpienie niedokrwistości.

Czynność wątroby

Leczenie przerwać należy u chorych, u których w trakcie terapii dojdzie do dekompensacji czynności wątroby. W trakcie leczenia produktem Pegasys obserwuje się zwiększenie aktywności ALT powyżej wartości początkowej, również u chorych z odpowiedzią wirusologiczną. Leczenie należy przerwać, jeżeli zwiększenie aktywności ALT ma charakter postępujący i klinicznie istotny pomimo redukcji dawki lub jeśli towarzyszy mu zwiększenie stężenia bilirubiny bezpośredniej.

W przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B, w odróżnieniu od przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, nierzadko dochodzi do zaostrzenia przebiegu choroby w trakcie leczenia, charakteryzującego się przejściowym i potencjalnie istotnym wzrostem aktywności ALT w surowicy.

W badaniach klinicznych nad stosowaniem produktu Pegasys u osób zakażonych wirusem HBV znacznym zwiększeniu aktywności transaminaz towarzyszyły łagodne zmiany innych wskaźników czynności wątroby ale bez oznak dekompensacji tej czynności. W około połowie przypadków podwyższenia aktywności transaminaz do poziomu dziesięciokrotnie przewyższającego górną granicę normy zredukowano dawkę produktu Pegasys lub odstawiono lek do chwili normalizacji omawianego parametru, podczas gdy u pozostałych pacjentów leczenie kontynuowano bez zmian. We wszystkich przypadkach zalecano częstsze kontrole czynności wątroby.

Nadwrażliwość na lek

W trakcie leczenia interferonem alfa rzadko obserwowano poważne, ostre reakcje nadwrażliwości (jak np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksja). W przypadku wystąpienia takich reakcji leczenie należy przerwać i natychmiast wdrożyć odpowiednie postępowanie. Przerwanie terapii nie wymagają przemijające wysypki skórne.

Choroby autoimmunologiczne

U chorych otrzymujących produkty interferonu alfa obserwowano powstawanie antyprzeciwciał i zaburzeń autoimmunologicznych. Chorzy z predyspozycją do rozwoju zaburzeń autoimmunologicznych mogą należeć do grupy podwyższonego ryzyka. Chorzy z objawami charakterystycznymi dla zaburzeń autoimmunologicznych powinni zostać poddani dokładnej ocenie; w tej grupie chorych rozważyć należy powtórnie korzyści i ryzyko kontynuacji terapii interferonem.

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem były zgłaszane przypadki zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Ten zespół jest ziarniniakową chorobą o podłożu zapalnym dotyczącą oczu, narządu słuchu, opon i skóry. W przypadku podejrzenia zespołu VKH należy przerwać leczenie przeciwwirusowe i rozważyć terapię kortykosteroidami.

Gorączka/infekcje

Chociaż gorączka może być związana z zespołem objawów grypopodobnych często zgłaszanym w przebiegu leczenia interferonem, należy wykluczyć inne przyczyny utrzymywania się gorączki, w szczególności ciężkie infekcje (bakteryjne, wirusowe, grzybicze) zwłaszcza u chorych z neutropenią. Podczas leczenia alfa-interferonami, w tym produktem Pegasys, donoszono o ciężkich infekcjach (bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych) i posocznicy. W takim przypadku należy natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie zakażenia i rozważyć zakończenie terapii.

Zmiany w narządzie wzroku

Podczas leczenia produktem Pegasys donoszono w rzadkich przypadkach o retinopatii, w tym o krwotokach do siatkówki, „kłębków waty”, obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, neuropatii nerwu wzrokowego oraz niedrożności tętnicy lub żyły siatkówki, które mogą doprowadzić do utraty widzenia. Przed rozpoczęciem leczenia wszyscy chorzy powinni mieć wykonane badanie okulistyczne.

Każdy chory zgłaszający osłabienie lub utratę wzroku musi mieć przeprowadzone właściwe i pełne badanie okulistyczne. W trakcie terapii produktem Pegasys chorzy dorośli oraz dzieci i młodzież ze stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami wzroku (np. chorzy z retinopatią cukrzycową lub nadciśnieniową), powinni mieć wykonywane okresowo badanie okulistyczne. Leczenie produktem Pegasys powinno zostać przerwane w przypadkach nasilenia się lub wystąpienia nowych zaburzeń wzroku.

Zmiany w płucach

Podczas leczenia produktem Pegasys obserwowano objawy płucne, takie jak duszność, nacieki w tkance płucnej, zapalenie płuc i śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych. Leczenie należy przerwać w przypadku utrzymujących się nacieków w tkance płucnej, nacieków o niejasnym pochodzeniu lub zaburzonej czynności płuc.

Zmiany skórne

Leczenie interferonami alfa może wiązać się z zaostrzeniem przebiegu lub ujawnieniem się łuszczycy lub sarkoidozy. U chorych z łuszczycą Pegasys stosować należy ostrożnie; w przypadku wystąpienia lub nasilenia się objawów łuszczycy rozważyć należy przerwanie terapii.

Przeszczep narządów

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Pegasys z rybawiryną u pacjentów z przeszczepioną wątrobą i innymi narządami. Podczas leczenia produktem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną zgłaszano odrzucenia przeszczepów wątroby i nerek.

Współistnienie zakażenia HCV i HIV

Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego leków przeciw retrowirusowym, które są stosowane jednocześnie z interferonem i/lub rybawiryną, w szczególności z działaniami niepożądanymi i objawami toksyczności dla każdego produktu i ewentualną możliwością nasilenia toksyczności ze strony produktu Pegasys stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z rybawiryną. W badaniu NR 15961, u pacjentów stosujących jednocześnie stawudynę i interferon z lub bez

rybawiryny, częstość występowania zapalenia trzustki i/lub kwasicy mleczanowej wynosiła 3% (12/398).

U chorych ze współistniejącym zakażeniem HIV, u których stosuje się intensywne leczenie antyretrowirusowe (HAART – z ang. *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*), może wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej. Dlatego też w tej grupie chorych, w przypadku wprowadzania terapii produktem Pegasys i rybawiryną, należy zachować szczególną ostrożność (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla rybawiryny).

Chorzy z zakażeniem HIV i zaawansowaną marskością wątroby, u których stosuje się jednocześnie HAART oraz rybawirynę w skojarzeniu z interferonem, w tym z produktem Pegasys, mają także zwiększone ryzyko rozwoju niewyrównanej niewydolności wątroby i zgonu. Wartości wyjściowe u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem, które mogą być związane z dekompenacją czynności wątroby obejmują: podwyższony poziom bilirubiny, obniżone stężenie hemoglobiny, zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej lub zmniejszenie liczby płytek krwi oraz leczenie dydanozyną (ddl).

Jednoczesne podawanie rybawiryny i zydowudyny nie jest zalecane ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju niedokrwistości.

Podczas leczenia, u pacjentów, u których występuje zakażenie HIV i HCV, należy prowadzić ścisłą obserwację objawów podmiotowych i przedmiotowych dekompenacji czynności wątroby (w tym obrzęków, encefalopatii, krwawienia z żyłaków przełyku, zaburzeń czynności syntetyzujących wątroby; np. skala Child-Pugh oceniana na 7 lub więcej). Na ocenę w skali Child-Pugh mogą wpływać czynniki związane z leczeniem (hiperbilirubinemia pośrednia, zmniejszenie stężenia albumin) oraz niekoniecznie związane z dekompenacją czynności wątroby. Leczenie produktem Pegasys należy natychmiast przerwać u pacjentów z dekompenacją czynności wątroby.

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z liczbą limfocytów CD4 poniżej 200 komórek/ μ l. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku leczenia pacjentów z małą liczbą limfocytów CD4.

Zaburzenia zębów i około zębowe

U pacjentów otrzymujących produkt Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i około zębowe, które mogą prowadzić do wypadania zębów. Ponadto występująca suchość błony śluzowej jamy ustnej może mieć szkodliwy wpływ na zęby oraz błonę śluzową jamy ustnej podczas długotrwałego skojarzonego leczenia produktem Pegasys oraz rybawiryną. Pacjenci powinni

dokładnie myć zęby dwa razy dziennie i regularnie kontrolować stan uzębienia u dentysty. Ponadto, u niektórych pacjentów mogą występować wymioty. W przypadku wystąpienia takiej reakcji należy poradzić pacjentom, aby dokładnie płukali jamę ustną po zwymiotowaniu.

Zastosowanie peginterferonu jako długookresowej monoterapii podtrzymującej (niezarejestrowane zastosowanie)

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu (HALT-C) przeprowadzonym w USA na grupie pacjentów z HCV nieodpowiadających na leczenie i z różnym stopniem włóknienia wątroby, w czasie 3,5-letniej terapii produktem Pegasys w dawce 90 mikrogramów podawanym raz na tydzień w monoterapii nie obserwowano istotnego zmniejszenia odsetka włóknień lub związanych z tym klinicznie istotnych wydarzeń.

3.5.10. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma lub występuje ograniczona liczba danych klinicznych, dotyczących stosowania peginterferonu alfa-2a u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone z interferonem alfa-2a na zwierzętach nie wykazały jego toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3), lecz potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Produkt Pegasys można stosować w ciąży tylko wtedy, kiedy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy peginterferon alfa-2a lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Ze względu na mogące potencjalnie wystąpić reakcje niepożądane u dzieci karmionych piersią, przed rozpoczęciem leczenia należy zaprzestać karmienia piersią.

Płodność

Nie ma wystarczających danych dotyczących wpływu peginterferonu alfa-2a na płodność u kobiet. Odnotowano do tej pory wydłużenie cyklu menstruacyjnego po stosowaniu peginterferonu alfa-2a u samic małp.

Stosowanie z rybawiryną

Wykazano istotne działanie teratogenne i (lub) embriotoksyczne u zwierząt poddanych działaniu rybawiryny. Rybawiryna jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży. W celu uniknięcia ciąży u kobiet lub

partnerek mężczyzn leczonych produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną, należy podjąć wszelkie środki ostrożności. Pacjentki mogące potencjalnie zajść w ciążę muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci lub ich partnerki muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu.

Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji z innymi lekami zostały przeprowadzone tylko u osób dorosłych.

U zdrowych mężczyzn stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów 1 raz w tygodniu przez 4 tygodnie nie powodowało jakiegokolwiek wpływu na właściwości farmakokinetyczne mefenytoiny, dapsonu, debryzochiny i tolbutamidu, co sugeruje, że Pegasys w warunkach *in vivo* nie wpływa na czynność izoenzymów 3A4, 2C9, 2C19 i 2D6 cytochromu P 450.

W tym samym badaniu obserwowano zwiększenie o 25% wartości AUC dla teofiliny, będącej wskaźnikiem aktywności izoenzymu 1A2 cytochromu P450, co wykazuje, że Pegasys jest inhibitorem właśnie tego izoenzymu. U chorych otrzymujących jednocześnie Pegasys i teofilinę należy monitorować stężenie teofiliny w surowicy krwi i odpowiednio modyfikować jej dawkę. Interakcje pomiędzy teofiliną i produktem Pegasys przejawiać się mogą najsilniej po upływie ponad 4 tygodni leczenia.

Pacjenci zakażeni wyłącznie wirusem HCV i pacjenci zakażeni wyłącznie wirusem HBV

W badaniu farmakokinetycznym u 24 pacjentów zakażonych HCV, którzy otrzymywali jednocześnie metadon w leczeniu podtrzymującym (mediana dawki to 95 mg; zakres od 30 mg do 150 mg) oraz produkt Pegasys podskórnie, w dawce 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu przez 4 tygodnie, średnie stężenia metadonu były od 10 do 15% większe w porównaniu z wartościami na początku leczenia. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane, niemniej jednak pacjenci powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności metadonu. Szczególnie u pacjentów otrzymujących duże dawki metadonu należy rozważyć ryzyko wydłużenia odstępu QTc.

Rybawiryna, hamując aktywność dehydrogenazy monofosforanu inozy, może wpływać na metabolizm azatiopryny, prawdopodobnie prowadząc do nagromadzenia monofosforanu 6-metylotioinozy (6-MTIMP), który wiąże się z wystąpieniem mielotoksyczności u pacjentów leczonych azatiopryną. Należy unikać stosowania peginterferonu alfa-2a i rybawiryny jednocześnie z azatiopryną. W przypadkach, gdzie korzyści z podawania rybawiryny jednocześnie z azatiopryną uzasadniają potencjalne

ryzyko, zaleca się ścisłą hematologiczną kontrolę podczas jednoczesnego stosowania azatiporyny, aby rozpoznać objawy mielotoksyczności, kiedy będzie konieczne zakończenie leczenia tymi lekami.

Wyniki analizy parametrów farmakokinetycznych oznaczanych w trakcie głównych badań III fazy nie wykazały interakcji pomiędzy produktem Pegasys i lamiwudyną u pacjentów zakażonych wirusem HBV oraz produktem Pegasys i rybawiryną u pacjentów zakażonych wirusem HCV.

W badaniu klinicznym dotyczącym terapii skojarzonej telbiwudyną w dawce 600 mg na dobę z pegylowanym interferonem alfa-2a w dawce 180 mikrogramów, podawanym w leczeniu HBV podskórnice raz na tydzień, wykazano, iż ta skojarzona terapia związana jest ze zwiększonym ryzykiem powstania neuropatii obwodowej. Mechanizm tych zjawisk nie jest znany; zatem leczenie skojarzone telbiwudyny z innymi interferonami (pegylowanymi lub klasycznymi) może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem. Ponadto korzyści z terapii skojarzonej telbiwudyny z interferonem alfa (pegylowanym lub klasycznym) obecnie nie są ustalone. Zatem, leczenie skojarzone produktem Pegasys z telbiwudyną jest przeciwwskazane.

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

U 47 pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, którzy ukończyli trwające 12 tygodni badanie farmakokinetyczne mające na celu ocenę wpływu rybawiryny na procesy fosforyzacji wewnątrzkomórkowej niektórych nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (lamiwudyny i zydowudyny lub stawudyny), nie obserwowano oznak interakcji międzylekowych. Aczkolwiek, z powodu dużej różnorodności, przedział ufności był szeroki. Jednoczesne podawanie nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTIs) nie wydaje się wpływać na ekspozycję osoczną rybawiryny.

Jednoczesne podawanie rybawiryny i dydanozyny nie jest zalecane. Podczas jednoczesnego podawania rybawiryny i dydanozyny w warunkach *in vitro*, zwiększa się ekspozycja na dydanozynę lub jej aktywny metabolit (5-trójfosforan dideoksyadenozyny). Donoszono o przypadkach niewydolności wątroby zakończonych zgonem, jak również obwodowej neuropatii, zapaleniu trzustki i objawowej kwasicy mleczanowej podczas stosowania rybawiryny.

Podczas stosowania zydowudyny jako części schematu leczenia stosowanego w terapii HIV, zgłaszano nasilenie niedokrwistości spowodowanej stosowaniem rybawiryny, pomimo że dokładny mechanizm pozostaje do wyjaśnienia. Równoczesne stosowanie rybawiryny i zydowudyny nie jest zalecane z powodu zwiększonego ryzyka niedokrwistości. Wskazana jest rozważa w przypadku zastępowania

zydowudyny w schemacie ART, jeśli już został ustalony. Jest to szczególnie ważne u pacjentów z niedokrwistością, wywołaną przez stosowanie zydowudyny, w wywiadzie.

3.5.11. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pegasys wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Chorzy, u których wystąpią zawroty głowy, dezorientacja, senność lub zmęczenie muszą być ostrzeżeni, że nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać urządzeń mechanicznych.

3.5.1. Obecny sposób finansowania i reguły refundacji dotyczące ocenianej interwencji

W chwili powstawania opracowania peginterferon alfa 2a dostępny jest bezpłatnie dla pacjentów w ramach programu leczenia przewlekłego WZW typu C, opisanego szczegółowo w załączniku B.2. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (MZ 22/08/2014).

3.6. Opis komparatora – PegIntron® (peginterferon alfa-2b)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 11 czerwca 2014 roku (*ChPL PegIntron 2014*).

3.6.1. Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: SP Europe 73, rue de Stalle B-1180 Bruxelles Belgia.

Numer pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/00/131/001, EU/1/00/131/002, EU/1/00/131/003, EU/1/00/131/004, EU/1/00/131/005, EU/1/00/131/006, EU/1/00/131/007, EU/1/00/131/008, EU/1/00/131/009, EU/1/00/131/010, EU/1/00/131/011, EU/1/00/131/012, EU/1/00/131/013, EU/1/00/131/014, EU/1/00/131/015, EU/1/00/131/016, EU/1/00/131/017, EU/1/00/131/018, EU/1/00/131/019, EU/1/00/131/020, EU/1/00/131/021, EU/1/00/131/022, EU/1/00/131/023, EU/1/00/131/024, EU/1/00/131/025, EU/1/00/131/026, EU/1/00/131/027, EU/1/00/131/028, EU/1/00/131/029, EU/1/00/131/030, EU/1/00/131/031, EU/1/00/131/032, EU/1/00/131/034, EU/1/00/131/035, EU/1/00/131/036, EU/1/00/131/038, EU/1/00/131/039, EU/1/00/131/040, EU/1/00/131/042, EU/1/00/131/043, EU/1/00/131/044, EU/1/00/131/046, EU/1/00/131/047, EU/1/00/131/048, EU/1/00/131/050.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 25.05.2000/25.05.2010r.

3.6.2. Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa farmakoterapeutyczna : Leki stymulujące, interferony.

3.6.3. Kod ATC

L03AB10.

3.6.4. Dostępne preparaty

PegIntron 50 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
PegIntron 80 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
PegIntron 100 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
PegIntron 120 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
PegIntron 150 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

PegIntron 50 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

PegIntron 80 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

PegIntron 100 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

PegIntron 120 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

PegIntron 150 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

3.6.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Rekombinowany interferon alfa-2b jest kowalencyjnie połączony z glikolem monometoksypolietylenowym. Średnio na 1 mol polimeru przypada mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 31 300 Daltonów, z których około 19 300 stanowi część białkowa.

Mechanizm działania

Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że biologiczna aktywność produktu PegIntron pochodzi z zawartej w nim cząsteczki interferonu alfa-2b. Interferony działają przez łączenie się ze specyficznymi receptorami błonowymi znajdującymi się na powierzchni komórek. Badania innych interferonów wykazały ich specyfikę gatunkową. Jednakże niektóre gatunki małp (np. rezusy) są wrażliwe na farmakodynamiczną stymulację interferonami ludzkimi typu 1.

Po połączeniu z błoną komórkową interferon zapoczątkowuje ciąg wewnątrzkomórkowych reakcji, obejmujących indukcję niektórych enzymów. Uważa się, że proces ten przynajmniej częściowo warunkuje różne rodzaje komórkowych odpowiedzi na interferon, w tym hamowanie replikacji wirusa w komórkach zakażonych wirusami, hamowanie proliferacji komórek oraz działania immunomodulujące, takie jak zmiana aktywności fagocytarnej makrofagów i nasilenie specyficznej cytotoksyczności limfocytów w stosunku do komórek docelowych. Każde z wymienionych działań lub wszystkie razem mogą warunkować lecznicze działania interferonu.

Rekombinowany interferon alfa-2b hamuje także replikację wirusów w warunkach *in vitro* i *in vivo*. Chociaż dokładny mechanizm przeciwwirusowego działania rekombinowanego interferonu alfa-2b jest nieznan, wydaje się, że zmienia on metabolizm komórki gospodarza. Działanie to powoduje

zahamowanie replikacji wirusa, a jeżeli dojdzie do replikacji, wiriony potomne nie są zdolne do opuszczenia komórki.

Działanie farmakodynamiczne

Farmakodynamikę produktu PegIntron oceniano w badaniu wykonanym u zdrowych ochotników, otrzymujących jednorazowo wzrastające dawki. U uczestników badań mierzono zmiany temperatury w jamie ustnej, stężenia białek efektorowych, takich jak neopteryna surowicy i 2'5'-syntetaza oligoadenylnowa (2'5'-OAS) oraz liczbę krwinek białych i neutrofilów. U osób otrzymujących PegIntron występowało lekkie, zależne od dawki, zwiększenie temperatury ciała. Po podaniu pojedynczych dawek produktu PegIntron od 0,25 do 2,0 mikrogramów/kg mc./tydzień, stężenia neopteryny w surowicy zwiększały się w sposób zależny od dawki. Zmniejszenie liczby neutrofilów i krwinek białych obserwowane pod koniec 4. tygodnia było skorelowane z dawką produktu PegIntron.

Właściwości farmakokinetyczne

PegIntron jest dobrze scharakteryzowaną, zmodyfikowaną glikolem polietylenowym (pegylowaną), pochodną interferonu alfa-2b i składa się głównie z frakcji monopegylowanych. Okres półtrwania produktu PegIntron w osoczu jest wydłużony w porównaniu z okresem półtrwania niepegylowanego interferonu alfa-2b. PegIntron ma zdolność przekształcania się do wolnego interferonu alfa-2b przez depegylację. Biologiczna aktywność pegylowanych izomerów jest jakościowo podobna, ale słabsza od aktywności wolnego interferonu alfa-2b.

Po podaniu podskórnym produktu jego maksymalne stężenie w surowicy występuje między 15. a 44. godziną od podania i utrzymuje się do 48–72 godzin po podaniu.

Wartości C_{max} i AUC produktu PegIntron zwiększają się w sposób zależny od dawki. Średnia pozorna objętość dystrybucji wynosi 0,99 l/kg.

W trakcie wielokrotnego podawania produktu dochodzi do kumulacji immunoreaktywnych interferonów. Jednakże obserwuje się tylko nieznaczne zwiększenie aktywności biologicznej oznaczonej metodami biologicznymi.

Średni (SD) okres półtrwania produktu PegIntron w fazie eliminacji wynosi około 40 godzin (13,3 godzin), a klirens 22,0 ml/h/kg. Mechanizmy wpływające na klirens interferonów u człowieka nie zostały w pełni poznane. Jednakże wydalanie nerkowe stanowi mniejszą część (około 30%) klirensu całkowitego produktu PegIntron.

Zaburzenia czynności nerek

Klirens nerkowy stanowi około 30% klirensu całkowitego produktu PegIntron. W badaniu, w którym pacjentom z zaburzoną czynnością nerek podawano produkt w dawce pojedynczej (1,0 mikrogram/kg mc.) wartości C_{max} , AUC i okres półtrwania zwiększały się wraz ze stopniem niewydolności nerek.

Po wielokrotnym podaniu produktu PegIntron (1,0 mikrogram/kg mc. podawany podskórnie raz w tygodniu przez cztery tygodnie) klirens produktu PegIntron zmniejszył się średnio o 17% u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/minutę) i średnio o 44% u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/minutę) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Biorąc pod uwagę wyniki po podaniu jednorazowym klirens u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek nie poddawanych dializom i hemodializowanych był podobny. Dawkę produktu PegIntron stosowanego w monoterapii należy zmniejszyć u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów z klirens kreatyniny < 50 ml/minutę nie wolno stosować produktu PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną.

Ze względu na dużą międzyosobniczą zmienność farmakokinetyki interferonu zaleca się ściśle nadzorowanie pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek w czasie leczenia produktem PegIntron.

Zaburzenia czynności wątroby.

Nie badano farmakokinetyki produktu PegIntron u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku ≥ 65 lat.

Nie stwierdzono wpływu wieku na farmakokinetykę produktu PegIntron podawanego podskórnie w dawce 1,0 mikrogram/kg mc. Dane wskazują, że nie ma konieczności zmiany dawkowania produktu PegIntron w związku z zaawansowanym wiekiem pacjenta.

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne produktu PegIntron i rybawiryny (w postaci kapsułek i roztworu doustnego) po podaniu wielokrotnym u dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oceniano w badaniu klinicznym. U dzieci i młodzieży otrzymujących odpowiednią do powierzchni ciała dawkę produktu PegIntron wynoszącą $60 \mu\text{g}/\text{m}^2 \text{ pc./tydzień}$, szacunkowy wskaźnik narażenia w odstępie pomiędzy kolejnymi dawkami dawkowania po przekształceniu logarytmicznym

określono na 58% (90% CI: 141-177%), wyższy niż u osób dorosłych otrzymujących dawkę 1,5 µg/kg mc./tydzień.

Czynniki neutralizujące interferon.

Oznaczanie czynników neutralizujących interferon prowadzono w próbkach surowicy pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym produktu PegIntron. Czynniki neutralizującymi interferon są przeciwciała, które neutralizują przeciwwirusową aktywność interferonu. Czynniki neutralizujące występują u 1,1% pacjentów otrzymujących PegIntron w dawce 0,5 mikrograma/kg mc.

Przenikanie do płynu nasiennego

Badano przenikanie rybawiryny do płynu nasiennego. Jej stężenie w płynie nasiennym jest w przybliżeniu dwukrotnie większe niż w surowicy. Oszacowano jednak ogólny wpływ rybawiryny na organizm partnerki po współżyciu płciowym z leczonym pacjentem i okazało się, że pozostaje on znikomy w porównaniu z terapeutycznym stężeniem rybawiryny w osoczu.

3.6.6. Wskazania

Dorośli (terapia trójlekowa)

PegIntron, w skojarzeniu z rybawiryną i boceprewirem (terapia trójlekowa), jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C), wywołanego zakażeniem wirusem genotypu 1, u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i powyżej) z wyrównaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego produktem PegIntron z rybawiryną i boceprewirem należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) rybawiryny i boceprewiru.

Dorośli (terapia dwulekowa i monoterapia)

PegIntron jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat i powyżej) z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których stwierdza się RNA wirusa HCV (HCV-RNA), w tym pacjentów z wyrównaną marskością wątroby i (lub) współistniejącym zakażeniem wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby.

PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną (terapia dwulekowa) jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych wcześniej nieleczonych pacjentów, w tym u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby oraz dorosłych

pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednio stosowane leczenie skojarzone interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) z rybawiryną lub leczenie interferonem alfa w monoterapii.

Monoterapia interferonem, w tym produktem PegIntron, jest wskazana głównie w przypadku nietolerancji rybawiryny lub przeciwwskazań do jej stosowania.

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego produktem PegIntron i rybawiryną należy zapoznać się z ChPL rybawiryny.

Dzieci i młodzież (terapia dwulekowa)

PegIntron jest wskazany, w schemacie leczenia skojarzonego z rybawiryną w leczeniu dzieci w wieku 3 lat i powyżej oraz młodzieży, chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C wcześniej nieleczonych, bez cech dekompensacji czynności wątroby i ze stwierdzonym HCV-RNA.

Podjmując decyzję o nieodraczaniu leczenia do chwili osiągnięcia wieku dorosłego, należy wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone powodowało zahamowanie wzrostu, co u niektórych pacjentów może być nieodwracalne. Decyzję o rozpoczęciu leczenia należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie.

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego produktem PegIntron i rybawiryną, należy zapoznać się z ChPL rybawiryny w postaci kapsułek lub roztworu doustnego.

3.6.7. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane tylko przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Dawkowanie

PegIntron należy podawać raz w tygodniu, podskórnie. Dawkowanie u dorosłych zależy od tego, czy stosuje się leczenie skojarzone z rybawiryną, czy monoterapię.

Leczenie skojarzone produktem PegIntron i rybawiryną.

PegIntron w dawce 1,5 mikrograma/kg mc./tydzień w skojarzeniu z rybawiryną w postaci kapsułek.

Pacjentom o różnej masie ciała można podać, w skojarzeniu z rybawiryną, zalecaną dawkę 1,5 µg/kg mc. produktu PegIntron, stosując wstrzykiwacze lub fiolki o różnej mocy, zgodnie z tabelą zaprezen-

owaną poniżej. Rybawiryne w kapsułkach podaje się codziennie, doustnie, z jedzeniem, w dwóch podzielonych dawkach (rano i wieczorem).

Tabela 22. Dawkowanie peginterferonu alfa 2b w leczeniu skojarzonym.

Masa ciała (kg)	PegIntron		Rybawiryne w postaci kapsułek	
	Moc produktu w fiolece lub wstrzykiwaczu (µg/0,5 ml)	Podawanie raz w tygodniu (ml)	Całkowita dawka dobową (mg)	Liczba kapsułek (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 (2 rano, 2 wieczorem)
40-50	80	0,4	800	4 (2 rano, 2 wieczorem)
51-64	80	0,5	800	4 (2 rano, 2 wieczorem)
65-75	100	0,5	1000	5 (2 rano, 3 wieczorem)
76-80	120	0,5	1000	5 (2 rano, 3 wieczorem)
81-85	120	0,5	1200	6 (3 rano, 3 wieczorem)
86-105	105	0,5	1200	6 (3 rano, 3 wieczorem)
> 105	> 105	0,5	1400	7 (3 rano, 4 wieczorem)

Czas trwania leczenia – pacjenci wcześniej nieleczeni

Przewidywalność trwałej odpowiedzi wirusologicznej. U pacjentów z wirusem o genotypie 1, u których brak oznaczalnego HCV-RNA lub nie wystąpiła odpowiedź wirusologiczna w 4. lub 12. tygodniu leczenia, jest bardzo małe prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Należy rozważyć przerwanie leczenia.

Genotyp 1

U pacjentów, u których po 12 tygodniach brak oznaczalnego HCV-RNA, należy kontynuować leczenie przez dalsze dziewięć miesięcy (tj. łącznie 48 tygodni).

Pacjentów, u których po 12 tygodniach leczenia będzie oznaczalne HCV-RNA, ale wystąpi zmniejszenie HCV-RNA o ≥ 2 log w porównaniu z wartością początkową, należy poddać ponownej ocenie w 24. tygodniu leczenia. U pacjenta, u którego w tym punkcie czasowym HCV-RNA będzie nieoznaczalne, należy zastosować pełen kurs leczenia (tj. w sumie 48 tygodni). Natomiast, jeżeli w 24. tygodniu leczenia, HCV-RNA będzie w dalszym ciągu oznaczalne, należy rozważyć przerwanie leczenia.

W podgrupie pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 i niskim mianie wirusa ($< 600\ 000$ j.m./ml), u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu, leczenie można przerwać po 24 tygodniach tera-

pii lub przedłużyć o kolejne 24 tygodnie (tj. całkowity czas terapii wyniesie 48 tygodni). Jednakże, leczenie trwające 24 tygodnie może być związane z większym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 48 tygodni.

Genotypy 2 lub 3

Zaleca się, aby pacjentów leczyć przez 24 tygodnie, z wyjątkiem pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV, których należy leczyć przez 48 tygodni.

Genotyp 4

Uważa się, że pacjentów z wirusem o genotypie 4 jest trudniej leczyć, a ograniczone dane (n=66) wskazują, że czas leczenia jest porównywalny z czasem leczenia pacjentów o genotypie 1.

Czas trwania leczenia – jednoczesne zakażenie wirusem HCV i HIV

Zalecany czas trwania leczenia pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV wynosi 48 tygodni, niezależnie od genotypu.

Przewidywalność uzyskania lub braku odpowiedzi wirusologicznej

Wykazano, że czynnikiem rokowniczym dla uzyskania trwałej odpowiedzi jest wczesna odpowiedź wirusologiczna do 12. tygodnia, definiowana jako dwukrotne zmniejszenie miana wirusa w skali logarytmicznej (2 log) lub niewykrywalne ilości HCV-RNA. Ujemna przewidywalna wartość dla uzyskania trwałej odpowiedzi u pacjentów z współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV leczonych produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną wynosiła 99% (67/68). Dodatnia przewidywalna wartość obserwowana u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV, otrzymujących leczenie skojarzone, wynosiła 50% (52/104;).

Czas trwania leczenia – ponowne leczenie

Przewidywalność trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Wszyscy pacjenci bez względu na genotyp, u których w 12. tygodniu leczenia miano HCV-RNA w surowicy jest poniżej granicy oznaczalności, powinni otrzymać terapię 48-tygodniową. U pacjentów z nawrotem wirerii (np. HCV-RNA poniżej granicy oznaczalności) w 12. tygodniu leczenia, jest mało prawdopodobne uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej po 48 tygodniach terapii.

Nie badano terapii skojarzonej pegylowanym interferonem alfa-2b i rybawiryną, stosowanej powtórnie, dłużej niż 48 tygodni, u pacjentów z genotypem 1, u których nie uzyskano odpowiedzi wirusologicznej.

Nie przedstawiono dawkowania stosowanego w grupie dzieci i młodzieży, ponieważ nie jest to populacja docelowa dla niniejszego raportu.

Monoterapia produktem PegIntron - dorośli

W monoterapii PegIntron podaje się w dawce 0,5 lub 1,0 µg/kg mc./tydzień. Najmniejszą dostępną mocą produktu w fiolce lub wstrzykiwaczu jest 50 µg/0,5 ml. Dlatego pacjentom, którym zalecono dawkę 0,5 µg/kg mc./tydzień, należy podać objętość zawierającą przepisaną dawkę zgodnie z tabelą poniżej. Stosując 1,0 µg/kg mc./tydzień należy podobnie dostosować objętości lub można użyć fiołki o innej mocy, tak jak w podano w tabeli poniżej. Monoterapii produktem PegIntron nie badano u pacjentów z współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV.

Tabela 23. Dawkowanie peginterferonu alfa 2b w monoterapii.

Masa ciała (kg)	0,5 µg/kg mc.		1,0 µg/kg mc.	
	Moc produktu w fiolce lub wstrzykiwaczu (µg/0,5 ml)	Podawanie raz w tygodniu (ml)	Moc produktu w fiolce lub wstrzykiwaczu (µg/0,5 ml)	Podawanie raz w tygodniu (ml)
30-35	50*	0,15	50	0,3
36-45	50*	0,2	50	0,4
46-56	50*	0,25	50	0,5
57-72	50	0,3	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
106-120**	80	0,4	120	0,5

* należy stosować fiołki. Minimalna objętość, którą można podać wstrzykiwaczem, to 0,3 ml;

** dla pacjentów > 120 kg, dawkę produktu PegIntron należy obliczyć na podstawie indywidualnej masy ciała pacjenta.

Czas trwania leczenia

U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź wirusologiczna w 12. tygodniu, należy kontynuować leczenie przez okres co najmniej trzech kolejnych miesięcy (tj. łącznie 6 miesięcy). Decyzję o przedłużeniu leczenia do jednego roku należy podjąć w oparciu o inne czynniki prognostyczne (np. genotyp, wiek > 40 lat, płeć męska, włóknienie mostkowe).

Modyfikacja dawkowania u wszystkich pacjentów

W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lub nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych w trakcie leczenia produktem PegIntron w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną, należy modyfikować dawki każdego z leków do czasu zmniejszenia się działań niepożądanych. Należy podawać dawkę, która jest jak najbardziej zgodna z zalecaną dawką standardową, ponieważ stosowanie się do zalecanego schematu może mieć duże znaczenie dla wyniku leczenia. Zasady modyfikacji dawkowania opracowano na podstawie badań klinicznych dotyczących modyfikacji dawkowania.

Zasady zmniejszania dawki w leczeniu skojarzonym

Tabela 24. Zasady modyfikowania dawkowania w leczeniu skojarzonym (z rybawiryną) na podstawie wyników badań laboratoryjnych.

Parametry laboratoryjne	Zmniejszyć tylko dobową dawkę rybawiryny, jeśli:	Zmniejszyć tylko dawkę produktu PegIntron, jeśli:	Przerwać leczenie skojarzone, jeśli:
Hemoglobina	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Dorośli: hemoglobina u pacjentów ze stabilną chorobą serca w wywiadzie Dzieci i młodzież: nie dotyczy	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny o > 2 g/dl w ciągu dowolnego, 4-tygodniowego okresu w trakcie trwania leczenia (stałe zmniejszenie dawki)		< 12 g/dl po 4 tygodniach od zmniejszenia dawki
Leukocyty	-	< 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1,0 x 10 ⁹ /l
Neutrofile	-	< 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Płytki krwi		50 x 10 ⁹ /l (dorośli)	< 25 x 10 ⁹ /l (dorośli)
Bilirubina związana	-	-	2,5 x GGN*
Bilirubina wolna	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (przez > 4 tygodnie)
Kreatynina surowicy	-	-	> 2,0 mg/dl
Klirens kreatyniny	-	-	Należy przerwać leczenie rybawiryną, jeśli klirens kreatyniny < 50 ml/minutę
Aminotransferaza alaninowa (ALT) lub Aminotransferaza asparagianowa (AspAT)	-	-	2 x wartość początkowa i 10 x GGN* 2 x wartość początkowa i 10 x GGN*

* górna granica normy.

Odnośnik 1. U pacjentów dorosłych dawka rybawiryny zostanie pierwszy raz zmniejszona o 200 mg/dobę (z wyjątkiem pacjentów otrzymujących produkt w dawce 1400 mg; w takim przypadku zmniejszenie dawki powinno wynosić o 400 mg/dobę). W razie konieczności dawka rybawiryny może

być zmniejszona po raz drugi o kolejne 200 mg/dobę. Pacjenci, u których dawka rybawiryny zostanie zmniejszona do 600 mg na dobę, otrzymują jedną kapsułkę 200 mg rano i dwie kapsułki 200 mg wieczorem.

U pacjentów dorosłych dawka produktu PegIntron zostanie pierwszy raz zmniejszona o 1 µg/kg mc./tydzień. W razie konieczności dawka produktu PegIntron może być po raz drugi zmniejszona o 0,5 µg/kg mc./tydzień. U pacjentów stosujących PegIntron w monoterapii: w celu zmniejszenia dawki należy zapoznać się z punktem Zasady zmniejszania dawkowania produktu PegIntron w monoterapii.

Zmniejszenie dawki produktu PegIntron u dorosłych można osiągnąć przez zmniejszenie przepisanej objętości lub przez zastosowanie produktu o mniejszej mocy, jak przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Dwustopniowe zmniejszenie dawki produktu PegIntron w leczeniu skojarzonym u dorosłych.

Pierwsze zmniejszenie dawki produktu PegIntron o 1 µg/kg mc.				Drugie zmniejszenie dawki produktu PegIntron o 0,5 µg/kg mc.			
Masa ciała (kg)	Moc produktu PegIntron	Podawana dawka produktu PegIntron (g)	Podawana objętość produktu PegIntron (ml)	Masa ciała (kg)	Moc produktu PegIntron	Podawana dawka produktu PegIntron (g)	Podawana objętość produktu PegIntron (ml)
< 40	50 µg/0,5 ml	35	0,35	< 40	50 µg/0,5 ml	20	0,2
40-50	50 µg /0,5 ml	45	0,45	40-50	50 g/0,5 ml	25	0,25
51-64	80 µg /0,5 ml	56	0,35	51-64	50 g/0,5 ml	30	0,3
65-75	80 µg/0,5 ml	72	0,45	65-75	50 g/0,5 ml	35	0,35
76-85	80 µg/0,5 ml	80	0,5	76-85	50 g/0,5 ml	45	0,45
86-105	120 µg/0,5 ml	96	0,4	86-105	50 g/0,5 ml	50	0,5
> 105	120 µg /0,5 ml	108	0,45	> 105	80 g/0,5 ml	64	0,4

* należy stosować fiolki. Minimalna objętość, którą można podać wstrzykiwaczem, to 0,3 ml.

Zasady zmniejszania dawkowania produktu PegIntron w monoterapii u dorosłych

Zasady modyfikowania dawkowania u dorosłych pacjentów stosujących PegIntron w monoterapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Zasady modyfikowania dawkowania produktu PegIntron w monoterapii u dorosłych pacjentów na podstawie wyników badań laboratoryjnych.

Parametry laboratoryjne	Zmniejszyć do połowy dawkę produktu PegIntron, jeśli:	Przerwać leczenie produktem PegIntron, jeśli:
Neutrofile	$< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Płytki krwi	$< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Zmniejszenie dawki produktu PegIntron u dorosłych pacjentów, którzy stosują 0,5 g/kg mc. W monoterapii, można osiągnąć przez zmniejszenie przepisanej objętości o połowę. Jeśli konieczne, należy stosować fiołki 50 µg/0,5 ml, ponieważ minimalna objętość, którą można podać wstrzykiwaczem, to 0,3 ml.

U dorosłych pacjentów, którzy stosują 1,0 µg/kg mc. produktu PegIntron w monoterapii, zmniejszenie dawki można osiągnąć przez zmniejszenie przepisanej objętości o połowę lub przez zastosowanie mniejszej mocy, jak przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Zmniejszenie dawki produktu PegIntron do 1,0 Mg/kg mc. w monoterapii u dorosłych.

Masa ciała (kg)	Docelowa zmniejszona dawka (µg)	Moc produktu w fiołce lub wstrzykiwaczu (µg/0,5 ml)	Podawanie raz w tygodniu (ml)	Podana dawka (µg)
30-35	15	50*	0,15	15
36-45	20	50*	0,20	20
46-56	25	50*	0,25	25
57-72	32	50	0,3	30
73-89	40	50	0,4	40
90-106	50	50	0,5	50
> 106	60	80	0,4	64

* należy stosować fiołki. Minimalna objętość, którą można podać wstrzykiwaczem, to 0,3 ml.

Szczególne grupy pacjentów

Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

Monoterapia

U pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności nerek produkt PegIntron należy stosować ostrożnie. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/minutę) początkową dawkę produktu PegIntron, należy zmniejszyć o 25%. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/minutę) początkową dawkę produktu PegIntron, należy zmniejszyć o 50%. Brak danych dotyczących podawania produktu PegIntron

u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 15 ml/minutę. Pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, w tym pacjentów poddawanych hemodializom, należy ściśle nadzorować. Jeśli czynność nerek w czasie stosowania produktu PegIntron ulega pogorszeniu należy przerwać leczenie.

Leczenie skojarzone

U pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/minutę nie wolno stosować produktu PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną (patrz ChPL rybawiryny). W przypadku podawania w skojarzeniu z rybawiryną, osoby z zaburzoną czynnością nerek należy ściśle monitorować ze względu na możliwość wystąpienia niedokrwistości.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby

Nie stosować produktu PegIntron u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, gdyż nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 roku życia)

Brak wyraźnego wpływu wieku na farmakokinetykę produktu PegIntron. Z danych uzyskanych u pacjentów w podeszłym wieku, którym jednorazowo podano produkt PegIntron wynika, że nie ma konieczności zmiany dawkowania ze względu na wiek.

3.6.8. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, jakkolwiek interferon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub nie poddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich sześciu miesięcy.
- Ciężkie, wyniszczające choroby zasadnicze.
- Zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym lub inne choroby autoimmunologiczne w wywiadzie.
- Ciężkie zaburzenie czynności lub zdekompensowana marskość wątroby.
- Wcześniej stwierdzone choroby tarczycy nie poddające się leczeniu konwencjonalnymi metodami.
- Padaczka i (lub) zaburzenie czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN).
- Pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem HCV i HIV z marskością wątroby i liczbą ≥ 6 punktów wg skali Child-Pugh.
- Skojarzone stosowanie produktu leczniczego PegIntron z telbivudyną.

3.6.9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia psychiczne i zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

U niektórych pacjentów w czasie leczenia produktem PegIntron, a nawet po jego zakończeniu, przede wszystkim w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia, obserwowano ciężkie objawy ze strony OUN, szczególnie depresję, myśli i próby samobójcze. Podczas leczenia interferonami alfa obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym agresywne zachowanie (czasami skierowane wobec innych, takie jak wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi), zaburzenia afektywne dwubiegunowe, mania, splątanie i zaburzenia stanu psychicznego. Zaleca się uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiegokolwiek objawy podmiotowe lub przedmiotowe zaburzeń psychicznych. Jeżeli wystąpią takie objawy niepożądane, lekarz prowadzący musi wziąć pod uwagę zagrożenie, jakie mogą one stanowić i rozważyć konieczność odpowiedniego postępowania leczniczego. Jeżeli objawy zaburzeń psychicznych utrzymują się lub nasilają lub stwierdzi się myśli samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia produktem PegIntron. Pacjenta należy poddać leczeniu psychiatrycznemu, jeśli jest to konieczne.

Pacjenci z ciężkimi stanami psychicznymi występującymi aktualnie lub w wywiadzie.

Jeśli stwierdzono konieczność leczenia peginterferonem alfa-2b u dorosłych pacjentów z ciężkimi stanami psychicznymi, występującymi aktualnie lub w wywiadzie, leczenie należy rozpocząć tylko po upewnieniu się, że wykonano właściwą indywidualną diagnostykę i wdrożono odpowiednie postępowanie medyczne tego stanu psychicznego. Stosowanie produktu PegIntron u dzieci i młodzieży z występującymi aktualnie lub w wywiadzie ciężkimi stanami psychicznymi jest przeciwwskazane. W czasie leczenia interferonem alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną i 6 miesięcy po jego zakończeniu, myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano inne psychiczne działania niepożądane (np. depresja, labilność emocjonalna i senność).

Pacjenci używający lub nadużywający substancji psychoaktywnych

U pacjentów zakażonych HCV, u których występują zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych (alkoholu, pochodnych konopi indyjskich, itp.), jest podwyższone ryzyko rozwoju nowych lub zaostrzenie już istniejących zaburzeń psychicznych podczas leczenia interferonem alfa. Jeśli u tych pacjentów zastosowanie interferonu alfa uzna się za konieczne, przed rozpoczęciem terapii należy określić, czy u pacjenta nie występują choroby psychiczne i uważnie ocenić możliwość używania innych substancji psychoaktywnych oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie. W razie ko-

nieczności należy rozważyć wielodyscyplinarne podejście do problemu, uwzględniając w procesie oceny, leczenia i dalszej obserwacji pacjenta udział specjalisty z dziedziny zdrowia psychicznego lub specjalisty od uzależnień. W trakcie leczenia, a nawet po jego zakończeniu, pacjenta należy ściśle kontrolować. Jeśli wystąpią lub powrócą zaburzenia psychiczne lub związane z używaniem substancji psychoaktywnych, zaleca się wczesną interwencję.

Dosyć istotne otępienie i śpiączkę, w tym przypadki encefalopatii, obserwowano u niektórych pacjentów, zazwyczaj w podeszłym wieku, otrzymujących duże dawki i leczonych ze wskazań onkologicznych. Chociaż te objawy są zwykle przemijające, u niektórych pacjentów pełne ich ustąpienie nastąpiło w okresie do trzech tygodni. Bardzo rzadko, po podaniu dużych dawek interferonu alfa, występowały napady padaczkowe.

Wszyscy pacjenci w wybranych badaniach dotyczących przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C mieli wykonaną biopsję wątroby przed włączeniem do badania, jednakże w pewnych przypadkach (np. u pacjentów z genotypem 2 i 3), możliwe jest rozpoczęcie leczenia bez histologicznego potwierdzenia. Należy poddać pod dyskusję aktualne wytyczne, aby ustalić czy biopsja wątroby jest konieczna przed rozpoczęciem leczenia.

Ostra nadwrażliwość

Podczas leczenia interferonem alfa-2b rzadko obserwowano ostre reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksję). Jeżeli wystąpią takie reakcje podczas leczenia produktem PegIntron, należy przerwać jego stosowanie i niezwłocznie wdrożyć odpowiednią terapię. Występowanie przemijających wysypek nie powoduje konieczności przerwania leczenia.

Układ sercowo-naczyniowy.

Podobnie jak w przypadku leczenia interferonem alfa-2b, należy ściśle monitorować dorosłych pacjentów leczonych produktem PegIntron, z zastoinową niewydolnością serca lub zawałem serca w wywiadzie i (lub) wcześniejszymi lub aktualnie występującymi zaburzeniami rytmu. U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności serca zaleca się wykonywanie badań elektrokardiograficznych przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem PegIntron. Zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe) poddają się zazwyczaj konwencjonalnemu leczeniu, ale może być konieczne zaprzestanie stosowania produktu PegIntron. Brak danych dotyczących dzieci i młodzieży z chorobą serca w wywiadzie.

Czynność wątroby.

Podobnie jak w przypadku innych interferonów, należy przerwać leczenie produktem PegIntron u pacjentów, u których wartości wskaźników krzepnięcia zwiększą się, ponieważ może to wskazywać na dekompensację czynności wątroby.

Gorączka.

Gorączka może być związana z zespołem grypopodobnym, opisywanym często podczas leczenia interferonem; należy wykluczyć inne przyczyny długotrwanie utrzymującej się gorączki.

Nawodnienie.

U pacjentów leczonych produktem PegIntron należy utrzymywać odpowiednie nawodnienie, ponieważ u niektórych pacjentów leczonych interferonami alfa obserwowano niedociśnienie związane z utratą płynów. Może być konieczne uzupełnianie płynów.

Zmiany w płucach.

U pacjentów leczonych interferonem alfa rzadko obserwowano nacieki w płucach, śródmiąższowe zapalenie płuc i zapalenie płuc, prowadzące niekiedy do śmierci. U każdego pacjenta, u którego wystąpi gorączka, kaszel, duszność lub inne objawy ze strony układu oddechowego, należy wykonać zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej. Jeżeli zdjęcie uwidoczni nacieki w płucach lub istnieją dowody zaburzenia czynności płuc, pacjenta należy ściśle monitorować, a jeżeli jest to uzasadnione, leczenie interferonem alfa należy przerwać. Wydaje się, że natychmiastowe zaprzestanie podawania interferonu alfa i leczenie kortykosteroidami wiąże się z ustępowaniem objawów niepożądanych ze strony płuc.

Choroby autoimmunologiczne.

Donoszono o powstawaniu autoprzeciwciał i rozwoju chorób z autoagresji podczas leczenia interferonami alfa. Pacjenci ze skłonnościami do rozwoju zaburzeń autoimmunologicznych mogą mieć zwiększone ryzyko ich rozwoju podczas leczenia interferonami alfa. Pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi przypominającymi choroby autoimmunologiczne należy dokładnie ocenić, a współczynnik ryzyko-korzyść dalszego leczenia interferonem należy określić ponownie.

U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem donoszono o wystąpieniu przypadków zespołu Vogta-Koyanagi-Harady (VKH). Zespół ten jest ziarniniakową chorobą o podłożu zapalnym, z objawami dotyczącymi oczu, słuchu, opon mózgowych i skóry. Jeśli istnieje

podejrzanie wystąpienia zespołu VKH, należy odstawić leczenie przeciwwirusowe i rozważyć dalszą terapię kortykosteroidami.

Zmiany w narządzie wzroku.

Po leczeniu interferonami alfa rzadko opisywano występowanie chorób oczu, w tym krwotoków do siatkówki, wysiękowe zapalenie siatkówki oraz zamknięcie tętnicy lub żyły siatkówki. U wszystkich pacjentów należy wykonywać badanie oczu przed rozpoczęciem leczenia. U każdego pacjenta zgłaszającego objawy oczne, w tym utratę ostrości widzenia lub zawężenie pola widzenia, należy wykonać badanie okulistyczne. Zaleca się okresowe badanie wzroku w czasie leczenia produktem PegIntron, szczególnie u pacjentów mających choroby związane z rozwojem retinopatii, takie jak: cukrzyca lub nadciśnienie. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem PegIntron u pacjentów, u których pojawi się nowa lub nasili się istniejąca już choroba oczu.

Zmiany dotyczące tarczycy.

U dorosłych pacjentów leczonych interferonem alfa z powodu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C niezbyt często występowały zaburzenia czynności tarczycy, zarówno jej niedoczynność, jak i nadczynność. U około 21% dzieci, którym podawano produkt PegIntron i rybawiryne stwierdzono zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę - tyreotropiny (TSH, z ang. *thyroid stimulating hormone*). U kolejnych około 2% stwierdzono przemijające zmniejszenie wartości stężenia poniżej dolnej granicy normy. Stężenie TSH należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia produktem PegIntron i każdą wykrytą w tym czasie nieprawidłowość czynności tarczycy należy poddać standardowemu leczeniu. Jeśli u pacjenta w czasie leczenia wystąpią objawy wskazujące na możliwość zaburzeń czynności tarczycy, należy oznaczyć stężenia TSH. W przypadku zaburzeń czynności tarczycy można kontynuować leczenie produktem PegIntron, jeżeli stężenia TSH można utrzymać w zakresie wartości prawidłowych za pomocą leku. Dzieci i młodzież należy badać co 3 miesiące w celu wykrycia zaburzeń czynności tarczycy (np. TSH).

Zaburzenia metabolizmu.

Obserwowano hipertrójglicydemie, czasami ciężką, lub jej nasilenie. Z tego powodu zaleca się monitorowanie stężenia lipidów.

Współistniejące zakażenie wirusem HCV i HIV

Toksyczność mitochondrialna oraz kwasica mleczanowa U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV i poddawanych intensywnej terapii przeciwretrowirusowej (HAART, z ang. Highly Active An-

ti-Retroviral Therapy) istnieje zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej. Należy zachować szczególną ostrożność dołączając produkt PegIntron i rybawirynę do terapii HAART (patrz ChPL rybawiryny).

Dekompensacja czynności wątroby u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV z zaawansowaną marskością wątroby

U pacjentów zakażonych jednocześnie HCV i HIV z zaawansowaną marskością wątroby, poddawanych terapii HAART, może występować zwiększone ryzyko dekompensacji czynności wątroby i zgonu. Dołączenie samego interferonu alfa lub w skojarzeniu z rybawiryną może zwiększać to ryzyko w tej podgrupie pacjentów. Do innych czynników usposabiających, które mogą być związane z wystąpieniem większego ryzyka dekompensacji czynności wątroby u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV, należą leczenie dydanozyną oraz podwyższone wartości bilirubiny w surowicy krwi.

Pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV, którzy jednocześnie otrzymują leczenie przeciwretrowirusowe (ARV) oraz przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby, należy dokładnie monitorować, oceniając stopień nasilenia niewydolności wątroby wg skali Child-Pugh. U pacjentów, u których następuje wzrost dekompensacji czynności wątroby, należy natychmiast przerwać leczenie przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby i ponownie rozpocząć leczenie ARV. Hematologiczne nieprawidłowości u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV U pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie peginterferonem alfa-2b i rybawiryną oraz HAART, może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia nieprawidłowości hematologicznych (takich jak neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość) w porównaniu z grupą pacjentów zakażonych tylko wirusem HCV. Pomimo że większość tych zaburzeń może być korygowana poprzez redukcję dawki, w tej grupie pacjentów należy dokładnie monitorować parametry hematologiczne.

U pacjentów leczonych produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną oraz zydowudyną istnieje zwiększone ryzyko rozwoju niedokrwistości. W związku z tym leczenie skojarzone produktem PegIntron z rybawiryną oraz zydowudyną nie jest zalecane.

Pacjenci z małą liczbą limfocytów CD4+

U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV z liczbą limfocytów CD4+ mniejszą niż 200 komórek/ μ l dostępny jest ograniczony zasób danych o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia (n = 25). Dlatego też w czasie leczenia pacjentów z małą liczbą limfocytów CD4+ konieczna jest szczególna ostrożność.

Należy odwołać się do Charakterystyki Produktu Leczniczego odpowiedniego produktu leczniczego z grupy leków przeciwretrowirusowych, który ma być stosowany jednocześnie z terapią przeciw HCV, w celu zdobycia informacji oraz umiejętności postępowania związanego z działaniem toksycznym każdego z leków oraz możliwością nakładania się z profilem toksyczności produktu PegIntron i rybawiryny.

Zaburzenia zębów i przyzębia.

U pacjentów otrzymujących produkt PegIntron w skojarzeniu rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i przyzębia. Mogą one prowadzić do utraty zębów. Ponadto, suchość w jamie ustnej może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej jamy ustnej w czasie długotrwałego leczenia produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą wystąpić wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy zalecić pacjentowi dokładne wypłukanie jamy ustnej po wymiotach.

Biorcy narządów.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu PegIntron w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u biorców wątroby lub innych narządów. Wstępne wyniki wskazują, że leczenie interferonem alfa może być związane ze zwiększeniem współczynnika odrzucenia przeszczepionej nerki. Obserwowano również odrzucenie przeszczepionej wątroby.

Inne.

Ze względu na doniesienia, że interferon alfa zaostrza przebieg wcześniej istniejącej łuszczycy i sarkoidozy, stosowanie produktu PegIntron u pacjentów z łuszczycą lub sarkoidozą jest zalecane tylko wtedy, gdy możliwa korzyść przewyższa potencjalne ryzyko.

Badania laboratoryjne.

U każdego pacjenta przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykonywanie standardowych badań hematologicznych, badań chemicznych krwi i badań czynności tarczycy. Występujące przed rozpoczęciem leczenia produktem PegIntron wartości początkowe, które można traktować jako akceptowane wartości graniczne, przedstawiono poniżej:

- Płytki krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$

- Neutrofile $\geq 1500/\text{mm}^3$
- Stężenie TSH musi pozostawać w granicach przyjętej normy.

Badania laboratoryjne należy wykonać po upływie 2 i 4 tygodni leczenia, a następnie okresowo, gdy jest to uzasadnione klinicznie. Podczas leczenia należy okresowo oznaczać miano wirusa RNA HCV.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku PegIntron

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 0,7 ml co znaczy, że jest praktycznie „wolny od sodu”.

W badaniu klinicznym wykazano, że peginterferon alfa-2b podawany w niskiej dawce (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydzień}$) jest nieskuteczny w długotrwałej monoterapii podtrzymującej (trwającej średnio 2,5 roku) stosowanej w ramach zapobiegania progresji choroby u nieodpowiadających na leczenie pacjentów z wyrównaną marskością wątroby. W porównaniu z zaniechaniem leczenia nie obserwowano żadnego istotnego statystycznie wpływu na czas, jaki upłynął do momentu wystąpienia pierwszego zdarzenia klinicznego (dekompensacja czynności wątroby, rak wątrobowokomórkowy, zgon i (lub) przeszczep wątroby). Dlatego peginterferon nie powinien być stosowany w długotrwałej monoterapii podtrzymującej.

3.6.10. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

PegIntron można stosować u kobiet w wieku rozrodczym tylko wtedy, gdy podczas leczenia stosują skuteczną antykoncepcję.

Leczenie skojarzone z rybawiryną

Pacjentki oraz partnerki pacjentów leczonych produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną powinny zachować szczególne środki ostrożności, aby uniknąć zajścia w ciążę. Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci lub ich partnerki powinni stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu (patrz ChPL rybawiryny).

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania interferonu alfa-2b u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Interferon alfa-2b wykazywał właściwości poronne u zwierząt z grupy naczelnych. Prawdopodobnie PegIntron ma także takie działanie.

Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. PegIntron można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem dla płodu.

Leczenie skojarzone z rybawiryną

Rybawiryna stosowana w okresie ciąży wywołuje ciężkie wady wrodzone, dlatego u kobiet w ciąży leczenie rybawiryną jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy składniki produktu przenikają do mleka u ludzi. Z uwagi na możliwość wystąpienia objawów niepożądanych u karmionych niemowląt, należy zaprzestać karmienia piersią przed rozpoczęciem leczenia.

3.6.11. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W sondażowym badaniu dotyczącym wielokrotnego podawania związków metabolizowanych przez cytochrom P-450 u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, otrzymujących produkt PegIntron jeden raz w tygodniu (1,5 µg/ kg mc.) przez 4 tygodnie, wykazano zwiększenie aktywności CYP2D6 i CYP2C8/9. Nie stwierdzono zmian aktywności CYP1A2, CYP3A4 lub N-acetylotransferazy.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania peginterferonu alfa-2b z lekami metabolizowanymi przez CYP2D6 i CYP2C8/9, szczególnie lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak: warfaryna i fenytoina (CYP2C9) oraz flekainid (CYP2D6). Obserwowane zmiany mogą być częściowo związane z poprawą czynności metabolicznej w wyniku zmniejszenia stanu zapalnego wątroby u pacjentów leczonych produktem PegIntron. Z tego powodu należy zachować ostrożność rozpoczynając podawanie produktu PegIntron u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby leczonych lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, których metabolizm jest wrażliwy na niewielkie zmiany czynności wątroby.

W badaniach farmakokinetyki po podaniu wielokrotnym produktu PegIntron i rybawiryny nie obserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych między tymi lekami.

Metadon

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, otrzymujących metadon w stałej dawce podtrzymującej i wcześniej nieleczonych peginterferonem alfa-2b, podawanie podskórnie 1,5 mikrograma/kg mc./tydzień produktu PegIntron przez 4 tygodnie spowodowało zwiększenie o około 15% (95% przedział ufności, 103-128%) wartości AUC R-metadonu. Kliniczne znaczenie tych danych nie jest znane, należy jednak obserwować, czy u pacjentów nie występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy nasilonego działania uspokajającego oraz depresja oddechowa. Szczególnie u pacjentów otrzymujących duże dawki metadonu należy rozważyć ryzyko wydłużenia odstępu QTC. Jednoczesne zakażenie wirusem HCV i HIV analogi nukleozydowe. Zastosowanie analogów nukleozydowych w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi nukleozydami powodowało wystąpienie kwasicy mleczanowej. W badaniu farmakologicznym *in vitro* rybawiryna zwiększa stężenie fosforylowanych metabolitów nukleozydów purynowych. Działanie to może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej, wywołanej stosowaniem analogów nukleozydów purynowych (np. dydanozyny czy abakawiru). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rybawiryny i dydanozyny. Istnieją doniesienia o przypadkach toksyczności mitochondrialnej, w szczególności kwasicy mleczanowej i zapalenia trzustki. Niektóre z nich prowadziły do zgonu (patrz ChPL rybawiryny).

Podczas stosowania rybawiryny, kiedy jednocześnie stosowana była zydowudyna w leczeniu HIV, obserwowano zaostrzenie niedokrwistości, chociaż dokładny mechanizm tego działania wymaga wyjaśnienia. Nie zaleca się jednoczesnego leczenia produktami zawierającymi rybawirynę i zydowudynę, z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia niedokrwistości. Należy rozważyć zastąpienie zydowudyny, jeśli zdecydowano o leczeniu skojarzonym z leczeniem przeciwretrowirusowym (ARV). Jest to szczególnie ważne u pacjentów, u których z historii choroby wynika, że zydowudyna wywołała u nich niedokrwistość.

Wyniki badania klinicznego, w którym oceniano leczenie skojarzone telbiwudyną w dawce wynoszącej 600 mg na dobę i pegylowanym interferonem alfa-2a, podawanym raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych, w dawce wynoszącej 180 mikrogramów, wskazują na to, że takie leczenie skojarzone wiąże się ze zwiększeniem ryzyka rozwoju neuropatii obwodowej. Mechanizm leżący u podłoża tego zjawiska jest nieznan. Ponadto nie wykazano bezpieczeństwa ani skuteczności skojarzonego leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B telbiwudyną i interferonami. Z tego względu stosowanie produktu leczniczego PegIntron w skojarzeniu z telbiwudyną jest przeciwwskazane.

3.6.12. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjentów leczonych produktem PegIntron należy ostrzec, że w przypadku wystąpienia zmęczenia, senności lub splątania powinni unikać prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

3.6.1. Obecny sposób finansowania i reguły refundacji dotyczące ocenianej interwencji

W chwili powstawania opracowania peginterferon alfa 2b dostępny jest bezpłatnie dla pacjentów w ramach programu leczenia przewlekłego WZW typu C, opisanego szczegółowo w załączniku B.2. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (MZ 22/08/2014).

3.7. Spis tabel

Tabela 1. Pozawątrobowe manifestacje przewlekłego WZW typu C (Stefanova-Petrova 2007, zmodyfikowane).....	15
Tabela 2. Czynniki ryzyka szybkiej progresji WZW do marskości wątroby (Juszczak 2014).....	16
Tabela 3. Klasyfikacja Child-Pugh niewydolności wątroby (Juszczak 2014).	17
Tabela 4. Definicje stanów związanych z leczeniem WZW C (Halota 2010, Halota 2014).	22
Tabela 5. Czas leczenia przeciwwirusowego przewlekłego WZW C w terapii dwulekowej(Halota 2010, Halota 2011).	25
Tabela 6. Zalecane produkty lecznicze do skojarzonej terapii oraz czas trwania skojarzonej terapii produktem OLYSIO.	51
Tabela 7. Wytyczne dotyczące przerywania leczenia u pacjentów otrzymujących produkt OLYSIO w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną w trakcie leczenia.....	52
Tabela 8. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i zalecenia dotyczące dawkowania.....	60
Tabela 9. Ocena punktowa martwicy według skali Metavir (Guido 2011).	84
Tabela 10. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Scheuera (Guido 2011).....	85
Tabela 11. Kryteria histopatologiczne oceny wg Ishaka (Guido 2011).....	85
Tabela 12. Wytyczne dotyczące przerywania leczenia produktem Incivo, peginterferonem alfa i rybawiryną.....	92
Tabela 13. Wytyczne dotyczące kontrolowania reakcji skórnych i przerywania leczenia produktem INCIVO, rybawiryną i peginterferonem alfa.	97
Tabela 14. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i zalecenia dotyczące dawkowania.....	107
Tabela 15. Czas trwania leczenia na podstawie terapii zależnej od odpowiedzi (RGT, z ang. Response-Guided Therapy) u pacjentów bez marskości wątroby, wcześniej nieleczonych lub u których wcześniejsze leczenie interferonem i rybawiryną zakończyło się niepowodzeniem.....	121
Tabela 16. Dane o interakcjach farmakokinetycznych boceprewiru.	131
Tabela 17. Dawka preparatu Rebetol, w przeliczeniu na masę ciała, u pacjentów zakażonych wirusem HCV lub zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV, niezależnie od genotypu.	143
Tabela 18. Zasady modyfikowania dawkowania na podstawie wyników badań laboratoryjnych.	146
Tabela 19. Zalecane dawkowanie w terapii skojarzonej u pacjentów zakażonych wirusem HCV.	166
Tabela 20. Wartość prognostyczna odpowiedzi wirusologicznej po 12. tygodniu w przypadku stosowania zalecanego schematu dawkowania produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną.	168
Tabela 21. Dawkowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.....	170
Tabela 22. Dawkowanie peginterferonu alfa 2b w leczeniu skojarzonym.....	189
Tabela 23. Dawkowanie peginterferonu alfa 2b w monoterapii.	191

Tabela 24. Zasady modyfikowania dawkowania w leczeniu skojarzonym (z rybawiryną) na podstawie wyników badań laboratoryjnych.	192
Tabela 25. Dwustopniowe zmniejszenie dawki produktu PegIntron w leczeniu skojarzonym u dorosłych.	193
Tabela 26. Zasady modyfikowania dawkowania produktu PegIntron w monoterapii u dorosłych pacjentów na podstawie wyników badań laboratoryjnych.	194
Tabela 27. Zmniejszenie dawki produktu PegIntron do 1,0 Mg/kg mc. w monoterapii u dorosłych.	194

3.8. Spis wykresów

Wykres 1. Struktura genomu wirusa HCV (wg Banerjee 2010).....	11
Wykres 2. Etapy cyklu życiowego wirusa zapalenia wątroby typu C (wg Fukasawa 2010).....	14
Wykres 3. Schemat algorytmu postępowania diagnostycznego przy podejrzeniu WZW typu C (Juszczak 2014).....	20
Wykres 4. Schemat terapii trójlekowej z wykorzystaniem boceprewiru (ChPL Victrelis 2014).....	26
Wykres 5. Schemat terapii trójlekowej z wykorzystaniem telaprewiru (ChPL Incivo 2014).....	26
Wykres 6. Schemat terapii trójlekowej z wykorzystaniem symeprewiru (ChPL Olysio 2014).....	27
Wykres 7. Algorytm oceny histologicznej aktywności WZW C Metavir (Guido 2011).....	84
Wykres 8. Czas trwania leczenia pacjentów nieleczonych oraz pacjentów wcześniej leczonych z nawrotem choroby.....	91
Wykres 9. Czas trwania leczenia pacjentów wcześniej leczonych z wcześniejszą częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi.....	92