

Incivo[®] (telaprewir)

w leczeniu przewlekłego WZW typu C

Analiza problemu decyzyjnego

Wersja 3.1

Kraków 2015

Wykonawca:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Autorzy:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 3.1 – ostatnia aktualizacja dnia 28 stycznia 2015 r.

Spis treści

Wykaz skrótów	7
1. Analiza problemu decyzyjnego.....	9
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	10
1.2. Opis problemu decyzyjnego	11
1.2.1. Wirusowe zapalenie wątroby typu C (ICD-10: B17.1, B18.2)	11
1.2.2. Epidemiologia	12
1.2.3. Przebieg kliniczny zakażenia HCV oraz jego powikłania	14
1.2.4. Diagnostyka zakażenia.....	19
1.2.5. Leczenie WZW C	23
1.2.6. Rokowania	29
1.3. Obecna praktyka kliniczna – program lekowy leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C	30
1.4. Definicja populacji docelowej.....	45
1.5. Liczebność populacji docelowej	46
1.6. Opis ocenianej interwencji – Incivo (telaprewir).....	48
1.6.1. Zagadnienia rejestracyjne	48
1.6.2. Grupa farmakoterapeutyczna	48
1.6.3. Kod ATC	48
1.6.4. Dostępne preparaty.....	48
1.6.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	49
1.6.6. Wskazania.....	52
1.6.7. Dawkowanie i sposób podawania	53
1.6.8. Przeciwwskazania.....	56
1.6.9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	56
1.6.10. Wpływ na płodność, ciążę i laktację	61
1.6.11. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	62
1.6.12. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	71
1.6.13. Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania.....	72
1.6.14. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	72
1.7. Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania telaprewiru w terapii wirusowego zapalenia wątroby typu C	73

1.8.	Rekomendacje agencji HTA	88
1.8.1.	Rekomendacje AOTM.....	88
1.8.2.	Rekomendacje zagraniczne	88
1.9.	Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru.....	93
1.10.	Dobór punktów końcowych	95
1.11.	Zakres analiz	96
1.11.1.	Analiza efektywności klinicznej	96
1.11.2.	Analiza ekonomiczna	97
1.11.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	98
2.	Piśmiennictwo	100
3.	Załączniki	108
3.1.	Opis skal histopatologicznej oceny zmian w przebiegu WZW C	109
3.1.1.	Skala METAVIR.....	109
3.1.2.	Skala Scheuera.....	110
3.1.3.	Skala Ishaka	110
3.2.	Opis komparatora – Pegasys® (peginterferon alfa 2a)	112
3.2.1.	Zagadnienia rejestracyjne	112
3.2.2.	Grupa farmakoterapeutyczna	112
3.2.3.	Kod ATC	112
3.2.4.	Dostępne preparaty.....	112
3.2.5.	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	113
3.2.6.	Wskazania.....	116
3.2.7.	Dawkowanie i sposób podawania	116
3.2.8.	Przeciwwskazania.....	123
3.2.9.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	123
3.2.10.	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	130
3.2.11.	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	131
3.2.12.	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	133
3.2.13.	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	133
3.3.	Opis komparatora – PegIntron® (peginterferon alfa-2b)	134
3.3.1.	Zagadnienia rejestracyjne	134
3.3.2.	Grupa farmakoterapeutyczna	134
3.3.3.	Kod ATC	134

3.3.4.	Dostępne preparaty.....	134
3.3.5.	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	135
3.3.6.	Wskazania.....	138
3.3.7.	Dawkowanie i sposób podawania	139
3.3.8.	Przeciwwskazania.....	146
3.3.9.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	147
3.3.10.	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	153
3.3.11.	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	154
3.3.12.	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	156
3.3.13.	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	156
3.4.	Opis komparatora – Rebetol® (rybawiryne).....	157
3.4.1.	Zagadnienia rejestracyjne	157
3.4.2.	Grupa farmakoterapeutyczna	157
3.4.3.	Kod ATC	157
3.4.4.	Dostępne preparaty.....	157
3.4.5.	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	157
3.4.6.	Wskazania.....	160
3.4.7.	Dawkowanie i sposób podawania	162
3.4.8.	Przeciwwskazania.....	168
3.4.9.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	169
3.4.10.	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	176
3.4.11.	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	177
3.4.12.	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	179
3.4.13.	Obecny sposób finansowania i reguły refundacji dotyczące ocenianej interwencji ...	179
3.1.	Opis komparatora – Copegus® (rybawiryne)	180
3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	180
3.1.2.	Grupa farmakoterapeutyczna	180
3.1.3.	Kod ATC	180
3.1.4.	Dostępne preparaty.....	180
3.1.5.	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	180
3.1.6.	Wskazania.....	184
3.1.7.	Dawkowanie i sposób podawania	184
3.1.8.	Przeciwwskazania.....	190

3.1.9.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	190
3.1.10.	Wpływ na płodność, ciążę i laktację	196
3.1.11.	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	197
3.1.12.	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	199
3.1.13.	Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania.....	199
3.1.14.	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	199
3.2.	Status refundacyjny komparatorów telaprewiru refundowanych w warunkach polskich .	200
3.3.	Wkład autorów w opracowanie raportu	202
3.4.	Spis tabel	203
3.5.	Spis wykresów	204

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
bd.	brak danych
bDNA	rozgałęzione DNA (z ang. <i>branched DNA</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DAA	leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (z ang. <i>Direct Acting Antivirals</i>)
DNA	kwasy deoksyrybonukleinowe (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
DRESS	<i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>
EASL	<i>European Association for the Study of Liver</i>
ECDC	<i>European Center of Disease Control</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EVR	wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR, z ang. <i>Early Viral Response</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
HBS	antygen powierzchniowy HBV
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>)
IFN	interferon
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NIP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PEG, PEG-IFN	pegylowany interferon
pEVR	częściowa wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR, z ang. <i>partial early viral response</i>)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RBV	rybawiryna
RNA	kwasy rybonukleinowe (z ang. <i>Ribonucleic Acid</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>)
SMV	symeprewir
SVR	trwała odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>Sustained Virological Response</i>)
TPV	telaprewir
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

WZW C wirusowe zapalenie wątroby typu C

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem niniejszego opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania telaprewiru (Incivo®) w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną w leczeniu przewlekłego WZW typu C, wywołanego genotypem 1, z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), u dorosłych chorych nie kwalifikujących się w aktualnym programie lekowym leczenia przewlekłego WZW typu C do terapii trójlekowej [REDACTED], a o których ulega poszerzeniu populacja w ramach uzgodnionego programu lekowego (populacja refundacyjna), czyli pacjentów:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

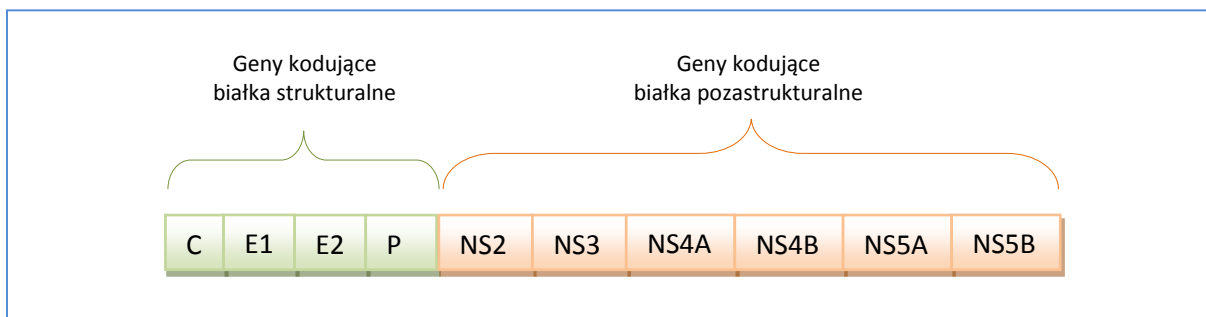
1.2. Opis problemu decyzyjnego

1.2.1. Wirusowe zapalenie wątroby typu C (ICD-10: B17.1, 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 (Czepiel 2008). Poglądowy schemat struktury genomu wirusa prezentuje poniższy wykres.

Wykres 1. Struktura genomu wirusa HCV (wg Hayes 2014).



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 105 do 107 cząstek wirusa. Duży odsetek zakażeń, 57-90%, występuje wśród narkomanów przyjmujących środki odurzające drogą dożylną. Kolejną grupę wysokiego ryzyka stanowią chorzy na hemofilię – szacuje się, że 50-90% tych pacjentów jest nosicielami HCV. Wśród pacjentów hemodializowanych odsetek zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C wynosi 13-50% (*Juszczuk 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, Juszczuk 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 ponad 185 milionów osób, co daje chorobowość na poziomie 3% populacji ogólnej. Częstość występowania przewlekłego WZW C zależy od regionu geograficznego (*WHO 2014*). Według ECDC (z ang. *European Center of Disease Control*), w roku 2011 na terenie Europy odnotowano średnio 7,9 przypadku zakażenia HCV na 100 000 osób, zaś w roku 2012 7,8 przypadku na 100 000 osób (*ECDC 2013, ECDC 2014*).

Polskie dane epidemiologiczne za lata 2012 oraz 2013, dostępne w rejestrach Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny, określają roczną zapadalność na WZW C, z wyłączeniem zakażeń mieszanych HBV i HCV, odpowiednio na poziomie 5,79 oraz 6,77 przypadku na 100 tysięcy osób, a w liczbach bezwzględnych – 2 232 i 2 607 zachorowań w roku (*PZH 2013*). Biorąc pod uwagę zróżnicowanie zapadalności ze względu na region kraju, najwyższe współczynniki odnotowano w województwie lubuskim, 14,77 na 100 tysięcy, natomiast najniższe w województwie małopolskim, średnio 1,25 przypadku na 100 tysięcy osób (*PZH 2013*). NIZP-PZH posługuje się ścisłą definicją wirusowego zapalenia wątroby, przedstawioną w 2009 roku. Według niej przypadek potwierdzony WZW C stanowi osoba spełniająca co najmniej jedno z następujących kryteriów laboratoryjnych (*PZH 2011*):

- wykrycie kwasu nukleinowego HCV w surowicy krwi;
- wykazanie obecności przeciwciał przeciwko antygenom HCV potwierdzone innym testem w kierunku obecności przeciwciał.

Zgodnie z wynikami najnowszego badania dotyczącego rozpowszechnienia genotypów HCV w Polsce w latach 2003-2012, przeprowadzonego w populacji 14 651 pacjentów z 22 placówek zajmujących się diagnozą WZW C, genotyp 1 występuje u 79,4% chorych (*Panasiuk 2013*).

Wg danych Polskiej Grupy Ekspertów HCV, około 200 tys. dorosłych mieszkańców Polski wymaga pilnego zdiagnozowania i leczenia zakażeń HCV. Szacunkowa liczba chorych zdiagnozowanych w okresie dostępności terapii zakażeń HCV wynosi około 30 tys., co oznacza wskaźnik rozpoznawalności na poziomie 15% (*Halota 2014*).

W literaturze naukowej, pomimo wykonania szczegółowego przeglądu, nie odnaleziono współczynników zapadalności i chorobowości dotyczących populacji docelowej, tj. chorych z przewlekłym zakażeniem HCV, u których w przypadku braku wcześniejszego leczenia stwierdza się genotyp CT IL28B i włóknienie wątroby ≥ 2 w skali Scheuera, ani u chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z włóknieniem wątroby < 2 w tej skali.

Koinfekcja HCV z HIV oraz HBV

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*).

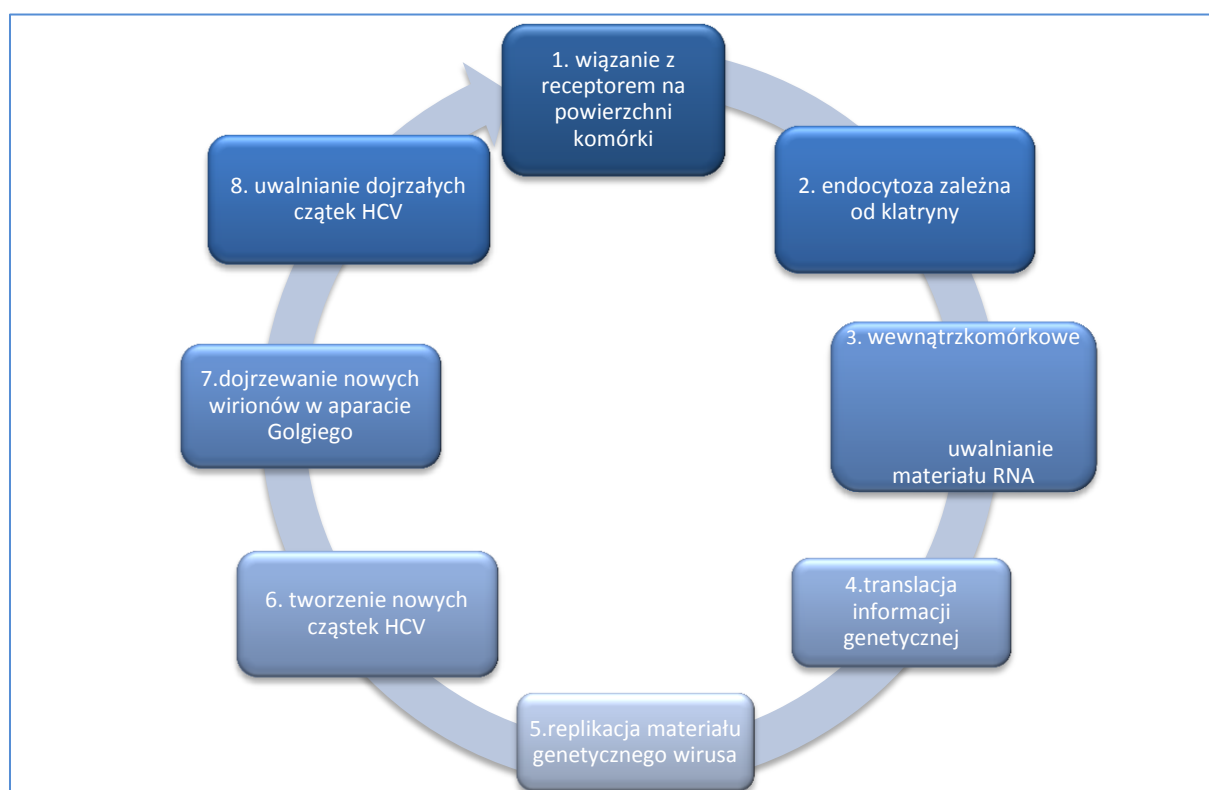
Analogicznie do zakażenia HIV, możliwe jest również współwystępowanie infekcji HCV oraz wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV – z ang. *hepatitis B virus*). Meldunki epidemiologiczne PIZP-PZH wskazują, że łączne zakażenie wirusami zapalenia wątroby B oraz C wykryto w roku 2012 u 33 osób, natomiast w roku 2013, u 35 chorych (PZH 2013).

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 zakażenia 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 alaminowej 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 manifestację 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 funkcji wątroby, rozwojem marskości oraz raka wątrobowokomórkowego, jak również subiektywnym poczuciem choroby (*Spiegel 2005*). Szacuje się, że blisko 95% DA-LY związanych z WZW typu C dotyczy chorych w zaawansowanych stadiach choroby, co w szczególności sposób podkreśla rolę wczesnego jej wykrywania oraz jak najszybszego skutecznego leczenia (*Guttmann 2006, Muhlberger 2009*).

Przed wystąpieniem powikłań, wczesne stadia zawansowania 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 mięszu wątroby (*Juszczak 2014*). Szacuje się, że ryzyko rozwoju tego ciężkiego powikłania, w zależności od przebiegu choroby, waha się od 10% w przebiegu 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 zwiększające ryzyko wystąpienia marskości podczas przewlekłego WZW typu C (*Juszczak 2014*).

L.p.	Czynnik ryzyka
1.	alkohol
2.	płeć męska
3.	zakażenie po 40 roku życia
4.	nadwaga i otyłość

L.p.	Czynnik ryzyka
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 miąższu wątroby, umożliwia przedostawanie się toksyn do krążenia systemowego, przyczyniając się do rozwoju encefalopatii wątrobowej (*Juszczak 2014*).

Utrata czynnego miąższu 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 1 919 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. W ciągu 20 lat trwania zakażenia HCC rozwija się u 5% chorych z WZW typu C, a zwiększa się zmiennie u chorych z marskością o 1-2% rocznie. Wśród chorych z krajów zachodnich z marskością wątroby typu C roczna częstość rozwoju HCC szacowana jest na 2 do 5% a w krajach azjatyckich nawet 3-10% (Juszczak 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 stężenie swoiste dla HCC wynosi > 200 ng/ml, ale może osiągać także wartości > 1000 ng/ml, co według niektórych autorów świadczy o wieloogniskowym HCC i naciekanii żyły wrotnej. Rozpoznanie stawia się na podstawie wyników badań obrazowych oraz pomocniczo na podstawie zwiększonego stężenia AFP w surowicy (*Juszczuk 2014*).

Jedyną metodą leczenia raka wątrobowokomórkowego, która może prowadzić do wyleczenia chorych jest resekcja wątroby. Zabieg ten jest postępowaniem z wyboru u chorych na HCC o małym zaawansowaniu, z prawidłową wydolnością wątroby i brakiem objawów nadciśnienia wrotnego. Przydatne są także następujące metody: termiczna ablacja prądem wysokiej częstotliwości, ablacja laserowa, krioablacja i chemoembolizacja tętnicza (*PUO 2013*).

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 przeszczepu 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 przeszczepem 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, Juszczuk 2014*).

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 2010). Do wykrywania przeciwciał anti-HCV stosowane są testy immunoenzymatyczne ELISA (z ang. *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 co najmniej 2 antygenów jego białek niestrukturalnych. Wcześniejsze generacje tego testu cechowały się niższą czułością – 46% oraz 60% odpowiednio dla pierwszej oraz drugiej generacji (Czepiel 2008).

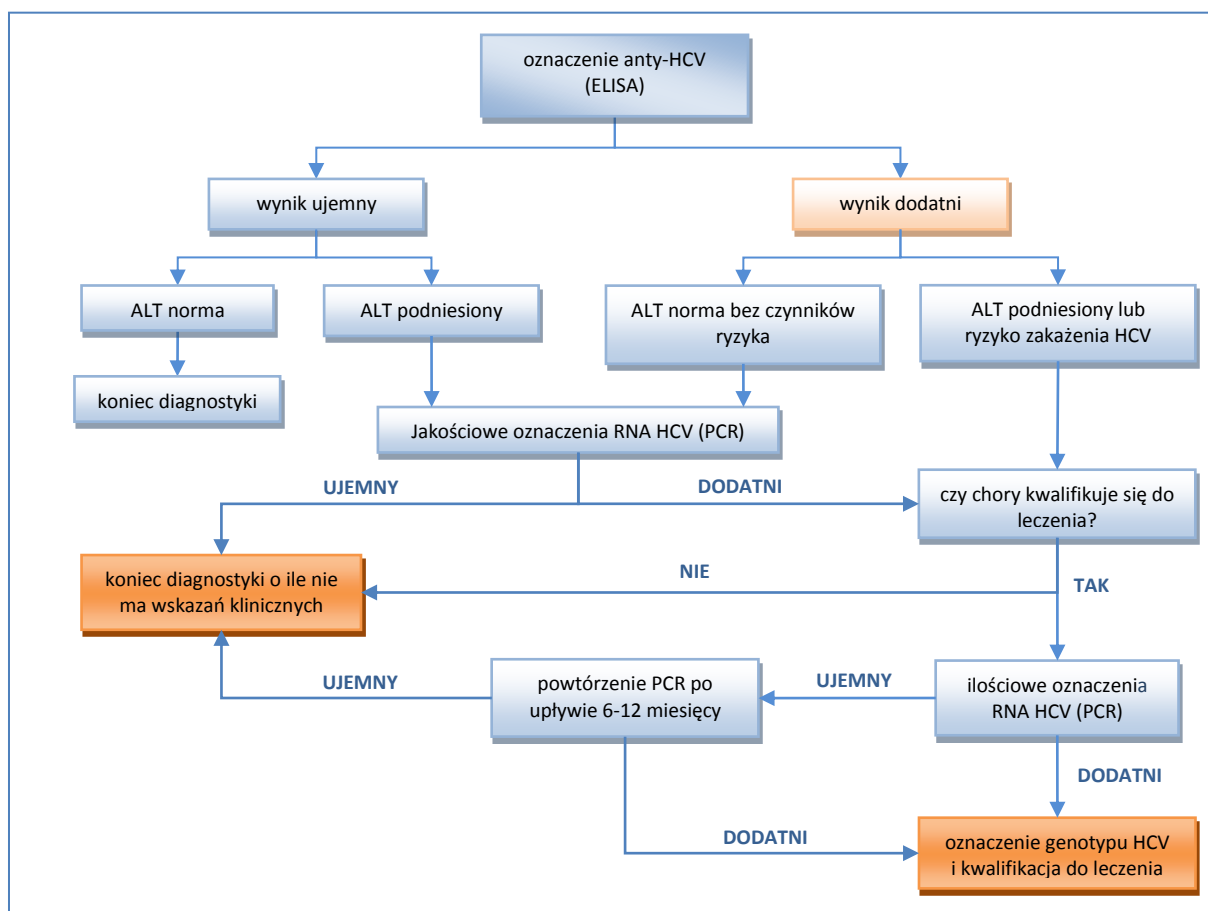
Samo stwierdzenie obecności przeciwciał anti-HCV nie jest wystarczające do rozpoznania aktywnego zakażenia, gdyż występują one również u osób, które wcześniej przebyły infekcję. Zasadnicze znaczenie ma w tej sytuacji oznaczenie we krwi materiału genetycznego HCV. RNA wirusa jest najwcześniej pojawiającym 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 2010).

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 2010).

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 osoczkowych 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 (ang. *portal inflammation*) (Czepiel 2008). Nacieki w przebiegu przewlekłego WZW C mają charakter głównie limfocytny z towarzyszącymi ogniskami martwicy (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;
- Ishaka.

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. Szczegóły dotyczące algorytmu oceny aktywności choroby według skali METAVIR zilustrowano w załączniku (rozdział 3.1.1.). Niezależnie oceniany jest stopień zwłóknienia 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-martwicznym. 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*). Szczegółowy opis kryteriów histologicznych skali Scheuera przedstawiony został w załączniku (rozdział 3.1.2.).

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 (rozdział 3.1.3.) (*Guido 2011*).

1.2.5. Leczenie WZW C

Celem leczenia zakażenia WZW C jest przede wszystkim zatrzymanie lub cofnięcie się zmian histologicznych, w zwłaszcza włóknienia wątroby (*Halota 2014*). W terapii WZW typu C zastosowanie znajdują interferon α , pegy-lowany interferon α -2a oraz pegylowany interferon α -2b, rybawiryna oraz inhibitory proteaz wirusowych. Połączenie terapii interferonem oraz rybawiryną nosi miano terapii dwulekowej, natomiast leczenie poszerzone o inhibitory proteaz nazywane jest terapią trójlekową (*Halota 2011*). Ocena wyniku leczenia opiera się na odsetku chorych uzyskujących negatywizację wirerii najczęściej ocenianą w 24 tygodnie po zakończeniu terapii, określaną mianem SVR (z ang. *Sustained Viral Response*). Wyróżnia się również tak zwaną wczesną odpowiedź wirusologiczną (EVR, z ang. *Early Viral Response*), ocenianą po 12 tygodniach leczenia oraz natychmiastową odpowiedź wirusologiczną (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, Holata 2011, REALIZE, PROVE3*).

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 wirerii po 12 tygodniach leczenia o co najmniej 2 \log_{10} , i jej ustąpienie po 24 tygodniach 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 w chwili zakończenia terapii – wiremia niewykrywalna (RNA HCV < 25 IU/ml) w momencie ukończenia terapii
chorzy bez odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Non-responder</i>)	Brak niewykrywalnego stężenia RNA HCV podczas lub na końcu leczenia
całkowity brak odpowiedzi wirusologicznej (z ang. <i>null response</i>)	Zmniejszenie RNA HCV < 2 \log_{10} po 12 tygodniach terapii
częściowa odpowiedź na leczenie	Zmniejszenie RNA HCV \geq 2 \log_{10} po 12 tygodniach terapii, przy wykrywalnym RNA HCV
przełom wirusologiczny (z ang. <i>Viral Break-through</i>)	wzrost ładunku HCV RNA po uzyskaniu EVR
nawrót wirerii (z ang. <i>Relapse</i>)	wykrywalne HCV RNA w okresie 24 tygodni po ukończeniu leczenia z uzyskaniem ETR

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, Juszczak 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*).

Niemodyfikowane cząsteczki interferonu alfa, dostępne pod postacią naturalnego interferonu leukocytarnego, również znajdują swoje zastosowanie w leczeniu przewlekłego WZW typu C, jednak dane dotyczące jego skuteczności są ograniczone (*ChPL Alfaferone*).

1.2.5.1.1. Polimorfizm genu IL-28B

Do czynników wpływających na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie (SVR) i spontaniczną eradykację wirusa należy polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP, z ang. *single nucleotide polymorphism*) w regionie regulatorowym genu IL-28B znajdującego się na długim ramieniu chromosomu 19 w *locus* q13.13. (*Cybula 2013, Mach 2012*). SNP rs12979860 w obrębie tego genu, kodującego interferon λ -3 (IFN- λ -3) został opisany w publikacji *Ge 2010*, której autorzy przeprowadzili rozległe badanie na 1 671 Amerykanach z przewlekłym zakażeniem wirusem HCV o genotypie 1, którzy nie byli wcześniej leczeni. W badaniu tym wykazano iż wśród pacjentów o europejskim pochodzeniu genotyp CC był związany z dwukrotnie (95% CI: 1,8; 2,3) większym prawdopodobieństwem wystąpienia SVR w porównaniu z genotypem TT. Podobne częstości zaobserwowano w podgrupach Afroamerykanów (trzykrotnie większa częstość, 95% CI: 1,9; 4,7) i Latynosów (dwukrotnie większa częstość, 95% CI: 1,4; 3,2) (*Ge 2010*). Wśród chorych zakażonych HCV-1 największą odpowiedź na leczenie peg-IFN i RBV stwierdza się u osób zakażonych HCV-1 o genotypie CC, mniejsze jest prawdopodobieństwo uzyskania SVR u chorych z genotypem CT, a najmniejsze dla genotypu TT IL28B (*Cybula 2013*). Polimorfizm CC rs12979860 związany jest również z szybszym spadkiem stężenia RNA HCV w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia leczenia (*Cybula 2013*). W badaniu przeprowadzonym na 142 polskich chorych pochodzenia słowiańskiego z przewlekłym zakażeniem wirusem HCV o genotypie 1b,

leczonych pegylowanym interferonem w skojarzeniu z rybawiryną, otrzymano zbliżone rezultaty. SVR osiągnęło istotnie więcej chorych z genotypem CC (71,1%, $p = 0,006$) w porównaniu z chorymi z genotypami TC (41,4%) i TT (23,5%) (*Mach 2012*), a w *Halfon 2011* częstość SVR dla porównania genotypów CC vs TT/CT wyniosła 72% vs 47%, $p = 0,001$.

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 peg-interferonem 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 bezpośrednie hamowanie replikacji materiału genetycznego HCV (*TenCate 2010, Pawlotsky 2011*). Najbardziej zaawansowane prace dotyczą inhibitorów proteazy NS3/4a, do których zalicza się telaprewir i boceprewir oraz inhibitorów polimerazy NS5B.

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 kon-

formacji białka docelowego, modulując tym sposobem jego czynność (*TenCate 2010, Pawlowsky 2011*).

1.2.5.4. Schemat terapii przewlekłego WZW 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*). Dwa z nich – telaprewir i boceprewir – są obecnie finansowane w ramach programu lekowego.

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. Szczegółowe 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, Juszczyk 2014*).

Czas trwania leczenia	Grupa chorych
16 tygodni	chorzy zakażeni HCV typu 2 lub 3, z niską wyjściową wiracją (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 wiracją, 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 negatywną wirację (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 wiramia 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 negatywną wirację (EVR) po 12 tygodniach leczenia (EVR)

Czas trwania leczenia	Grupa chorych
-----------------------	---------------

chorzy z wyrównaną marskością wątroby

Leczenie należy przerwać, jeżeli po 12 tygodniach terapii wiremia w surowicy nie zmniejszyła się o co najmniej 2 wartości logarytmiczne, lub po 24 tygodniach jeśli wiremia 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 wykorzystywanego inhibitora proteaz oraz statusu wcześniejszego leczenia chorych na przewlekłe WZW typu C (*Halota 2014*).

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*).

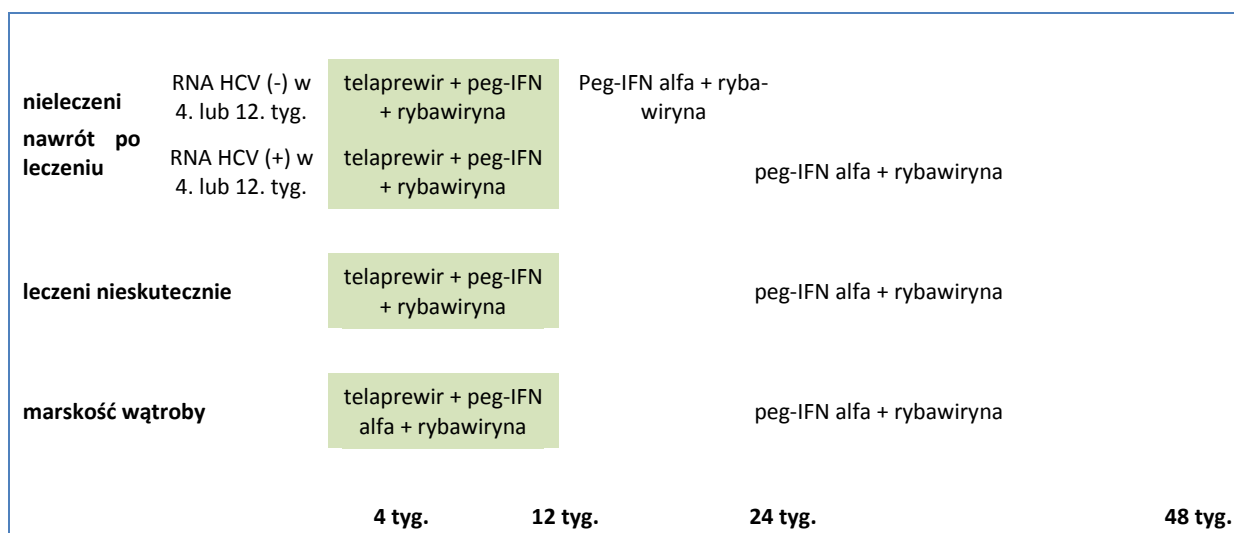
nieleczeni	RNA HCV (-) w 8 tyg.	peg-IFN alfa + rybawiryna	boceprewir + peg-IFN alfa + rybawiryna	
	RNA HCV (+) w 8 tyg.	peg-IFN alfa + rybawiryna	boceprewir + peg-IFN alfa + rybawiryna	peg-IFN alfa + rybawiryna
leczeni nieskutecznie		peg-IFN alfa + rybawiryna	boceprewir + peg-IFN alfa + rybawiryna	peg-IFN alfa + rybawiryna
marskość wątroby		peg-IFN alfa + rybawiryna	boceprewir + peg-IFN alfa + rybawiryna	



W sytuacji stwierdzenia w 12. tygodniu wiremii przekraczającej 100 IU/ml lub wykrycia wiremii 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 2014). Szczegółowe schematy leczenia przy użyciu telaprewiru, w zależności od grupy chorych, prezentuje poniższy wykres.

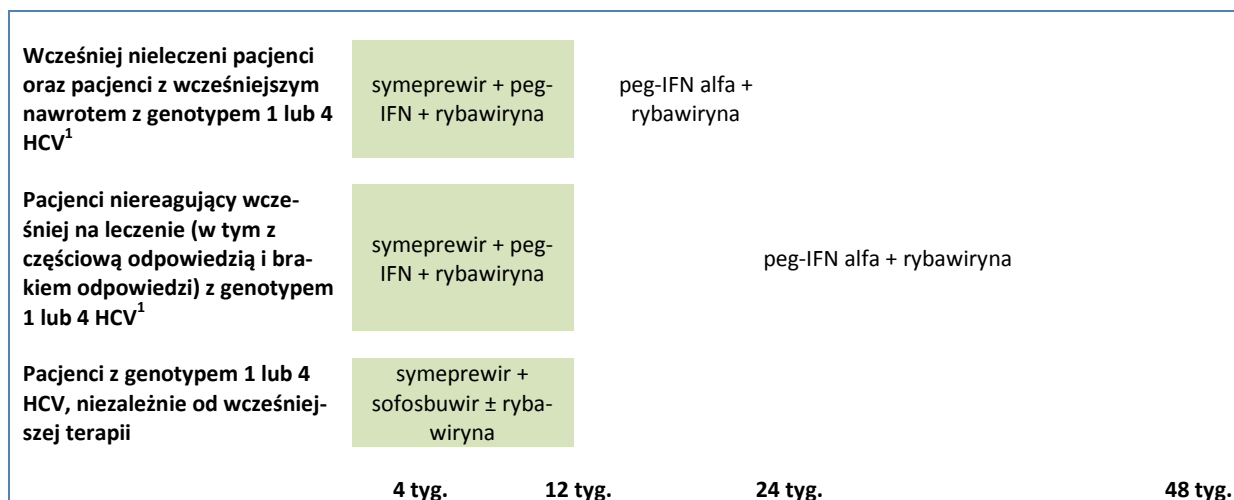
Wykres 5. Schemat terapii trójlekowej z wykorzystaniem telaprewiru (ChPL Incivo 2014).



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. Warto zaznaczyć, że u chorych, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem, wykorzystuje się skojarzenie symeprewiru z sofosbuwirem i rybawiryną – tę ostatnią dołącza się na podstawie indywidualnej oceny klinicznej chorego.

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



1.2.6. Rokowania

Zgon związany z zakażeniem 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).

1.3. 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 22 października 2014 r. 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).

ŚWIADCZENIOBIORCY

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 rybawiryną i telaprewirem albo rybawiryną 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;
- 6) choroby o podłożu autoimmunologicznym z wyłączeniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby typu II (anty-LKM-1);
- 7) niewyrównana nadczynność tarczycy;
- 8) retinopatia (po konsultacji okulistycznej);
- 9) padaczka (po konsultacji neurologicznej);
- 10) czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających;
- 11) ciąża lub karmienie piersią;
- 12) czynna psychoza, depresja (po konsultacji psychiatrycznej);
- 13) choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy (po konsultacji onkologicznej, hematoonkologicznej lub hematologicznej);
- 14) inne przeciwwskazania do stosowania poszczególnych rodzajów interferonu, rybawiryny, telaprewiru albo boceprewiru określone w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych.

9. Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) ujawnienie okoliczności określonych w ust. 8 w trakcie leczenia;
- 2) działania niepożądane stosowanych w programie leków uzasadniające przerwanie leczenia:
 - a. w opinii lekarza prowadzącego terapię lub
 - b. zgodnie z charakterystykami odpowiednich produktów leczniczych.

SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE

1) Interferon pegylowany alfa-2a

1.1. Dawkowanie interferonu pegylowanego alfa-2a w terapii skojarzonej z rybawiryną lub w monoterapii:

- 1) 180 µg;
- 2) 135 µg - u świadczeniobiorców ze schyłkową niewydolnością nerek oraz u świadczeniobiorców wymagających zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego częściowej redukcji dawki;
- 3) 90 µg – u świadczeniobiorców wymagających zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego częściowej redukcji dawki;
- 4) w przypadku wystąpienia działań niepożądanych możliwa jest redukcja dawki (interferonu lub rybawiryny) albo przerwanie leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

1.2. Dawkowanie rybawiryny w terapii skojarzonej z interferonem pegylowanym alfa-2a:

- 1) genotyp 1 lub 4:
 - a. 1000 mg/dobę dla świadczeniobiorców o masie ciała poniżej 75 kg,
 - b. 1200 mg/dobę dla świadczeniobiorców o masie ciała równej lub powyżej 75 kg;
- 2) genotyp 2 lub 3 - 800 mg/dobę.

1.3. Czas terapii dla leczenia skojarzonego:

- 1) genotyp 1 lub 4:

- a. 48 tygodni, gdy po 12 tygodniach stwierdzono brak wirerii HCV RNA,
 - b. dopuszczalne jest leczenie przez 24 tygodnie, gdy stwierdzono:
 - niskie wyjściowe miano wirusa ($\leq 800\,000$ j.m./ml) oraz
 - brak wirerii HCV RNA w 4 tygodniu leczenia oraz
 - brak wirerii HCV RNA w 24 tygodniu leczenia,
 - c. 72 tygodnie, gdy po 12 tygodniach leczenia wiremia HCV RNA obniża się o co najmniej $2 \log_{10}$ i zanika po 24 tygodniach leczenia.
- 2) genotyp 2 lub 3 – 24 tygodnie;
 - 3) niezależnie od genotypu, przy współistniejącym zakażeniu HIV i HCV – 48 tygodni;
 - 4) niezależnie od genotypu, przy współistniejącym zakażeniu HBV i HCV – 48 tygodni.
- 1.4. Leczenie należy przerwać u świadczeniobiorców z włóknieniem wątroby do 2 stopnia włącznie w skali Scheuera, zakażonych genotypem 1 lub 4, u których:
- a. po 12 tygodniach terapii nie stwierdza się spadku wirerii o minimum $2 \log_{10}$ względem wartości wyjściowej albo
 - b. po 24 tygodniach terapii wiremia HCV RNA jest nadal wykrywalna, mimo że po 12 tygodniach zmniejszyła się o ponad $2 \log_{10}$ względem wartości wyjściowej.
- 1.5. U świadczeniobiorców z włóknieniem wątroby powyżej 2 stopnia w skali Scheuera lub manifestacją pozawątrobową zakażenia HCV terapię kontynuuje się do 48 tygodni.

2) Interferon pegylowany alfa-2b

- 2.1. Dawkowanie interferonu pegylowanego alfa-2b w terapii skojarzonej z rybawiryną:
- 1) $1,5 \mu\text{g/kg}$ masy ciała / tydzień – świadczeniobiorcy powyżej 18 roku życia;
 - 2) $60 \mu\text{g/m}^2$ powierzchni ciała / tydzień – świadczeniobiorcy w wieku od 3 do 18 roku życia;
 - 3) w leczeniu skojarzonym świadczeniobiorcom o różnej masie ciała można podać zalecaną dawkę interferonu pegylowanego alfa-2b określoną w pkt 1, stosując wstrzykiwacze lub fiolki o różnej mocy w połączeniu z rybawiryną w odpowiedniej dawce zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla interferonu pegylowanego alfa-2b;

- 4) w przypadku wystąpienia działań niepożądanych możliwa jest redukcja dawki (interferonu lub rybawiryny) albo przerwanie leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

2.2. Dawkowanie interferonu pegylowanego alfa-2b w monoterapii:

- 1) 0,5 µg/kg masy ciała / tydzień lub
- 2) 1,0 µg/kg masy ciała / tydzień. Szczegóły dotyczące dawkowania w tym przypadku określone są w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

2.3. Dawkowanie rybawiryny w terapii skojarzonej z interferonem pegylowanym alfa-2b – zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla interferonu pegylowanego alfa-2b.

2.4. Czas terapii dla leczenia skojarzonego:

- 1) genotyp 1 lub 4:
 - a. 48 tygodni, gdy po 12 tygodniach stwierdzono brak wirerii HCV RNA,
 - b. dopuszczalne jest leczenie przez 24 tygodnie, gdy stwierdzono:
 - niskie wyjściowe miano wirusa (< 600 000 j.m./ml) oraz
 - brak wirerii HCV RNA w 4 tygodniu leczenia oraz
 - brak wirerii HCV RNA w 24 tygodniu leczenia,
 - c. 72 tygodnie, gdy po 12 tygodniach leczenia wiremia HCV RNA obniża się o co najmniej 2 log₁₀ i zanika po 24 tygodniach leczenia;
- 2) genotyp 2 lub 3 - 24 tygodnie;
- 3) niezależnie od genotypu, przy współistniejącym zakażeniu HIV i HCV – 48 tygodni.

2.5. Leczenie należy przerwać u świadczeniobiorców z włóknieniem wątroby do 2 stopnia włączenie w skali Scheuera, zakażonych genotypem 1 lub 4, u których:

- a. po 12 tygodniach terapii nie stwierdza się spadku wirerii o minimum 2 log₁₀ względem wartości wyjściowej albo
- b. po 24 tygodniach terapii wiremia HCV RNA jest nadal wykrywalna, mimo że po 12 tygodniach zmniejszyła się o ponad 2 log₁₀ względem wartości wyjściowej.

2.6. U świadczeniobiorców z włóknieniem wątroby powyżej 2 punktów w skali Scheuera lub manifestacją pozawątrobową zakażenia HCV terapię kontynuuje się do 48 tygodni.

3) Interferon rekombinowany alfa-2a oraz interferon rekombinowany alfa-2b

3.1. Dawkowanie interferonu rekombinowanego alfa-2a oraz interferonu rekombinowanego alfa-2b w terapii skojarzonej z rybawiryną lub w monoterapii:

- 1) świadczeniobiorcy powyżej 18 roku życia – zgodnie z charakterystykami odpowiednich produktów leczniczych;
- 2) świadczeniobiorcy od 3 do 18 roku życia (może być stosowany jedynie interferon rekombinowany alfa-2b) – 3 mln j.m./m² powierzchni ciała, 3 razy w tygodniu przez 24 lub 48 tygodni, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.

3.2. Dawkowanie rybawiryny w terapii skojarzonej z interferonem rekombinowanym alfa-2a lub interferonem rekombinowanym alfa-2b:

- 1) 1000 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych dla świadczeniobiorców dorosłych o masie ciała poniżej 75 kg;
- 2) 1200 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych dla świadczeniobiorców dorosłych o masie ciała równej lub powyżej 75 kg;
- 3) 15 mg/kg masy ciała / dobę dla świadczeniobiorców od 3 do 18 roku życia.

4) **Interferon naturalny** - dawkowanie i czas trwania leczenia zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

5) Telaprewir

Telaprewir stosowany jest w dawce 1125 mg (3 tabletki powlekane 375 mg) 2 × dziennie lub alternatywnie 750 mg 3 × dziennie (po 2 tabletki co ok. 8 godzin).

5.1. Schemat terapii polega na stosowaniu we wszystkich grupach chorych 3 leków (telaprewiru, interferonu pegylowanego alfa oraz rybawiryny) przez okres pierwszych 12 tygodni terapii. Terapia kontynuowana jest następnie z użyciem 2 leków (interferonu pegylowanego alfa oraz rybawiryny) i jej długość uzależniona jest od odpowiedzi na terapię.

- 5.2. Świadczeniobiorcy dotychczas nieleczeni i świadczeniobiorcy z nawrotem po poprzedniej terapii:
 - a. z niewykrywalnym HCV RNA w 4 i 12 tygodniu leczenia – całkowity czas leczenia wynosi 24 tygodnie.
 - b. z marskością wątroby lub wykrywalnym HCV RNA poniżej 1000 IU/ml – całkowity czas leczenia wynosi 48 tygodni.
- 5.3. Świadczeniobiorcy z częściową odpowiedzią na uprzednie leczenie oraz świadczeniobiorcy z niepowodzeniem poprzedniej terapii:
 - a. świadczeniobiorcy z HCV RNA poniżej 1000 IU/ml w 4 i 12 tygodniu leczenia – czas leczenia wynosi 48 tygodni.
- 5.4. U wszystkich świadczeniobiorców, u których nie doszło do redukcji HCV RNA poniżej 1000 IU/ml w 4 albo w 12 tygodniu, terapia powinna być przerwana, ponieważ prawdopodobieństwo osiągnięcia u nich trwałej odpowiedzi wirusowej (SVR) jest znikome.
- 5.5. U świadczeniobiorców, u których planowany czas leczenia wynosi 48 tygodni leczenie należy przerwać jeśli HCV RNA będzie wykrywalne w 24 lub 36 tygodniu.
- 5.6. U świadczeniobiorców wcześniej niereagujących na leczenie należy rozważyć wykonanie dodatkowego badania RNA HCV pomiędzy 4 i 12 tygodniem. Jeżeli stężenie RNA HCV wyniesie > 1 000 j.m./ml, należy przerwać leczenie telaprewirem, interferonem pegylowanym alfa oraz rybawiryną.
- 5.7. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowanymi lekami możliwa jest redukcja dawki interferonu i rybawiryny według wskazań ujętych w Charakterystykach Produktów Leczniczych.
- 5.8. Nie należy stosować redukcji dawek telaprewiru.
- 5.9. Telaprewir nie powinien być stosowany w monoterapii.

W przypadku konieczności przerwania leczenia pegylowanym interferonem alfa należy także odstawić telaprewir.

6) Boceprewir

6.1. Boceprewir musi być podawany w skojarzeniu z interferonem pegylowanym alfa i rybawiryną. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym boceprewir należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego interferonu pegylowanego alfa i rybawiryny.

6.2. Zgodnie z zasadami rejestracyjnymi leku zastosowanie boceprewiru jest poprzedzone cztero-tygodniowym cyklem terapii dwulekowej, określanym jako faza wprowadzająca (*lead-in*).

Polega ona na zastosowaniu interferonu pegylowanego alfa w skojarzeniu z rybawiryną. Obniżenie wirerii w tym okresie ma zapobiegać powstawaniu lekooporności na boceprewir.

6.3. Zalecana dawka produktu leczniczego boceprewir wynosi 800 mg, podawany doustnie 3 x dobę (TID) z jedzeniem (posiłkiem lub lekką przekąską).

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

6.4. U świadczeniobiorców uprzednio leczonych z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej (*null responders*) oraz z marskością wątroby leczenie powinno trwać 48 tygodni: po cztero-tygodniowej fazie wstępnej dwulekowej przez 44 tygodnie należy prowadzić terapię trójlekową.

6.5. U świadczeniobiorców, o których mowa w ust. 6.4 czas trwania terapii trójlekowej z zastosowaniem boceprewiru wdrażanej po pierwszych 4 tygodniach terapii dwulekowej nie powinien być krótszy niż 32 tygodnie. Ze względu na narastające ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas leczenia boceprewirem (zwłaszcza niedokrwistości), jeżeli pacjent źle toleruje leczenie, należy rozważyć możliwość zmiany schematu leczenia trójlekowego w 12 ostatnich tygodniach cyklu leczenia na schemat dwulekowy (interferon pegylowany alfa oraz rybawiryna).

6.6. U chorych:

- a. u których wystąpił nawrót, czyli HCV RNA było niewykrywalne pod koniec poprzedniej terapii, lecz wykrywalne w czasie 24-tygodniowej obserwacji po zakończeniu leczenia,

- b. z częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię, kiedy stężenie HCV RNA obniżyło się w trakcie poprzedniego leczenia o co najmniej 2 log₁₀ (100-krotnie) w 12 tygodniu leczenia, lecz było nadal wykrywalne w 24 tygodniu lub reaktywacja wirerii wystąpiła w późniejszym okresie leczenia,
 - c. wcześniej nieleczonych, u których w 8 tygodniu HCV RNA jest wykrywalne, a w 24 tygodniu niewykrywalne – leczenie powinno trwać 48 tygodni: po czterotygodniowej fazie wstępnej należy przez 32 tygodnie prowadzić terapię trójlekową, a następnie przez kolejnych 12 tygodni stosuje się wyłącznie interferon pegylowany alfa i rybawiryne.
- 6.7. U chorych wcześniej nieleczonych, u których HCV RNA jest niewykrywalne w 8 i 24 tygodniu leczenia leczenie powinno trwać 28 tygodni: po 4 tygodniowej fazie wstępnej należy przez 24 tygodnie prowadzić terapię trójlekową.
- 6.8. Leczenie należy przerwać, jeśli:
- a. wiremia w 12 tygodniu terapii przekracza 100 IU/mL albo
 - b. wiremia w 24 tygodniu jest nadal wykrywalna (≥ 25 IU/mL).

BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWNE W RAMACH PROGRAMU

1) Badania przy kwalifikacji do leczenia interferonami (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami):

- 1) oznaczenie PCR HCV metodą ilościową;
- 2) morfologia krwi;
- 3) oznaczenie poziomu AIAT;
- 4) proteinogram;
- 5) czas lub wskaźnik protrombinowy;
- 6) oznaczenie autoprzeciwciał;
- 7) oznaczenie poziomu TSH;
- 8) oznaczenie poziomu fT4 lub fT3;
- 9) oznaczenie poziomu kwasu moczowego;
- 10) oznaczenia poziomu mocznika i kreatyniny;
- 11) oznaczenie poziomu glukozy;
- 12) oznaczenie przeciwciał anty-HIV;

- 13) oznaczenie antygenu Hbs;
- 14) USG jamy brzusznej;
- 15) biopsja wątroby - w przypadkach uzasadnionych kryteriami kwalifikacji;
- 16) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym;
- 17) oznaczenie genotypu HCV u osób leczonych interferonami pegylowanymi;
- 18) oznaczenie polimorfizmu genu rs 12979860 IL 28 u osób wcześniej nieleczonych, u których planowane jest zastosowanie leczenia złożonego z interferonu pegylowanego alfa, rybawiryną i telaprewiru albo boceprewiru.

2) Monitorowanie leczenia interferonami (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami):

1) świadczeniobiorcy z genotypem 2 lub 3 leczeni interferonem alfa pegylowanym:

a. w 1 dniu:

- oznaczenie poziomu AIAT;
- morfologia krwi;
- próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym;

b. w 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 tygodniu:

- oznaczenie poziomu AIAT;
- morfologia krwi;

c. w 12 tygodniu:

- oznaczenie stężenia kreatyniny;
- oznaczenie poziomu kwasu moczowego;
- oznaczenie poziomu TSH;
- oznaczenie poziomu fT4;

d. w 24 tygodniu:

- oznaczenie poziomu GGTP;
- oznaczenie poziomu fosfatazy zasadowej;
- oznaczenie stężenia kreatyniny;
- oznaczenie poziomu kwasu moczowego;
- oznaczenie poziomu TSH;

- oznaczenie poziomu fT4;
- oznaczenie poziomu AFP;
- proteinogram;
- oznaczenie PCR HCV metodą ilościową lub jakościową;
- USG jamy brzusznej;

e. w 48 tygodniu - oznaczenie PCR HCV metodą ilościową lub jakościową;

2) świadczeniobiorcy z genotypem 1 lub 4 leczeni interferonem alfa pegylowanym:

a. w 1 dniu:

- morfologia krwi;
- oznaczenie poziomu AIAT;
- próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym;

b. w 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72 tygodniu:

- morfologia krwi;
- oznaczenie poziomu AIAT;

c. w 4 tygodniu:

- oznaczenie PCR HCV metodą ilościową u świadczeniobiorców leczonych telaprewirem oraz (w genotypie 1) u świadczeniobiorców z wyjściową wiramią, poniżej 600 000 IU/ml;

d. w 8 tygodniu:

- oznaczenie PCR HCV metodą jakościową u osób leczonych boceprewirem;

e. w 12, 24, 36, 48, 60 tygodniu:

- oznaczenie stężenia kreatyniny;
- oznaczenie poziomu kwasu moczowego;
- oznaczenie poziomu TSH;
- oznaczenie poziomu fT4;

f. w 12 tygodniu - oznaczenie PCR HCV metodą ilościową;

g. w przypadku leczenia telaprewirem u świadczeniobiorców wcześniej nie reagujących na terapię interferonem pegylowanym alfa i rybawiryną należy wykonać dodatkowe oznaczenia PCR HCV metodą ilościową pomiędzy 4 a 12 tygodniem terapii trójskładnikowej;

h. w 24 tygodniu:

- oznaczenie PCR HCV metodą ilościową lub jakościową;
- oznaczenie poziomu AFP;

i. na zakończenie leczenia - w 24 albo 48, albo 72 tygodniu:

- oznaczenie poziomu GGTP;
- oznaczenie poziomu fosfatazy zasadowej;
- oznaczenie stężenia kreatyniny;
- oznaczenie poziomu kwasu moczowego;
- oznaczenie poziomu TSH;
- oznaczenie poziomu fT4;
- oznaczenie poziomu AFP;
- proteinogram;
- oznaczenie PCR HCV metodą ilościową lub jakościową;
- USG jamy brzusznej;

j. po 24 tygodniach od zakończenia leczenia - w 48 albo 72, albo 96 tygodniu:

- oznaczenie PCR HCV metodą ilościową lub jakościową;

3) świadczeniobiorcy leczeni interferonem rekombinowanym alfa albo interferonem naturalnym alfa:

a. w 1 dniu:

- morfologia krwi;
- oznaczenie poziomu AIAT;
- próba ciążowa;

b. w 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 tygodniu:

- morfologia krwi;

– oznaczenie poziomu AIAT;

c. w 12, 24, 36 tygodniu:

- oznaczenie stężenia kreatyniny;
- oznaczenie poziomu kwasu moczowego;
- oznaczenie poziomu TSH;
- oznaczenie poziomu fT4;

d. na zakończenie leczenia - w 24 albo 48 tygodniu:

- oznaczenie poziomu GGTP;
- oznaczenie poziomu fosfatazy zasadowej;
- oznaczenie stężenia kreatyniny;
- oznaczenie poziomu kwasu moczowego;
- oznaczenie poziomu TSH;
- oznaczenie poziomu fT4;
- oznaczenie poziomu AFP;
- proteinogram;
- oznaczenie PCR HCV metodą ilościową lub jakościową;
- USG jamy brzusznej;

e. po 24 tygodniach od zakończenia leczenia - w 48 albo 72 tygodniu - oznaczenie PCR HCV metodą ilościową lub jakościową.

3) Monitorowanie programu:

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

1.4. Definicja populacji docelowej

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Incivo (*ChPL Incivo 2014*) telaprewir, w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, jest wskazany w leczeniu genotypu 1 przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), którzy nie byli wcześniej leczeni, lub 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.

Aktualny program lekowy ogranicza dodatkowo populację mogącą otrzymywać telaprewir do chorych wykazujący włóknienie wątroby w stadium ≥ 2 w skali Scheuera, a u chorych wcześniej nieleczonych dodatkowo do pacjentów, u których stwierdza się genotyp TT IL28B rs12979860 (populacja refundacyjna).

Ponieważ celem raportu jest ocena zasadności finansowania telaprewiru w poszerzonej populacji chorych, zgodnej z nowym uzgodnionym programem lekowym, populację docelową stanowią chorzy:

- [REDACTED]

Ponieważ główne badania kliniczne zostały przeprowadzone w populacji ogólnej, bez ograniczania ze [REDACTED], w strategii wyszukiwania nie należy ograniczać populacji docelowej, natomiast ostatecznie do analizy należy włączyć badania, w których przedstawiono wyniki w ocenianych podgrupach pacjentów, co umożliwi ocenę efektywności klinicznej telaprewiru w populacjach chorych, w których obecnie nie jest refundowana terapia trójlekowa, a o które ulega poszerzeniu uzgodniony program lekowy dla telaprewiru.

1.5. Liczebność populacji docelowej

W największym z dotychczas prowadzonych badań przesiewowych w Polsce (*Flisiak 2011*), obecność przeciwciał anti-HCV stwierdzono u 1,9% badanych, z czego u 31% potwierdzono obecność HCV RNA. Oznacza to, że u około 230 tys. osób w Polsce występuje aktywne zakażenie wyrażone obecnością HCV RNA, wymagające potencjalnie wdrożenia leczenia. Według najnowszych danych epidemiologicznych, częstość występowania genotypu 1 wirusa HCV w Polsce wynosi ok. 80% (*Panasiuk 2013*). Oznacza to, że liczba aktywnych zakażeń genotypem 1 HCV w skali kraju może wynosić około 185 tys. przypadków, z czego co najmniej 95% stanowią osoby dorosłe. Z uwagi na bezobjawowy lub skąpoobjawowy przebieg choroby większość przypadków pozostaje jednak niewykrytych.

Dane dotyczące dynamiki występowania wirusowego zapalenia wątroby typu C w Polsce, publikowane przez Państwowy Zakład Higieny, wskazują na stabilizację liczby zgłaszanych nowych przypadków WZW C (wg definicji opartej na kryteriach laboratoryjnych, wprowadzonej w 2009 roku) na poziomie ok. 2 243 rocznie w skali kraju (średnia liczba rozpoznań WZW C z ostatnich 5 lat). Biorąc pod uwagę wyłącznie zakażenia genotypem 1 (80%) u osób dorosłych (98% wszystkich rozpoznań; *PZH 2012*), szacunkowa maksymalna liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów, którzy mogliby zostać objęci terapią przeciwwirusową, wynosi 1 756 osób rocznie. Następnie, biorąc pod uwagę częstość występo

na podstawie danych z 3 ośrodków objętych rejestrem SMPT; *Aestimo 2012*) oraz zakładając niezależność wyjściowego stopnia, roczna liczba wcześniej nieleczonych chorych, u których stwierdza się

Oszacowanie liczebności populacji uprzednio leczonych chorych z genotypem 1 HCV, u których stwierdza, jest utrudnione ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących liczby pacjentów nieskutecznie leczonych w poprzednich latach i oczekujących na reterapię. Na podstawie danych o rzeczywistym zużyciu pegylowanych interferonów, jak również informacji otrzymanych od Polskiej Grupy Ekspertów HCV można szacować, że liczba terapii przeciwwirusowych chorych z genotypem 1 utrzymuje się na stabilnym poziomie od 2009 roku i wynosi 2 370-2 400 rocznie. Zakładając, w oparciu o dane z ośrodków objętych Systemem Monitorowania Programów Terapeutycznych, że 28% wszystkich terapii przeciwwirusowych dotyczy pacjentów uprzednio leczonych,

Podsumowując, całkowita liczebność populacji chorych (wcześniej nieleczonych lub uprzednio leczonych przeciwwirusowo) we wskazaniach, o które wnioskowane jest rozszerzenie istniejącego programu lekowego z udziałem Incivo®, [REDACTED] Przedstawione oszacowanie przeprowadzono na podstawie najlepszych dostępnych danych, jednak – jak każde oszacowanie epidemiologiczne – jest obarczone pewną dozą niepewności.

1.6. Opis ocenianej interwencji – Incivo (telaprewir)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 22 września 2014 (*ChPL Incivo 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/1/11/720/001 opakowanie zawierające 4 butelki
- EU/1/11/720/002 opakowanie zawierające 1 butelkę

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 19 września 2011.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 22 września 2014.

1.6.2. Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy.

1.6.3. Kod ATC

Kod ATC: J05AE11

1.6.4. Dostępne preparaty

Preparat dostępny jest w postaci tabletek powlekanych. Jest to Żółta tabletkę kształtu kapsułki o długości około 20 mm, z wytłoczonym po jednej stronie oznakowaniem „T375”. Każda tabletkę powlekana zawiera 375 mg telaprewiru. Ponadto zawiera substancje pomocnicze o znanym działaniu - każda tabletkę powlekana zawiera 2,3 mg sodu.

Produkt Incivo jest dostępny w opakowaniach zawierających 1butelkę (w sumie 42 tabletkę powlekane) lub 4 butelki (w sumie 168 tabletek powlekanych). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

1.6.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

1.6.5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Mechanizm działania

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

1.6.5.2. Właściwości farmakokinetyczne

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 jednorazowym dawki telaprewiru jest z reguły osiągane po 4-5 godzinach. Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich komórkach Caco-2, wskazują, że telaprewir jest substratem glikoproteiny-P (P-gp).

Całkowity wpływ telaprewiru na organizm był podobny 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, proporcje 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 międzyosobniczą 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 *in vitro* znaczącego hamowania przez telaprewir izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP2E1. Nie stwierdzono *in vitro* znaczącej indukcji izoenzymów CYP1A2, CYP2B6, CYP2C i CYP3A przez telaprewir. 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.

W warunkach *in vitro* w ludzkich hepatocytach stwierdzano supresję przez telaprewir i VRT-127394 enzymów CYP regulowanych przez receptory jądrowe CAR, PXR i Ah. Badania kliniczne interakcji lekowych dotyczących substratów CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C19, UGT1A1, UGT2B7 i UGT1A3 wykazały brak istotnego klinicznie wpływu supresji stwierdzonej *in vitro*. Dla innych enzymów i nośników (np. CYP1A1, CYP1A2, BCRP, OATP) regulowanych przez te same receptory jądrowe, nie jest znany możliwy wpływ kliniczny.

Nośniki

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

Nie stwierdzono istotnego hamowania nośnika kationów organicznych (OCT) OCT2 przez telaprewir w warunkach *in vitro*. Telaprewir jest w warunkach *in vitro* słabym inhibitorem nośników wielu leków i wypierania toksyn (MATE) MATE1 i MATE2-K z IC50 wynoszącym odpowiednio 28,3 μM i 32,5 μM . Następstwa kliniczne tej obserwacji są aktualnie nieznanne.

Eliminacja

Po podaniu doustnym zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki 750 mg znakowanego izotopem ^{14}C 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 ^{14}C 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.

Liniowość lub nieliniowość

Całkowity wpływ (AUC) telaprewiru zwiększał się nieco bardziej niż proporcjonalnie do dawki, jeśli pojedynczą dawkę 375 mg do 1 875 mg podawano z pokarmem, prawdopodobnie z powodu wysycenia szlaków metabolicznych lub transporterów wypierających.

Zwiększenie dawki z 750 mg co 8 godzin do 1 875 mg co 8 godzin w badaniu dawek wielokrotnych powodowało mniej niż proporcjonalne do dawki zwiększenie (tj. około 40%) całkowitego wpływu telaprewiru na organizm.

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 (patrz 1.6.7.).

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 (patrz punkty 1.6.7. i 1.6.9.).

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.

1.6.6. Wskazania

Incivo, w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego przez genotyp 1 (wirusa) 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 (patrz punkty 1.6.9. i 1.6.5.).

1.6.7. 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 2250 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.

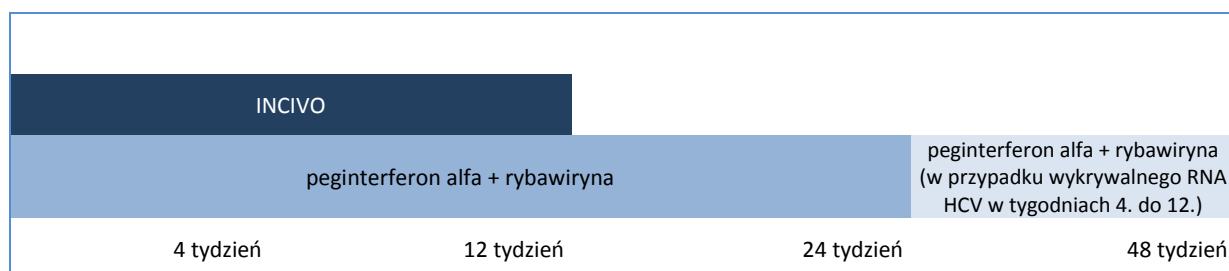
INCIVO należy podawać w skojarzeniu z rybawiryną i peginterferonem alfa-2a lub 2b. Należy zapoznać się z punktem 1.6.9. i informacjami 1.6.5. odnośnie wyboru peginterferonu alfa-2a lub 2b. W celu uzyskania szczegółowych informacji dotyczących dawkowania peginterferonu alfa i rybawiryną należy zapoznać 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 (czas trwania leczenia przedstawiono na wykresie poniżej).

- 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 (należy zapoznać się z informacjami 1.6.5. odnośnie wyboru peginterferonu alfa-2a lub 2b).

Wykres 7. Czas trwania leczenia pacjentów wcześniej nieleczonych oraz pacjentów wcześniej leczonych z nawrotem choroby (ChPL Incivo 2014)

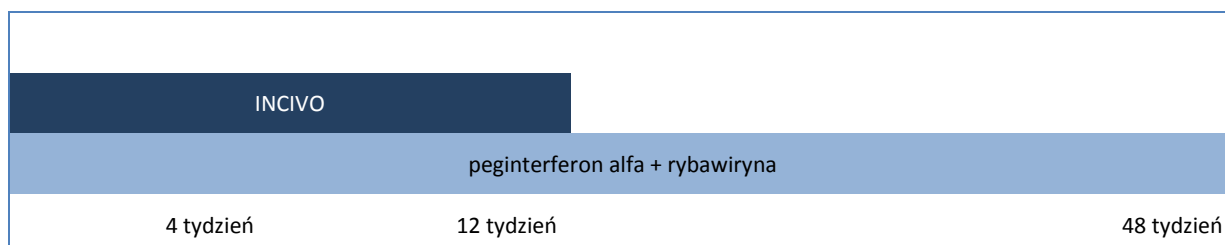


W celu określenia czasu trwania leczenia należy kontrolować poziom RNA HCV w tygodniach 4. i 12.

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 (czas trwania leczenia przedstawiono na wykresie poniżej).

Wykres 8. Czas trwania leczenia pacjentów wcześniej leczonych z wcześniejszą częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi (ChPL Incivo 2014).



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

Tabela 6. Wytyczne dotyczące przerywania leczenia produktem INCIVO, peginterferonem alfa i rybawiryną (ChPL Incivo 2014).

Produkt leczniczy	RNA HCV > 1 000 j.m./ml w 4. tygodniu leczenia ^a	RNA HCV > 1 000 j.m./ml w 12. tygodniu leczenia
INCIVO	na stałe odstawić	zakończyć podawanie INCIVO
peginterferon alfa + rybawiryna	na stałe odstawić	

^a 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.

Wszyscy pacjenci

Jest mało prawdopodobne, że u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną nastąpi trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR, z ang. *sustained virologic response*) i dlatego zaleca się, aby pacjenci z RNA HCV > 1000 j.m./ml w tygodniu 4. lub tygodniu 12. przerwali leczenie (patrz tabela powyżej).

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 przy-

mować pominiętej dawki, a pacjent powinien kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

1.6.8. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na 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 przeciwarrytmicznymi 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.

1.6.9. 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, ang. *toxic epidermal necrolysis*), 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 rybawirybę, 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 (SJS, ang. *Stevens-Johnson Syndrome*). 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 najczęściej 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 zaostrzenie. 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, rybawirybę i peginterferonem alfa:

Tabela 7. Zalecenia dotyczące kontrolowania reakcji skórnych i przerywania leczenia produktem INCIVO, rybawiryną i peginterferonem alfa w przypadku ciężkiej wysypki.

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	<p>Do czasu ustąpienia wysypki obserwować, czy objawy nie nasilają się lub nie występują objawy układowe. Należy rozważyć konsultację ze specjalistą dermatologiem.</p> <p>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.</p> <p>Jeśli wysypka umiarkowanie ciężka postępuje do ciężkiej (≥ 50% powierzchni ciała), należy na stałe odstawić produkt INCIVO (patrz poniżej).</p>
Ciężka wysypka: wysypka obejmująca >50% powierzchni ciała lub związana z pęcherzami lub owrzodzeniami innymi niż SJS	<p>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.</p> <p>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.</p>
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 wznawiać 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 rybawiryne. 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 rybawiryryny. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rybawiryryny, w celu uzyskania informacji o zaleceniach dotyczących zmniejszania dawki i (lub) odstawiania rybawiryryny. Jeśli trwale odstawia się rybawiryne 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 rybawiryryną. Leczenie rybawiryryną może być wznowione zgodnie z zaleceniami dotyczącymi modyfikacji dawkowania tego leku. Nie należy zmniejszać dawki produktu INCIVO, a także nie wznawiać leczenia produktem INCIVO po jego odstawieniu.

Ciąża i konieczna antykoncepcja

Produkt INCIVO zawsze stosuje się w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryryną, 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 rybawiryryny, 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 rybawiryryny, 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 antykoncepcyjne 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 (patrz punkt 1.6.11.). Należy unikać jednoczesnego podawania produktu INCIVO i domperidonu (patrz punkt 1.6.11.). 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 odstęp 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/mm³ i (lub) stężeniem albumin < 3,3 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.

1.6.10. 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.

1.6.11. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Telaprewir jest częściowo metabolizowany w wątrobie z udziałem cytochromu CYP3A i jest substratem glikoproteiny-P (P-gp). W metabolizmie biorą udział także inne enzymy. Jednoczesne podawanie produktu INCIVO i produktów leczniczych, które indukują działanie CYP3A i (lub) P-gp, może prowadzić do znaczącego zmniejszenia stężenia telaprewiru w osoczu. Jednoczesne podawanie produktu 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: flu-

wastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna, pitawastatyna, bozentan i repaglinid. Symwastatyna jest przeciwwskazana ze względu na przewidywane znaczące zwiększenie ekspozycji spowodowane przez wiele mechanizmów.

Na podstawie badań *in vitro*, telaprewir może zwiększać w osoczu stężenia produktów leczniczych, których wydzielanie jest zależne od wypierania przez wiele leków i toksyn (MATE)-1 i MATE2-K.

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

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

Należy zachować ostrożność stosując produkt INCIVO jednocześnie z lekami przeciwarrytmicznymi 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 rybawirynę), chyba że podane są szczegółowe zalecenia dotyczące dawkowania.

Inne skojarzenia leków

W tabeli poniżej przedstawiono 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 podobna ekspozycja na telaprewir, więc oczekuje się, że odpowiednie interakcje lekowe będą podobne.

Tabela 8. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i zalecenia dotyczące dawkowania (ChPL Incivo 2014).

Kierunek strzałki (↑ = zwiększenie, ↓ = zmniejszenie, ↔ = bez zmiany) dla każdego parametru farmakokinetycznego opiera się na 90% przedziale ufności stosunku średnich geometrycznych, mieszczącego się w zakresie (↔), poniżej (↓) lub powyżej (↑) zakresu 80-125%.

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, podjęzykowymi i przezskórnymi lub przezśluzówkowymi produktami fentanylem o przedłużonym uwalnianiu, szczególnie stosowanymi w początkowym okresie leczenia. Konieczne może być dostosowanie dawki fentanylem i alfentanylem. Przewiduje się, iż najbardziej istotne działania niepożądane występują po podaniu doustnych, donosowych i podjęzykowych/podjęzykowych produktów fentanylem.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie INCIVO lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
LEKI PRZECIWARYTMICZE		
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) Cmax 1,50 (1,36-1,65) wpływ na transport Pgp w jelitach	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 torsade de pointes 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 Pgp w jelitach	Należy zachować ostrożność, kontrolować parametry laboratoryjne i obserwować stan kliniczny pacjenta.
LEKI PRZECIWPADACZKOWE		
Karbamazepina *	↓ telaprewir AUC 0,68 (0,58-0,79) Cmax 0,79 (0,70-0,90) Cmin 0,53 (0,44-0,65) ↔ karbamazepina AUC 1,10 (0,99-1,23) Cmax 1,09 (0,98-1,21) Cmin 1,10 (0,97-1,24) indukcja CYP3A przez karbamazepinę, a hamowanie CYP3A przez telaprewir	Jednoczesne podawanie z karbamazepiną jest przeciwwskazane.
fenytoina*	↓ telaprewir AUC 0,53 (0,47-0,60) Cmax 0,68 (0,60-0,77) Cmin 0,32 (0,25-0,42) ↑ fenytoina AUC 1,31 (1,15-1,49) Cmax 1,27 (1,09-1,47) Cmin 1,36 (1,21-1,53) indukcja CYP3A przez fenytoinę, a hamowanie CYP3A przez telaprewir	Jednoczesne podawanie z fenytoiną jest przeciwwskazane.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie INCIVO lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
fenobarbital	↓ telaprewir ↑ lub ↓ fenobarbital indukcja CYP3A przez fenobarbital, a hamowanie CYP3A przez telaprewir	Jednoczesne podawanie z fenobarbitalem jest przeciwwskazane.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Escitalopram*	↔ telaprewir ↓ escitalopram AUC 0,65 (0,60-0,70) Cmax 0,70 (0,65-0,76) Cmin 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 PRZECIWCUKRZYCOWE		
metformina	↑ metformina hamowanie MATE-1 i MATE2-K	Zaleca się dokładną obserwację skuteczności i bezpieczeństwa stosowania metforminy, podczas rozpoczynania i przerywania stosowania produktu INCIVO u pacjentów otrzymujących metforminę. Może być konieczne dostosowanie dawki metforminy.
LEKI PRZECIWMIOTNE		
Domperidon	↑ domperidon hamowanie CYP3A	Należy unikać jednoczesnego podawania domperidonu z produktem INCIVO.
LEKI PRZECIWGRZYBICZNE		
Ketokonazol* Itrakonazol Pozakonazol Worykonazol	↑ ketokonazol (200 mg) AUC 2,25 (1,93-2,61) Cmax 1,75 (1,51-2,03) ↑ ketokonazol (400 mg) AUC 1,46 (1,35-1,58) Cmax 1,23 (1,14-1,33) ↑ telaprewir (z ketokonazolem 400 mg) AUC 1,62 (1,45-1,81) Cmax 1,24 (1,10-1,41) ↑ itrakonazol ↑ pozakonazol ↑ lub ↓ worykonazol Hamowanie CYP3A. Ze względu na wiele enzymów biorących udział w metabolizmie worykonazolu trudno przewidzieć	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 torsade de pointes notowano u pacjentów stosujących worykonazol i pozakonazol. Wydłużenie odstępu QT notowano u pacjentów stosujących ketokonazol (patrz punkt 4.4). Nie należy podawać worykonazolu pacjentom otrzymującym telaprewir, chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka uzasadnia jego zastosowanie

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie INCIVO lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
interakcje z telaprewirem.		
LEKI PRZECIWNIE MOCZANOWEJ		
Kolchicyna	↑ kolchicyna hamowanie CYP3A	Pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie należy podawać kolchicyny w skojarzeniu z produktem INCIVO, ze względu na ryzyko szkodliwego działania kolchicyny. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i wątroby zaleca się przerwanie stosowania kolchicyny lub tylko ograniczenie leczenia kolchicyną i zmniejszenie dawki.
LEKI PRZECIWGRUŻLICZE		
Ryfabutyna	↓ telaprewir ↑ ryfabutyna indukcja CYP3A przez ryfabutyne, a hamowanie CYP3A przez telaprewir	Telaprewir może być mniej skuteczny ze względu na zmniejszone stężenia. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ryfabutyiny i telaprewiru
Ryfampicyna*	↓ telaprewir AUC 0,08 (0,07-0,11) Cmax 0,14 (0,11-0,18) ↑ ryfampicyna indukcja CYP3A przez ryfampicyne, a hamowanie CYP3A przez telaprewir	Jednoczesne stosowanie ryfampicyny i telaprewiru jest przeciwwskazane.
LEKI PRZECIWPSTYCHOTYCZNE		
Kwetiapina	Oczekuje się zwiększenia stężeń kwetiapiny z powodu hamowania CYP3A przez telaprewir.	Jednoczesne podawanie produktu INCIVO i kwetiapiny jest przeciwwskazane, gdyż może to spowodować nasilenie działań toksycznych kwetiapiny. Zwiększenie stężeń kwetiapiny w osoczu może prowadzić do śpiączki
BENZODIAZEPINY		
Alprazolam*	↑ alprazolam AUC 1,35 (1,23-1,49) Cmax 0,97 (0,92-1,03)	Znaczenie kliniczne nieznanne.
Midazolam podawany pozajelitowo*	↑ midazolam (iv.) AUC 3,40 (3,04-3,79) Cmax 1,02 (0,80-1,31)	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. Należy rozważyć zmniejszenie dawki midazolamu podawanego pozajelitowo, szczególnie gdy podawana jest więcej niż jedna dawka. Jednoczesne stosowanie doustne midazolamu lub triazolamu z telaprewirem jest przeciwwskazane
Midazolam podawany doustnie*	↑ midazolam (p.o.) AUC 8,96 (7,75-10,35)	
Triazolam podawany doustnie	Cmax 2,86 (2,52-3,25) ↑ triazolam hamowanie CYP3A	
Zolpidem (niebenzodiazepinowy lek uspokajający)*	↓ zolpidem AUC 0,53 (0,45-0,64) Cmax 0,58 (0,52-0,66) mechanizm działania nieznan	Znaczenie kliniczne nieznanne. W celu utrzymania skuteczności może być konieczne zwiększenie dawki zolpidemu.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie INCIVO lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
ANTAGONIŚCI WAPNIA		
Amlodypina*	↑ amlodypina AUC 2,79 (2,58-3,01) Cmax 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 PRZECIWWIRUSOWE HIV : INHIBITORY PROTEAZY HIV (PI)		
Atazanawir z rytonawirem*	↓ telaprewir AUC 0,80 (0,76-0,85) Cmax 0,79 (0,74-0,84) Cmin 0,85 (0,75-0,98) ↑ atazanawir AUC 1,17 (0,97-1,43) Cmax 0,85 (0,73-0,98) Cmin 1,85 (1,40-2,44) hamowanie CYP3A przez telaprewir	Zaleca się obserwację stanu klinicznego pacjenta i kontrolę laboratoryjną w celu wykrycia hiperbilirubinemii.
Darunawir z rytonawirem*	↓ telaprewir AUC 0,65 (0,61-0,69) Cmax 0,64 (0,61-0,67) Cmin 0,68 (0,63-0,74) ↓ darunawir AUC 0,60 (0,57-0,63) Cmax 0,60 (0,56-0,64) Cmin 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) Cmax 0,67 (0,63-0,71)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania telaprewiru i fosamprenawiru z rytonawirem

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie INCIVO lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
Lopinawir z rytonawirem*	Cmin 0,70 (0,64-0,77) ↓ amprenawir AUC 0,53 (0,49-0,58) Cmax 0,65 (0,59-0,70) Cmin 0,44 (0,40-0,50) mechanizm działania nieznan ↓ telaprewir AUC 0,46 (0,41-0,52) Cmax 0,47 (0,41-0,52) Cmin 0,48 (0,40-0,56) ↔ lopinawir AUC 1,06 (0,96-1,17) Cmax 0,96 (0,87-1,05) Cmin 1,14 (0,96-1,36) mechanizm działania nieznan	Nie zaleca się jednoczesnego podawania telaprewiru i lopinawiru z rytonawirem.
LEKI PRZECIWWIRUSOWE HIV: INHIBITORY ODWROTNEJ TRANSKRYPTAZY		
Efawirenz*	↓ telaprewir dawka 1125 mg co 8 godzin (odpowiada dawce 750 mg co 8 godzin) AUC 0,82 (0,73-0,92) Cmax 0,86 (0,76-0,97) Cmin 0,75 (0,66-0,86) ↓ efawirenz (+ TPV 1125 mg co 8 godzin) AUC 0,82 (0,74-0,90) Cmax 0,76 (0,68-0,85) Cmin 0,90 (0,81-1,01) indukcja CYP3A przez efawirenz	Jeśli stosowane jednocześnie, należy podawać 1125 mg telaprewiru co 8 godzin.
Fumaran tenofowiru dizoproksylu*	↔ telaprewir AUC 1,00 (0,94-1,07) Cmax 1,01 (0,96-1,05) Cmin 1,03 (0,93-1,14) ↑ tenofowir AUC 1,30 (1,22-1,39) Cmax 1,30 (1,16-1,45) Cmin 1,41 (1,29-1,54) wpływ na transport Pgp w jelicie	Należy nasilić kontrolę stanu klinicznego pacjenta i parametrów laboratoryjnych.
Abakawir Zydowudyna	nie badano	Nie można wykluczyć wpływu telaprewiru na UDP-glukuronylotransferazy i może to wpływać na stężenie abakawiru lub zydowudyny w osoczu.
Etrawiryna*	↓ telaprewir 750 mg co 8 godzin AUC 0,84 (0,71-0,98) Cmax 0,90 (0,79-1,02) Cmin 0,75 (0,61-0,92) ↔ etrawiryna (+ TPV 750 mg co 8 godzin) AUC 0,94 (0,85-1,04) Cmax 0,93 (0,84-1,03) Cmin 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) Cmax 0,97 (0,79-1,21) Cmin 0,89 (0,67-1,18) ↑ rylpiwiryna (+ TPV)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki podczas jednoczesnego stosowania

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie INCIVO lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
750 mg co 8 godzin AUC 1,78 (1,44-2,20) Cmax 1,49 (1,20-1,84) Cmin 1,93 (1,55-2,41)		
INHIBITORY INTEGRAZY		
Raltegrawir*	↔ telaprewir AUC 1,07 (1,00-1,15) Cmax 1,07 (0,98-1,16) Cmin 1,14 (1,04-1,26) ↑ raltegrawir AUC 1,31 (1,03-1,67) Cmax 1,26 (0,97-1,62) Cmin 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) Cmax 10,6 (8,74-12,85) hamowanie CYP3A i OATP przez telaprewir	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.
LEKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGENY		
Etynyloestradiol* Noretysteron*	↓ etynyloestradiol AUC 0,72 (0,69-0,75) Cmax 0,74 (0,68-0,80) Cmin 0,67 (0,63-0,71) ↔ noretysteron AUC 0,89 (0,86-0,93) Cmax 0,85 (0,81-0,89) Cmin 0,94 (0,87-1,00) mechanizm działania nieznanym	Jeśli jednocześnie z telaprewirem stosuje się hormonalne środki antykoncepcyjne, zaleca się stosowanie dodatkowych niehormonalnych metod antykoncepcji. Należy obserwować, czy u pacjentek stosujących hormonalną terapię zastępczą zawierającą estrogeny nie występują objawy kliniczne wynikające z niedoboru estrogenu. Patrz punkty 4.4 i 4.6.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna* Takrolimus* Syrolimus	↑ cyklosporyna AUC 4,64 (3,90-5,51) Cmax 1,32 (1,08-1,60) ↑ takrolimus AUC 70,3 (52,9-93,4) ** Cmax 9,35 (6,73-13,0) ** ↑ syrolimus ↑ telaprewir **wyliczono na podstawie danych uzyskanych przy zmniejszonej dawce hamowanie CYP3A, hamowanie białek transportowych	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 odstępy QT.
AGONIŚCI BETA RECEPTORÓW STOSOWANE WZIEWNIE		
Salmeterol	↑ salmeterol hamowanie CYP3A	Nie zaleca się jednoczesnego podawania salmeterolu i telaprewiru. Może to powodować zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowych działań niepożądanych salmeterolu, w tym: wydłużenie odstępu QT,

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie INCIVO lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
kołatanie serca i tachykardię zatokową.		
LEKI POBUDZAJĄCE WYDZIELANIE INSULINY		
Repaglinid	↑ repaglinid hamowanie OATP przez telaprewir	Należy zachować ostrożność i zaleca się obserwować stan kliniczny pacjenta.
OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE		
Metadon*	↓ R-metadon AUC 0,71 (0,66-0,76) Cmax 0,71 (0,66-0,76) Cmin 0,69 (0,64-0,75) Brak wpływu na niezwiązany Rmetadon. Wyparcie metadonu z białek osoczowych.	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. Podczas stosowania metadonu stwierdzano wydłużenie odstępu QT i częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes Należy kontrolować EKG na początku i regularnie w trakcie leczenia telaprewirem.
Buprenorfina*	↔ buprenorfina AUC 0,96 (0,84-1,10) Cmax 0,80 (0,69-0,93) Cmin 1,06 (0,87-1,30)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki buprenorfiny podczas podawania razem z telaprewirem.
INHIBITORY FOSFODIESTRAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Sylденаfil Tadalafil Wardenafil	↑ inhibitory PDE-5 hamowanie CYP3A	Nie zaleca się jednoczesnego podawania sylденаfilu 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 syldenafilu lub tadalafilu z telaprewirem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego jest przeciwwskazane.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Ezomeprazol*	↔ telaprewir AUC 0,98 (0,91-1,05) Cmax 0,95 (0,86-1,06)	Inhibitory pompy protonowej mogą być stosowane bez konieczności modyfikacji dawki.

1.6.12. 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.

1.6.13. Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnej butelce. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią. Nie wyrzucać pochłaniacza wilgoci.

Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

1.6.14. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

W chwili powstawania opracowania telaprewir dostępny jest bezpłatnie dla pacjentów:

- wcześniej nieleczonych, u których stwierdza się włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera oraz genotyp rs 12979860 IL 28 T/T,
- uprzednio leczonych (z nawrotem, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie), u których stwierdza się włóknienie w stopniu < 2 w skali Scheuera,

w ramach programu leczenia przewlekłego WZW typu C, opisanego szczegółowo w załączniku B.2. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (MZ 22/10/2014).

1.7. Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania telaprewiru w terapii wirusowego zapalenia wątroby typu C.

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

- *American College of Gastroenterology;*
- *British Society of Gastroenterology;*
- *World Gastroenterology Organisation;*
- *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases;*
- *Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych;*
- *American Association for the Study of Liver Diseases;*
- *European Association for the Study of the Liver;*
- *Asian Pacific Association for the Study of the Liver;*
- *Asociación Latinoamericana para el estudio del Hígado;*
- *British HIV Association;*
- *Department of Veterans Affairs;*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network;*
- *World Health Organisation.*

Dodatkowo przeszukiwano zasoby sieci Internet przy pomocy wyszukiwarki *Google.com*. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania informacji dotyczących zastosowania inhibitorów proteaz, do których należy telaprewir, odnaleziono opinie *American College of Gastroenterology* (przedstawioną w publikacji *Ghany 2012*), *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2014)*, *World Gastroenterology Organisation* (opisaną w publikacji *Umar 2013*), *European Association for the Study of the Liver (EASL 2014)*, *Asian Pacific Association for the Study of the Liver (Omata 2012)*, *Asociación Latinoamericana para el estudio del Hígado (ALEH 2013)*, *British HIV Association (BHA 2013)*, *Department Of Veterans Affairs (DVA 2012)*, stanowisko Polskiej Grupy Ekspertów HCV (powołanej z inicjatywy Zarządów Głównych Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych oraz Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego), opisane w publikacji *Halota 2014*, opinię *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2013)* oraz *World Health Organisation (WHO 2014)*.

American College of Gastroenterology

Północnoamerykańskie wytyczne *American College of Gastroenterology* jako optymalną formę leczenia chorych na przewlekłe WZW typu C wywołane genotypem 1 HCV wskazują terapię trójlekową, obejmującą telaprewir lub boceprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną (zalece-

nie klasy I, poziom dowodu A). Telaprewir i boceprewir nie powinny być używane bez skojarzenia z peginterferonem i zależną od masy ciała dawką rybawiryny (zalecenie klasy I, poziom dowodu A).

W grupie chorych, którzy nie byli leczeni wcześniej (ang. *treatment-naive*) eksperci rekomendują dawkę telaprewiru 750 mg podawaną z posiłkiem (nie o niskiej zawartości tłuszczu) trzy razy w ciągu dnia (co 7-9 godzin) w skojarzeniu z peginterferonem alfa i zależną od masy ciała dawką rybawiryny przez 12. tygodni, po którym następuje 12.-36. tygodniowe podawanie peginterferonu alfa i rybawiryny (zalecenie klasy I, poziom dowodu A).

U pacjentów bez marskości wątroby, którzy byli leczeni z użyciem telaprewiru lub boceprewiru, peginterferonu alfa i rybawiryny, u których poziom HCV RNA w 4. i 12. tygodniu jest niewykrywalny, rekomendują rozważenie skrócenia terapii do 24. tygodni (zalecenie klasy IIa, poziom dowodu A).

U pacjentów z marskością wątroby, którzy byli leczeni z użyciem telaprewiru lub boceprewiru, peginterferonu alfa i rybawiryny rekomendują terapię trwającą 48. tygodni (zalecenie klasy IIb, poziom dowodu B).

Eksperti rekomendują przerwanie leczenia telaprewirem, interferonem alfa i rybawiryną u pacjentów, u których poziom HCV RNA wynosi > 1000 IU/mL w 4. lub 12. tygodniu terapii i/lub jest wykrywalny w 24. tygodniu (zalecenie klasy IIa, poziom dowodu B).

W grupie chorych z WZW typu C po wcześniejszym leczeniu (z ang. *treatment-experienced*) eksperci *American College of Gastroenterology* rekomendują rozważenie ponownego leczenia telaprewirem lub boceprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz zależną od masy ciała dawką rybawiryny w przypadku pacjentów (zalecenia klasy I, poziom dowodu A):

- z nawrotem wiremii (z ang. *relapsers*),
- którzy uzyskali częściową odpowiedź na wcześniejsze leczenie peginterferonem alfa w skojarzeniu z/bez rybawiryny (z ang. *partial responders*).

Ponowne leczenie telaprewirem w skojarzeniu peginterferonem alfa oraz dopasowaną ze względu na masę ciała dawką rybawiryny może zostać również rozważone u chorych bez wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (z ang. *null-responders*, zalecenie klasy IIb, poziom dowodu B).

Terapia zależna od odpowiedzi (z ang. *response-guided therapy*) może zostać rozważona u osób:

- z nawrotem wiremii (zalecenie klasy IIb, poziom dowodu B dla boceprewiru oraz klasy IIb, poziom dowodu C dla telaprewiru),

- z częściową odpowiedzią (zalecenie klasy IIb, poziom dowodu B dla boceprewiru, klasy III, poziom dowodu C dla telaprewiru).

W opinii ekspertów *American College of Gastroenterology* stosowanie terapii zależnej od odpowiedzi nie jest rekomendowane u chorych bez wcześniejszej odpowiedzi (z ang. *null-responders*, zalecenie klasy III, poziom dowodu C).

Pacjenci leczeni ponownie telaprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, u których w 4. lub 12. tygodniu nadal wykrywana jest wiremia powyżej 1 000 IU/ml powinni przerwać leczenie z uwagi na niebezpieczeństwo powstania lekooporności (zalecenie klasy 1, poziom dowodu B).

IL28B jest mocnym predyktorem wystąpienia SVR w trakcie leczenia pegylovanym interferonem alfa i rybawiryną, a także w przypadku terapii trójlekowej z inhibitorami proteaz u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C spowodowanym genotypem 1 wirusa. Genotypowanie może być rozważane, jeśli pacjent lub lekarz chce uzyskać dodatkowe informacje dotyczące prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie lub czasu trwania leczenia (zalecenie klasy IIa, poziom dowodu B) (*Ghany 2012*).

World Gastroenterology Organisation

Eksperti *World Gastroenterology Organisation* uwzględniając dostępność zasobów, jako optymalną formę leczenia chorych na przewlekłe WZW typu C wywołane genotypem 1 HCV rekomendują:

- leczenie z zastosowaniem pegylowanego interferonu alfa i rybawiryny przez 48. tygodni i standardową opiekę medyczną (regiony ubogie w zasoby, poziom dowodu B);
- leczenie z zastosowaniem terapii trójlekowej: jednego z leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA, ang. *Direct Acting Antivirals*) przez 12. tygodni skojarzonego z pegylovanym interferonem alfa i rybawiryną przez 48. tygodni (regiony bogate w zasoby, poziom dowodu A);
- u pacjentów nieodpowiadających na leczenie lub z nawrotem wiremii (ang. *relapsers*) po leczeniu pegylovanym interferonem alfa rekomendują leczenie terapią trójlekową (poziom dowodu A) (*Umar 2013*).

Ponadto w dokumencie pojawia się informacja, że pacjenci wcześniej nieleczeni, z genotypem 1 wirusa HCV, o genotypie IL28B nie-CC (CT i TT) oraz stopniem włóknienia wątroby F3-F4 powinni być leczeni terapią trójlekową przez 48 tygodni. Pacjenci wcześniej nieleczeni zakażeni HCV-1, z genotypem

IL28B CC oraz stopniem włóknienia wątroby F1-F2 otrzymują standardową terapię (pegylowany interferon + rybawiryna) przez 48 tygodni, uzyskując zbliżone wartości SVR.

Rekomendowany schemat leczenia przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 9. Rekomendowany przez World Gastroenterology Organisation schemat leczenia chorych na przewlekłe WZW typu C powodowanym przez genotyp 1 wirusa (wg Umar 2013).



American Association for the Study of Liver Diseases

Eksperti *American Association for the Study of Liver Diseases* w wytycznych z marca 2014 roku (AASLD 2014) wskazują, że terapia pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną w skojarzeniu lub nie z telaprewirem lub boceprewirem (przez 24 lub 48 tygodni) nie jest rekomendowana dla chorych z przewlekłym WZW typu C spowodowanym genotypem 1 wirusa wcześniej nieleczonych (zalecenie

klasy IIb, poziom A) ani dla chorych z przewlekłym WZW typu C spowodowanym genotypem 1 wirusa z wcześniejszym niepowodzeniem terapii (zalecenie klasy IIb, poziom A). Podobnie, w obu przypadkach, eksperci nie rekomendują monoterapii pegylowanym interferonem alfa, rybawiryną lub lekiem należącym do DAA (w obu przypadkach zalecenie klasy III, poziom A) (AASLD 2014).

Eksperti wskazują także rekomendowane sposoby leczenia, które zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Rekomendacje American Association for the Study of Liver Diseases dotyczące leczenia chorych na WZW typu C spowodowanym genotypem 1 wirusa (wg AASLD 2014).

Chorzy	Terapia rekomendowana	Terapia alternatywna	Terapia nierekomendowana
nieleczeni	kwalifikujący się do leczenia IFN sofosbuwir + PEG/RBV przez 12 tygodni	symeprewir przez 12 tygodni + PEG/RBV przez 24 tygodnie	– telaprewir + PEG/RBV przez 24 lub 48 tygodni (RGT) – boceprewir + PEG/RBV przez 24 lub 48 tygodni (RGT) – PEG/RBV przez 48 tygodni
nieleczeni	niekwalifikujący się do leczenia IFN sofosbuwir + symeprewir ± RBV przez 12 tygodni	sofosbuwir + RBV przez 24 tygodnie	– monoterapia PEG, RBV lub DAA – nie stosować PEG lub symeprewiru w leczeniu niewyrównanej marskości wątroby
z wcześniejszym niepowodzeniem terapii PEG/RBV	sofosbuwir + symeprewir ± RBV przez 12 tygodni	– sofosbuwir przez 12 tygodni + PEG/RBV przez 12-24 tygodni – sofosbuwir + RBV przez 24 tygodnie – symeprewir przez 12 tygodni + PEG/RBV przez 48 tygodni	– PEG/RBV ± telaprewir lub boceprewir – monoterapia PEG, RBV lub DAA – nie stosować PEG lub symeprewiru w leczeniu niewyrównanej marskości wątroby

European Association for the Study of the Liver

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);

- rybawiryne z sofosbuwirem (rekomendacja B2) lub alternatywnie sofosbuwir z symeprewirem (rekomendacja B1) 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 przebytym wcześniej leczeniu HCV.

W 2011 roku telaprewir i boceprewir były zatwierdzone do stosowania u chorych z zakażeniem HCV-1, w badaniach klinicznych wykazano ich skuteczność w terapii trójlekowej. Jednak obserwowany profil bezpieczeństwa i koszty takiej terapii trójlekowej powodują, że aktualnie EASL zaleca stosowanie bardziej skutecznych opcji terapii o lepszym profilu bezpieczeństwa.

Pacjenci, którzy nie wykazywali odpowiedzi na leczenie schematami z symeprewirem, telaprewirem lub boceprewirem mogą być leczeni sofosbuwirem z daklataswirem (rekomendacja B1). Natomiast u chorych z HCV genotyp 1 lub 4, wcześniej nieleczonych lub z niewystarczającą odpowiedzią po terapii peg-IFN i rybawiryną, z przeciwwskazaniami do zastosowania interferonu powinno się podawać terapię symeprewirem w skojarzeniu z sofosbuwirem przez 12 tygodni.

EASL rekomenduje, że leczenie z zastosowaniem nowych leków z grupy DAA (schematy bez udziału IFN) dla chorych na WZW typu C nie wymaga już genotypowania IL28B (rekomendacja A1).

Asian Pacific Association for the Study of the Liver

Eksperti *Asian Pacific Association for the Study of the Liver* opracowali w 2012 roku wspólne stanowisko dotyczące leczenia przewlekłego WZW typu C, w tym u pacjentów z chorobą wywołaną przez HCV-1. Zalecają oni stosowanie w ich leczeniu terapii trójlekowej jednym z leków z grupy DAA skojarzonego z peginterferonem alfa i rybawiryną. Jak zauważają autorzy, telaprewir stosowany w takiej kombinacji znacząco zwiększa SVR zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych jak i u pacjentów po niepowodzeniu leczenia (*Omata 2012*). W publikacji autorzy podkreślają także, że genotyp IL28B jest silnie skorelowany z SVR u pacjentów zakażonych genotypem 1 lub 4 wirusa i otrzymujących leczenie skojarzone peginterferonem alfa i rybawiryną.

Asociación Latinoamericana para el estudio del Hígado

W 2013 roku eksperci *Asociación Latinoamericana para el estudio del Hígado* uznali, że terapia trójlekowa jest nowym standardem leczenia pacjentów z HCV wywołanym przez wirusa HCV o genotypie 1 (zalecenie klasy 1, poziom A). Autorzy określili także rekomendowaną dawkę i czas leczenia:

- rekomendowana dawka telaprewiru wynosi 750 mg i ma być podawana z pokarmem, który zawiera 20 g tłuszczu, trzy razy dziennie, (co 7-9 godzin), w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa oraz zależną od masy ciała dawką rybawiryny przez 12 tygodni; następnie 12-36 tygodni podawania pegylowanego interferonu w skojarzeniu z rybawiryną (zalecenie klasy 1, poziom A);
- u pacjentów bez marskości wątroby leczonych telaprewirem podawanym w skojarzeniu z pegylowanym interferonem i rybawiryną z niewykrywalnym poziomem HCV RNA w 4. i 12. tygodniu możliwe jest rozważenie skrócenia czasu trwania terapii do 24 tygodni (zalecenie klasy 2a, poziom B);
- pacjenci z marskością wątroby leczeni telaprewirem podawanym w skojarzeniu z pegylowanym interferonem i rybawiryną powinni otrzymywać terapię przez 48. tygodni (zalecenie klasy 2b, poziom B).

W publikacji przedstawiono również kryteria przerwania terapii.

Autorzy w rekomendacjach podkreślają, że terapia trójlekowa zwiększa częstość SVR u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, jednak ze względu na wciąż trwające badania, nie może być traktowana, jako standardowa terapia w tym wskazaniu (zalecenie klasy 2a, poziom C).

Autorzy dodatkowo rekomendują rozważenie przeprowadzenia genotypowania IL28B w przypadku, kiedy lekarz lub pacjent potrzebują dodatkowych informacji w celu dokładniejszego określenia prawdopodobieństwa osiągnięcia SVR i podjęcia decyzji o najbardziej korzystnym czasie trwania terapii (zalecenie klasy 2a, poziom B) (ALEH 2013).

British HIV Association

Eksperti *British HIV Association* rekomendują w przypadku pacjentów z zakażeniem HIV z współistniejącą koinfekcją HCV zastosowanie następujących schematów leczenia:

- jeśli ma być zastosowany abakawir w skojarzeniu z rybawiryną, rybawiryna powinna być podawana w zależnej od masy ciała dawce (poziom rekomendacji 2C);
- przy stosowaniu leków z grupy DAAs należy rozważyć możliwość wystąpienia interakcji między lekami (poziom rekomendacji 1C) oraz obecność lub w wywiadzie oporność HIV;
- jeśli ma być zastosowany boceprewir, raltegrawir z tenofowirem oraz emtrycytabiną powinny być leczeniem z wyboru u pacjentów z typem dzikim wirusa HIV (poziom rekomendacji 1C); jako alternatywę, na podstawie danych farmakokinetycznych, można zastosować etrawirynę, rilpiwirynę lub marawirok;

- jeśli ma być zastosowany telaprewir należy zastosować raltegrawir lub standardowe dawki rytonawiru wzmocnionego atazanawirem; jako alternatywę, na podstawie danych farmakokinetycznych, można zastosować etrawiryne, rilpiwiryne lub marawirok; można zastosować także efawirenz, jednak dawka telaprewiru powinna zostać zwiększona do 1125 mg (poziom rekomendacji 1C).

U pacjentów otrzymujących leki z grupy DAAs zakażonych geotypem 1 wirusa HCV leczonych lekami antyretrowirusowymi przeznaczonymi dla typu dzikiego wirusa HIV istnieje wiele kombinacji np.:

- raltegrawir w skojarzeniu z tenofowirem oraz emtrycytabiną w skojarzeniu z boceprewirem;
- raltegrawir lub wzmocniony atazanawir w skojarzeniu ze standardową dawką telaprewiru;
- efawirenz wraz ze zwiększoną dawką telaprewiru (1125 mg).

W przypadku pacjentów, u których określono kliniczną potrzebę leczenia (np. stopień włóknienia wątroby F4 w skali METAVIR) lub jeśli pacjent wyraża zgodę na leczenie, jako standard leczenia rekomendowana jest terapia trójlekowa pegylowanym interferonem alfa w skojarzeniu z rybawiryne i telaprewirem lub boceprewirem (poziom rekomendacji 1C). W przypadku pacjentów, u których nie stwierdzono marskości wątroby zalecana jest terapia telaprewirem lub boceprewirem trwająca 48 tygodni (poziom rekomendacji 1C) (*BHA 2013*).

Department of Veterans Affairs

Eksperti z *Department of Veterans Affairs*, w wydanym w 2012 dokumencie, rekomendują stosowanie następujących schematów leczenia:

- u większości pacjentów wcześniej nieleczonych z chorobą wywołaną geotypem 1 wirusa, standardową terapią jest terapia trójlekowa pegylowanym interferonem alfa w skojarzeniu z rybawiryne i boceprewirem (w dawce 800 mg doustnie wraz z posiłkiem, co 7-9 godzin) lub telaprewirem (w dawce 750 mg doustnie wraz z 20 g tłuszczu, co 7-9 godzin) (zalecenie klasy I, poziom dowodu A);
- jeśli schemat zawierający telaprewir jest stosowany u pacjentów, którzy nie byli leczeni i nie mają marskości wątroby oraz osiągają eRVR, podawanie telaprewiru powinno zostać przerwane w 12. tygodniu a podawanie pegylowanego interferonu i rybawiryny kontynuowane przez kolejne 12 tygodni; jeśli HCV RNA jest wykrywalne, ale na poziomie < 1 000 IU/ml w 4. tygodniu leczenia i pozostaje na poziomie < 1 000 IU/ml lub przestaje być wykrywane w 12. tygodniu, podawanie telaprewiru powinno zostać przerwane w 12. tygodniu, a podawanie

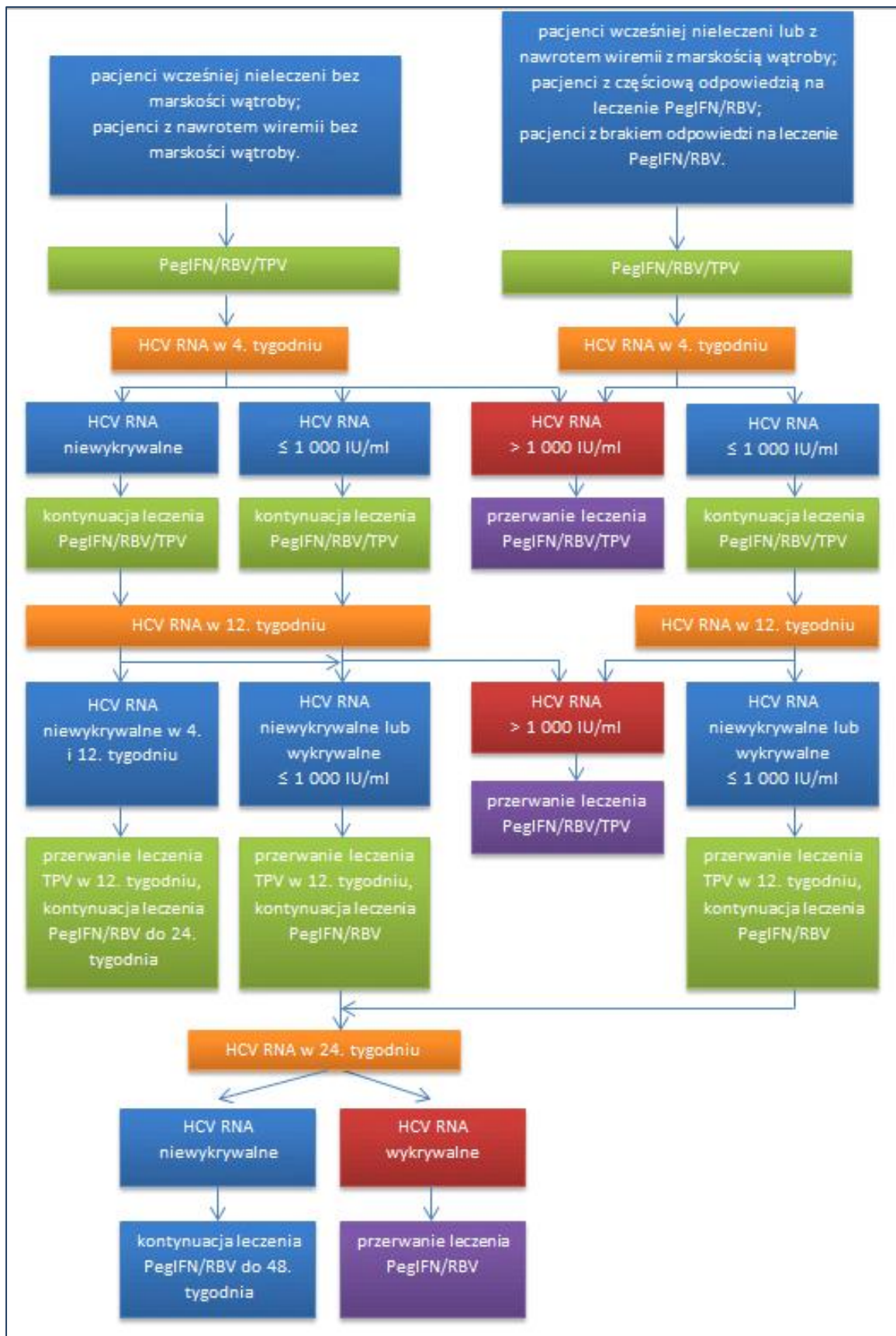
pegylowanego interferonu i rybawiryny kontynuowane przez kolejne 36 tygodni (zalecenie klasy I, poziom dowodu A);

- jeśli schemat zawierający telaprewir jest stosowany u pacjentów, którzy nie byli leczeni i mają marskość wątroby, u których HCV RNA w 4. i 12. tygodniu jest na poziomie $< 1\,000$ IU/ml lub niewykrywalny podawanie telaprewiru powinno zostać przerwane w 12. tygodniu, a podawanie pegylowanego interferonu i rybawiryny kontynuowane przez kolejne 36 tygodni (zalecenie klasy I, poziom dowodu A);
- u pacjentów z chorobą wywołaną genotypem 1 wirusa, którzy nie odpowiadali na leczenie pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną, można rozważyć ponowne leczenie z zastosowaniem terapii trójlekowej, zwłaszcza w przypadku pacjentów z nawrotem wiremii (zalecenie klasy I, poziom dowodu A);
- jeśli schemat zawierający telaprewir jest stosowany w ponownym leczeniu pacjentów z nawrotem wiremii a HCV RNA jest niewykrywalne pomiędzy 4. a 12. tygodniem, podawanie telaprewiru powinno zostać przerwane w 12. tygodniu, a podawanie pegylowanego interferonu i rybawiryny kontynuowane przez kolejne 12 tygodni; jeśli HCV RNA jest wykrywalne, ale na poziomie $< 1\,000$ IU/ml w 4. i/lub 12. tygodniu leczenia, podawanie telaprewiru powinno zostać przerwane w 12. tygodniu, a podawanie pegylowanego interferonu i rybawiryny kontynuowane przez kolejne 36 tygodni (zalecenie klasy I, poziom dowodu B);
- jeśli schemat zawierający telaprewir jest stosowany w ponownym leczeniu pacjentów z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na leczenie, o HCV RNA w 4. i 12. tygodniu na poziomie $< 1\,000$ IU/ml, podawanie telaprewiru powinno zostać przerwane w 12. tygodniu a podawanie pegylowanego interferonu i rybawiryny kontynuowane przez kolejne 36 tygodni (zalecenie klasy I, poziom dowodu B);
- u pacjentów z chorobą wywołaną genotypem 1 wirusa, z wyrównaną marskością wątroby (< 7 w skali Child-Pugh), odpowiednią liczbą neutrofilów ($> 1,5 \times 10^3/\text{mm}^3$) oraz odpowiednią liczbą płytek krwi ($> 75 \times 10^3/\text{mm}^3$) powinno być rozważone leczenie boceprewirem (przez 44 tygodnie) lub telaprewirem (przez 12 tygodni) w skojarzeniu z pegylowanym interferonem i rybawiryną w standardowej dawce przez 48 tygodni (zalecenie klasy I, poziom dowodu B).

Opisane schematy leczenia przedstawiono poniżej.

Eksperti podkreślają także, że genotypowanie IL28 może zostać przeprowadzone przed zastosowaniem terapii pegylowanym interferonem alfa oraz rybawiryną bez lub w skojarzeniu z inhibitorami proteaz, jeśli informacja o prawdopodobieństwie uzyskania odpowiedzi na leczenie może wpłynąć na wybór schematu leczenia (zalecenie klasy IIa, poziom dowodu B) (*DVA 2012*).

Wykres 10. Rekomendowany przez Department of Veterans Affairs schemat leczenia pacjentów z przewlekłym WZW C wywołanym przez genotyp 1 wirusa (za DVA 2012).



Polska Grupa Ekspertów HCV

Zdaniem Polskiej Grupy Ekspertów HCV, standardem leczeniem zakażeń genotypem 1 wirusa zapalenia wątroby typu C u dorosłych, dotychczas nieleczonych i z nawrotem zakażenia po terapii dwulekowej peginterferonem alfa i rybawiryną, jest terapia trójlekowa, złożona z peginterferonu alfa-2a lub peginterferonu alfa-2b, rybawiryny oraz jednego z leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA, ang. *Direct Acting Antivirals*): boceprewiru, telaprewiru, symeprewiru, sofosbuwiru lub daklataswiru (lub innego leku z tej grupy po uzyskaniu przez niego stosownej rejestracji EMA lub FDA). Zalecany czas leczenia przy pomocy telaprewiru w skojarzeniu z pegylovanym interferonem alfa wynosi 12 tygodni, po czym:

- pacjenci, u których w 4. i 12. tygodniu terapii wiramia była niewykrywalna otrzymują przez kolejne 12 tygodni wyłącznie pegylowany interferon alfa i rybawirynę;
- u pacjentów, u których w 4. lub 12. tygodniu stężenie HCV RNA > 1000 IU/mL należy przerwać terapię trójlekową z telaprewirem;
- pacjenci, u których w 4. lub 12. tygodniu wiramia była wykrywalna, lecz < 1000 IU/ml kontynuowane jest leczenie do 48 tygodnia (*Halota 2014*).

Ponadto, w zaleceniach ogólnych, eksperci rekomendują, iż genotypowanie IL28B przy kwalifikowaniu pacjentów do terapii jest zbędne, ponieważ ogranicza dostęp do terapii nie dostarczając korzyści farmakoekonomicznych (*Halota 2014*).

Ekspersi z *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* rekomendują stosowanie terapii trójlekowej (pegylowany interferon alfa + rybawiryna z dawką zależną od masy ciała skorelowana z masą dawka rybawiryny + inhibitor proteaz – boceprewir lub telaprewir) w leczeniu pacjentów z WZW typu C spowodowanych genotypem 1 wirusa u pacjentów wcześniej nieleczonych i pacjentów z niepowodzeniem terapii (poziom A) (*SIGN 2013*).

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, z ang. *World Health Organisation*), w wytycznych z kwietnia 2014 roku, rekomenduje stosowanie pegylowanego interferonu w skojarzeniu z rybawiryną w leczeniu przewlekle chorych na WZW typu C zamiast terapii niepegylovanym interferonem z rybawiryną. W przypadku pacjentów, u których choroba wywołana jest genotypem 1 wirusa sugerują stosowanie terapii trójlekowej – telaprewiru lub boceprewiru podawanych w skojarzeniu z pegylovanym interferonem i rybawiryną (*WHO 2014*).

Tabela 10. Ograniczenia dotyczące dostępności terapii trójlekowej dla pacjentów z przewlekłym WZW typu C wynikające z wytycznych klinicznych poszczególnych organizacji.

Organizacja	Ograniczenie w dostępie do terapii ze względu na genotyp IL28B	Ograniczenie w dostępie do terapii ze względu na stopień włóknienia wątroby
American College of Gastroenterology (ACG)	Genotypowanie IL28B może być rozważone, jeśli pacjent lub lekarz chce uzyskać dodatkowe informacje dotyczące prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie lub czasu trwania leczenia.	Brak. Oddzielne rekomendacje dotyczące pacjentów z marskością i bez marskości wątroby.
World Gastroenterology Organisation (WGO)	<p>Rekomendacje dotyczą krajów o ograniczonych zasobach:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci HCV-1 WZW C wcześniej nieleczeni, o genotypie IL28B nie-CC (CT i TT) oraz stopniem włóknienia wątroby F3-F4 powinni być leczeni terapią trójlekową przez 48 tygodni; pacjenci wcześniej nieleczeni, HCV-1, o genotypie IL28B CC oraz stopniem włóknienia wątroby F1-F2 otrzymują standardową terapię (pegylowany interferon + rybawiryne) przez 48 tygodni. <p>Wytyczne dotyczą jedynie krajów o ograniczonych zasobach i wskazują na możliwość zastosowania w takiej sytuacji terapii dwulekowej u pacjentów wcześniej nieleczonych uwzględniając równoległe 2 czynniki predykcyjne – genotyp IL28B i stopień zwłóknienia wątroby. Brak takich ograniczeń u pacjentów uprzednio nieskutecznie leczonych.</p>	
American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)		Wytyczne rekomendują zastosowanie nowych DAA.
European Association for the Study of the Liver (EASL)		Wytyczne zalecają zastosowanie nowych leków z grupy DAA, schematy bez udziału IFN nie wymagają genotypowania IL28B.
Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)	Brak. Zaznaczono, że genotyp IL28B jest silnie skorelowany z wystąpieniem SVR u pacjentów zakażonych genotypem 1 lub 4 wirusa otrzymujących leczenie skojarzone peginterferonem alfa i rybawiryną.	Brak
Asociación Latinoamericana para el estudio del Hígado (ALEH)	Genotypowanie IL28B może być rozważone, jeśli pacjent lub lekarz chce uzyskać dodatkowe informacje dotyczące prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie lub czasu trwania leczenia.	Brak. Oddzielne rekomendacje dotyczące pacjentów z marskością i bez marskości wątroby.
Polska Grupa Ekspertów HCV	Genotypowanie IL28B przy kwalifikowaniu pacjentów do terapii jest zbędne, ponieważ ogranicza dostęp do terapii nie dostarczając korzyści farmakoekonomicznych	Brak
British HIV Association (BHA)	Brak.	Brak. Oddzielne rekomendacje dotyczące pacjentów z marskością i bez marskości wątroby.
Department of Veterans Affairs (DVA)	Genotypowanie IL28B może zostać rozważone, jeśli informacja o prawdopodobieństwie uzyskania odpowiedzi na leczenie może wpłynąć na decyzję o wyborze terapii.	Brak. Oddzielne rekomendacje dotyczące pacjentów z marskością i bez marskości wątroby
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	Brak.	Brak.

Organizacja	Ograniczenie w dostępie do terapii ze względu na genotyp IL28B	Ograniczenie w dostępie do terapii ze względu na stopień włóknienia wątroby
<i>World Health Organization (WHO)</i>	Brak.	Brak.

W przytoczonych zaleceniach klinicznych oznaczenie genotypu IL28B jest zalecane, jako dodatkowe badanie jedynie w przypadku, kiedy pacjent lub lekarz chcą uzyskać dodatkowe informacje dotyczące przebiegu leczenia i prawdopodobieństwa wyleczenia (wytyczne *ACG, ALEH oraz DVA*), a według pozostałych wytycznych nie jest ono wymagane przy kwalifikowaniu pacjentów do terapii, lub wręcz stanowi niepotrzebne ograniczenie dostępności chorych do leczenia - *Polska Grupa Ekspertów HCV (Halota 2014)*.

Rekomendacje nie ograniczają także dostępności do leczenia ze względu na stopień zwłóknienia wątroby (*EASL, APASL, Polska Grupa Ekspertów HCV, SIGN, WHO*). W czterech przypadkach (*ACH, ALEH, BHA i DVA*) organizacje wydały natomiast oddzielne rekomendacje dla pacjentów z marskością wątroby oraz dla pacjentów bez marskości wątroby odnośnie czasu trwania terapii. Jedynie w wytycznych *World Gastroenterology Organisation*, które wydały zalecenia w zależności od dostępności zasobów w danym kraju, w przypadku pacjentów dotychczas nieleczonych w krajach o ograniczonych zasobach wskazują one na zastosowanie terapii trójlekowej u chorych o niekorzystnym rokowaniu wynikającym ze stopnia zwłóknienia wątroby i genotypu IL28B. Odnośnie pacjentów uprzednio nieskutecznie leczonych wskazują na zastosowanie terapii trójlekowej. W krajach bogatych w zasoby zalecana jest terapia trójlekowa (*Umar 2013*).

Eksperti *American College of Gastroenterology* przytaczają wyniki badania *ADVANCE*, w którym oceniano odsetek chorych rasy kaukaskiej osiągających SVR otrzymujących telaprewir przez 12 tygodni w zależności od genotypu IL28B: CC, CT lub TT. Odsetki te wyniosły odpowiednio 90%, 71% i 73%. Według wydanej przez to stowarzyszenie opinii brak jest wystarczających dowodów pozwalających ocenić, czy terapia inhibitorami proteaz (np. telaprewirem) powinna zostać ograniczona u chorych z korzystniejszym rokowaniem ze względu na genotyp CC IL28B. Ponadto wpływ predykcyjny allele T na odpowiedź na leczenie oparte na inhibitorach proteaz został oceniony jako niewystarczający, aby ograniczyć dostęp do tej terapii także u pacjentów z genotypami CT lub TT. Reasumując, nie można ocenić czy genotypowanie IL28B powinno być brane pod uwagę w wyborze pomiędzy terapią dwulekową a trójlekową oraz przy określaniu czasu trwania terapii (*Ghany 2012*).

Podobnie według najnowszych wytycznych *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* genotyp IL28B jest najsilniejszym predyktorem odpowiedzi na leczenie pegylowanym interferonem α w skojarzeniu z rybawiryną, jednak genotypowanie IL28B nie stanowi podstawy do podjęcia decyzji

o wdrożeniu leczenia, a jego wyniki powinny być interpretowane w kontekście innych czynników klinicznych i genetycznych. Eksperci podkreślają, że zarówno genotypy CT jak i TT związane są z niekorzystnym rokowaniem co do uzyskania odpowiedzi na leczenie pegylowanym interferonem α i rybawiryną i należy u pacjentów z tymi genotypami rozważyć zastosowanie inhibitorów proteaz. Pacjenci z wszystkimi genotypami IL28B mogą wykazywać odpowiedź na leczenie, a różnice w osiągnięciu SVR mogą zostać zniwelowane właśnie poprzez dodanie inhibitorów proteaz do schematu leczenia (*Muir 2014*).

Data ostatniego wyszukiwania: 7 listopada 2014r.

1.8. Rekomendacje agencji HTA

1.8.1. Rekomendacje AOTM

W 2012 roku Prezes AOTM, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Incivo® (telaprewir) w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2) (AOTM 19/11/2012), jako składnika terapii trójlekowej w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną, do stosowania u chorych powyżej 18 roku z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), u których:

- stwierdza się włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera i którzy byli uprzednio leczeni nieskutecznie terapią dwuskładnikową złożoną z pegylowanego alfa i rybawiryny, bądź
- nie byli uprzednio leczeni i stwierdzono u nich genotyp rs 12979869 IL 28 T/T.

Według obecnie zatwierzonego programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2), telaprewir w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa oraz rybawiryną jest dostępny dla pacjentów:

- wcześniej nieleczonych, u których stwierdza się włóknienie w stopniu ≥ 2 w skali Scheuera oraz u których stwierdza się genotyp rs12979860 IL28B T/T;
- uprzednio leczonych (z nawrotem, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie), u których stwierdza się włóknienie w stopniu ≥ 2 w skali Scheuera.

1.8.2. Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących preparatu Incivo®, zawierającego substancję czynną telaprewir, 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;*
- *Danish Medicines Agency;*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.*

Informacje o rekomendacjach dotyczących telaprewiru odnaleziono we wszystkich przeszukiwanych źródłach. Wyniki wyszukiwania podsumowano w tabeli poniżej:

Tabela 11. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla telaprewiru.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data rekomendacji	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
Wielka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	2012	+	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> leczenie rekomendowane u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> wcześniej nieleczonych; po niepowodzeniu terapii (IFN α [PEG lub niePEG] w monoterapii lub skojarzeniu z RBV, włączając chorych z nawrotem wirerii, częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi); brak odrębnej rekomendacji w zależności od stopnia włóknienia wątroby
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	2012	nie przeprowadzono oceny			<ul style="list-style-type: none"> eksperti agencji nie przeprowadzili własnej oceny, powołując się na rekomendację wydaną przez NICE
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2011	+	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> leczenie rekomendowane u dorosłych chorych z WZW C wywołanym genotypem 1 wirusa, z wyrównaną czynnością wątroby: <ul style="list-style-type: none"> wcześniej nieleczonych; leczonych wcześniej IFN α [PEG lub niePEG] w monoterapii lub skojarzeniu z RBV (z nawrotem wirerii, częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi)
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2011, 2014	+	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> w 2011 r. lek został objęty 65% refundacją w leczeniu przewlekłego WZW typu C, w 2014 r. Komisja Przejrzystości wydała obwieszczenie o konieczności zweryfikowania rzeczywistych korzyści wynikających ze stosowania telaprewiru, powołując się na dostępność nowych metod leczenia.
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2013	+	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> refundacja leczenia telaprewirem w skojarzeniu z PEG-IFN α i RBV jest rekomendowana u chorych z WZW C spowodowanym genotypem 1 wirusa, z wyrównaną marskością wątroby, spełniających określone kryteria

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data rekomendacji	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2012	+	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> refundacja leczenia telaprewirem w skojarzeniu z PEG-IFN α i RBV jest rekomendowana u dorosłych pacjentów z WZW typu C spowodowanym genotypem 1 wirusa, z wyrównaną czynnością wątroby, wcześniej nieleczonych, lub którzy otrzymali wcześniej ≤ 1 linię leczenia IFN α lub PEG-IFN α, spełniających określone kryteria (szczegółowo opisano poniżej).
Dania	Danish Medicines Agency (DMA)	2014	brak informacji o wydaniu rekomendacji			<ul style="list-style-type: none"> dane na stronie agencji wskazują, że telaprewir jest lekiem refundowanym, brak natomiast informacji o wydaniu rekomendacji.
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	2012	bd.	+/-	bd.	<ul style="list-style-type: none"> w 2012 r. ukazała się ocena korzyści klinicznych wynikających ze stosowania telaprewiru wykonana przez IQWiG; w dokumencie nie przedstawiono rekomendacji, podano jedynie informację, że oceniana interwencja jest skuteczna (szczegółowo opisano poniżej)

W żadnych rekomendacjach ekonomicznych nie wprowadzono ograniczeń ze względu na genotyp IL28B lub stopień zwłóknienia wątroby.

Brytyjska agencja *National Institute for Health and Clinical Excellence* w swoim stanowisku z kwietnia 2012 roku informuje, że telaprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna u chorych na przewlekłe WZW typu C wywołane przez genotyp 1 wirusa, z wyrównaną czynnością wątroby, którzy nie byli wcześniej leczeni, lub u których wcześniejsze leczenie interferonem alfa (pegylowanym lub nie) stosowanym w monoterapii lub w połączeniu z rybawiryną było nieskuteczne, włączając w to pacjentów z nawrotem choroby, częściową odpowiedzią lub jej brakiem (*NICE 2012*). Należy zaznaczyć, że w cytowanym dokumencie eksperci wyrazili opinię, że ze względu na ograniczone dowody naukowe ustalanie odrębnej rekomendacji dla chorych w zależności od stopnia zaawansowania zwłóknienia wątroby nie jest zasadne (*NICE 2012*): „(...) *The Committee concluded that based on the sparse evidence, it would not be appropriate to develop separate recommendations for patients with different levels of fibrosis.*”

Walijska *All Wales Medicines Strategy Group* w dokumencie datowanym na 13 września 2012 roku przedstawiła informacje, że nie przewiduje przeprowadzenia własnej oceny telaprewiru powołując się na rekomendację wydaną przez ekspertów NICE (*AWMSG 2012*).

Eksperci szkockiej agencji SMC w swojej rekomendacji z 4 listopada 2011 (opublikowanej 12 grudnia 2011 roku) stwierdzili, że telaprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną został zaakceptowany, jako opcja lecznicza u dorosłych chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu C wywołane genotypem 1 wirusa HCV, z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością), wcześniej nieleczonych, jak również po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem alfa (pegylowanym lub nie) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, włączając pacjentów z nawrotem choroby, częścią odpowiedzi oraz bez odpowiedzi (*SMC 742/11, SMC 743/11*).

Francuska *Haute Autorité de Santé* w swojej decyzji z dnia 14 grudnia zatwierdziła telaprewir do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C, ustalając stopę refundacji na 65% (*HAS 2011*). W maju 2014 roku Komisja Przejrzystości HAS wydała oświadczenie o konieczności ponownej oceny rzeczywistych korzyści wynikających ze stosowania telaprewiru, powołując się na dostępność nowych metod leczenia (*HAS 2014*).

Eksperci kanadyjskiej agencji *CADTH* rekomendują wprowadzenie telaprewiru na listy leków refundowanych w leczeniu przewlekłego WZW typu C spowodowanego przez genotyp 1 wirusa, w grupie chorych z wyrównaną czynnością wątroby, w połączeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, jeżeli spełnione zostaną wszystkie następujące kryteria kliniczne i warunki (*CADTH 2013*):

- kryteria kliniczne:
 - wykrywalny poziom HCV RNA w ostatnich 6 miesiącach;
 - włóknienie wątroby w stopniu F2, F3 lub F4;
- warunki:
 - obniżenie ceny;
 - jedynie jeden cykl leczenia (12 tygodni).

W 2014 roku *CADTH* wydała także raport, w którym zawarte są rekomendacje dla stosowania innych leków: symeprewiru i sofosbuwiru (*CADTH 2014*).

Komisja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* w lipcu 2012 wydała pozytywną rekomendację dla refundacji telaprewiru w leczeniu pacjentów dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) chorujących na przewlekłe WZW typu C spowodowane przez genotyp 1 HCV, z wyrównaną czynnością wątroby, stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, u których nie stosowano wcześniej le-

czenia, lub którzy otrzymali nie więcej niż jedną wcześniejszą linię leczenia interferonem alfa lub peginterferonem alfa, spełniających wszystkie określone kryteria:

- udokumentowane przewlekłe zapalenie wątroby typu C spowodowane genotypem 1 wirusa (wielokrotny dodatni wynik anty-HCV i RNA HCV);
- brak ciąży i karmienia piersią, stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym oraz ich partnerów, oraz brak ciąży u partnerek pacjentów płci męskiej (*PBAC 2012a, PBAC 2012b*).

Dane dostępne na stronach *Danish Medicines Agency* wskazują, że w warunkach duńskich telaprewir jest lekiem refundowanym (*DMA 2014*).

Dodatkowo, w toku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono analizę niemieckiej Agencji Oceny Technologii Medycznych (IQEHC, z niem. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) z dnia 12 stycznia 2012 roku, wykonaną na zlecenie Wspólnego Komitetu Federalnego (G-BA, z niem. *Gemeinsame Bundesausschuss*) z dnia 17 października 2011 roku. Analiza zawierała przegląd systematyczny oraz metaanalizy, w których porównywano częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów z/lub bez marskości wątroby, wcześniej leczonych lub nieleczonych, po zastosowaniu terapii trójlekowej (telaprewir w skojarzeniu z pegylowanym interferonem i rybawiryną) w porównaniu z terapią dwulekową; w analizie wykazano skuteczność takiej terapii u chorych wcześniej nieleczonych bez marskości wątroby, z wysokim wyjściowym poziomem wirerii oraz u pacjentów wcześniej leczonych, bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, bez marskości wątroby. U pacjentów wcześniej nieleczonych bez marskości wątroby, w ocenie SVR, stwierdzono większą korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania telaprewiru w porównaniu z kontrolą. Jednocześnie stosowanie telaprewiru w tej grupie zwiększa ryzyko występowania niedokrwistości i wysypki (*IQWiG 2012*).

Data ostatniego wyszukiwania 7 listopada 2014 r.

1.9. Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru

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 pegylowanym interferonem i rybawiryną oraz terapia dwulekowa w skojarzeniu z inhibitorami proteazy wirusowej (telaprewir, boceprewir), ale tylko w wybranych podgrupach chorych z genotypem 1 HCV, zgodnie z kryteriami programu lekowego: u chorych wcześniej nieleczonych, z genotypem TT interleukiny 28B (IL28 TT) i z włóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera (odpowiada ≥ 2 w skali METAVIR, *Okafor 2004*), lub u chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, z włóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera. Leki te finansowane są w Polsce w ramach programu lekowego opisanego w załączniku B.2. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (MZ/22/10/2014).

Celem niniejszej analizy jest ocena zasadności poszerzenia obecnego programu lekowego o grupę chorych niekwalifikujących się do terapii trójlekowej w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego, o których ulega poszerzeniu uzgodniony program lekowy, czyli chorych z zakażeniem HCV-1, [REDACTED]

[REDACTED] **W tej podgrupie aktualnie refundowana jest wyłącznie standardowa terapia dwulekowa – taką terapię należy przyjąć za podstawowy komparator (peginterferon w skojarzeniu z rybawiryną).**

Boceprewir nie został uznany za komparator dla telaprewiru, ponieważ nie jest on finansowany ze środków publicznych u pacjentów stanowiących populację docelową w raporcie, o których ulega rozszerzeniu program lekowy. Podobnie podejście zastosowali autorzy raportu oceniającego lek Vicitrelis (boceprewir) w analogicznej populacji chorych. W analizie jako komparator dla boceprewiru (podawanego razem z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną) również wybrano jedynie terapię

dwulekową, uzasadniając wybór aktualnie obowiązującym programem lekowym. W Analizie Weryfikacyjnej AOTM do „Wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Victrelis (boceprewir) w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”, Nr: AOTM-OT-4351-35/2014 z dnia 7 stycznia 2015 roku (*AOTM 07/01/2015*) oraz w rekomendacji Prezesa do tej analizy (*AOTM 16/01/2015*), uznano taki wybór komparatora za zasadny. Ponadto Prezes AOTM wydał negatywną rekomendację dotyczącą finansowania boceprewiru w rozszerzonej populacji w ramach uzgodnionego programu lekowego.

Dodatkowo w poprzednim raporcie oceniającym telaprewir (Zlecenie MZ Incivo [telaprewir], 375 mg, tabl. powł. kod EAN 5909990916436 we wskazaniu wynikającym ze złożonego we wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD 10 B 18.12)", Znak pisma zlecającego MZ-PLA-460-12499-377/LP/12), oprócz terapii standardowej, jako komparator wybrano drugą dostępną terapię trójlekową – boceprewir z peg-IFN α i rybawiryną. W Analizie weryfikacyjnej AOTM do tego zlecenia (Nr: AOTM-RK-4351-1/2012, z dnia 7.11.2012 roku) stwierdzono, że ze względu na fakt, iż boceprewir nie jest technologią refundowaną w Polsce (stan na dzień złożenia wniosku), oraz przy braku bezpośrednich porównań obu terapii trójlekowych we wnioskowanej populacji, nie odniesiono się do tego porównania (takie porównanie nie zostało ocenione przez AOTM) (*AOTM 07/11/2012*).

1.10. Dobór punktów końcowych

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 punktami czasowymi). W analizie klinicznej jako główny punkt końcowy należy zatem przyjąć SVR12 i SVR24.

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.

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 (zgony lub chorobowość). Odpowiednim surogatem wyleczenia i usunięcia ryzyka powikłań przewlekłego WZW C stosowanym powszechnie jest SVR (*DAHTA 2003*), 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 (*Gutteling 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*).

1.11. Zakres analiz

1.11.1. Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania telaprewiru w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, która 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 04/01/2010), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w minimalnych wymaganiach, 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 na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, zakażeni genotypem 1, z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby):

[REDACTED]

[REDACTED]

Ponieważ główne badania kliniczne zostały przeprowadzone w populacji ogólnej, [REDACTED], w strategii wyszukiwania nie należy ograniczać populacji docelowej, natomiast ostatecznie do analizy należy włączyć badania, w których przedstawiono wyniki w ocenianych podgrupach pacjentów, co umożliwi ocenę efektywności klinicz-

nej telaprewiru w populacjach chorych, w których obecnie nie jest refundowana terapia trójlekowa, a o które ulega poszerzeniu uzgodniony program lekowy.

- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – telaprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną w schemacie określonym w programie lekowym i charakterystyce produktu leczniczego.
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – standardowa optymalna terapia (pegylowany interferon w skojarzeniu z rybawiryną).
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), wczesna odpowiedź wirusologiczna (RVR), szybka odpowiedź wirusologiczna, zanik wiremii w określonych punktach czasowych, nawrót wiremii, przełom wirusologiczny, niepowodzenie wirusologiczne, jakość życia, śmiertelność oraz bezpieczeństwo.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), 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 Incivo® należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności, 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.

Ponieważ celem analizy jest przede wszystkim ocena zasadności finansowania telaprewiru w poszerzonej populacji, którą wg uzgodnionego programu lekowego [REDAKTOWANE], a wśród pacjentów po uprzednim niepowodzeniu leczenia choroby z włóknieniem [REDAKTOWANE], analizę podstawową należy przeprowadzić w populacji chorych z genotypem 1 HCV, w której telaprewir nie jest refundowany w ramach istniejącego programu lekowego. Zalecane jest dodatkowe przedstawienie wyników w populacji całkowitej po wnioskowanym rozszerzeniu programu [REDAKTOWANE]

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 bezpośrednie koszty medyczne 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 telaprewiru we wskazaniu leczenia zakażeń HCV 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 04/01/2010).

1.11.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji preparatu Incivo® w ramach wnioskowanego, zmodyfikowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, odzwierciedlający stan aktualny, tj. realizację programu na dotychczasowych zasadach, przy istniejących ograniczeniach refundacyjnych dla inhibitorów proteazy; 2) nowy, po wprowadzeniu wnioskowanej modyfikacji programu lekowego, tj. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] wśród pacjentów wcześniej nieleczonych.

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 Incivo® w ra-

mach 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 telaprewir. 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** Dostępne online pod adresem: <http://www.hcvguidelines.org/>
Data ostatniego dostępu: 7 listopada 2014.
- Aestimo 2012** Kaczor MP, Wójcik R, Rolka M, Pawlik D. Charakterystyka chorych oraz leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV genotyp 1) w warunkach polskich - analiza danych z rejestru SMPT. Aestimo, Kraków 2012.
- ALEH 2010** Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH). Latin American Association of hepatitis C. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Annals of Hepatology* 2010; 9(1): S8 – S26.
- ALEH 2013** Chávez-Tapia NC, Ridruejo E, de Mattos AA, Bessone F, Daruich J, Sánchez-Ávila JF, Cheinquer H, Zapata R, Uribe M, Bosques-Padilla F, Gadano A, Sosa A, Dávalos-Moscol M, Marroni C, Muñoz-Espinoza L, Castro-Narro G, Paraná R, Méndez-Sánchez N. An update on the management of hepatitis C: guidelines for protease inhibitor-based triple therapy from the Latin American Association for the Study of the Liver. *Annals of Hepatology*, 2013; 12 (2): 3-35.
Dostępne online pod adresem:
<http://www.aheasociacion.org/investigacion/Pages/GU%C3%8DASLATINOAMERICANAS.aspx>
Data ostatniego dostępu: 7 listopada 2014.
- 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.
- AOTM 07/01/2015** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Victrelis (boceprewir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”, Analiza weryfikacyjna, Nr:AOTM-OT-4351-35/2014, Data ukończenia: 07 stycznia 2015 r. Dostępne on-line pod adresem:
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/254/AWA/254_AWA_OT_4351_35_Victrelis_WZW_C_2015.01.07.pdf
- AOTM 07/11/2012** Agencja Oceny Technologii Medycznych Biuro Obsługi Rady Przejrzystości Wniosek o objęcie refundacją leku Incivo (telaprewir) we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, Analiza weryfikacyjna, Nr: AOTM-RK-4351-1/2012. Data ukończenia: 07.11.2012. Dostępne on-line pod adresem:
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/089/AWA/089_AWA_RK-4351-1_Incivo_telaprevir_WZW-C_2012.11.07.pdf
- AOTM 16/01/2015** Rekomendacja nr 3/2015z dnia 16 stycznia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Victrelis (boceprewir), 200 mg, kapsułki twarde, 336 kapsułek w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”.
Dostępne on-line pod adresem:
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/254/REK/RP_3_2015_Victrelis.pdf
- AOTM 19/11/2012** Rekomendacja nr 116/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 listopada 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Incivo (telaprewir), 375 mg, tabletki powlekane, 42 sztuki kod EAN 5909990916436 w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B.18.2).
- AWMSG 2012** Dostępne online pod adresem:
<http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/396>
Data ostatniego dostępu: 7 listopada 2014.
- BHA 2010** Brook G, Main J, Nelson M, Bhagani S, Wilkins E, Leen C, Fisher M, Gilleece Y, Gilson R, Freed-

man A, Kulasegaram R, Agarwal K, Sabin C, C Deacon-Adams C. British HIV Association guidelines for the management of coinfection with HIV-1 and hepatitis B or C virus 2010. HIV Medicine 2010; 11: 1–30.

- BHA 2013** British HIV Association guidelines for the management of hepatitis viruses in adults infected with HIV 2013.
Dostępne online pod adresem:
<http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Hepatitis/2013/HepatitisGuidelines2013.pdf>
Data ostatniego dostępu: 7 listopada 2014.
- 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 2013** CDEC Final recommendation. Telaprevir. Indication: Hepatitis C, Chronic. Notice of CDEC Final Recommendation 13 lipca 2013.
Dostępne online pod adresem:
http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Incivek%20RFA-SR0311-June-14-13.pdf
Data ostatniego dostępu: 7 listopada 2014.
- CADTH 2014** CDEC Therapeutic Review Recommendation Report. Direct Acting Antiviral Agents for Chronic Hepatitis C Genotype 1 (Draft). 5 sierpnia 2014.
Dostępne online pod adresem: http://www.cadth.ca/media/pdf/Hepatitis_C_Draft_Recs.pdf
Data ostatniego dostępu: 7 listopada 2014.
- ChPL Alfaferone** Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań lub sporządzania roztworu do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 11 lutego 2010 r.
- ChPL Copegus 2012** Copegus, tabletki powlekane. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 31.08.2012 r. Dostępne online pod adresem:
http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/Copegus_200_.pdf
Data ostatniego dostępu: 7 listopada 2014 r.
- ChPL Incivo 2014** Incivo – Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 22 września 2014 r.
Dostępne online pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf
Data ostatniego dostępu: 7 listopada 2014.
- ChPL Olysio 2014** Olysio - Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 4 czerwca 2014 r.
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: 7 listopada 2014 r.
- ChPL Pegasys 2014** Pegasys, roztwór do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 23 czerwca 2014r.
Dostępne online pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf
Data ostatniego dostępu: 7 listopada 2014 r.
- ChPL PegIntron 2014** PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 11 czerwca 2014 r.
Dostępne online pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-

- _Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf
Data ostatniego dostępu: 7 listopada 2014 r.
- ChPL Rebetol 2014** Rebetol, kapsułki twarde. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 10 czerwca 2014 r.
Dostępne online pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf
Data ostatniego dostępu: 7 listopada 2014 r.
- ChPL Victrelis 2012** Victrelis - Charakterystyka produktu leczniczego z dnia 27 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: 7 listopada 2014 r.
- Cybula 2013** Cybula M, Szemraj J. Rola hepcydyny oraz polimorfizmów w regionie regulatorowym genu IL-28B w zakażeniach HCV. Postepy Hig Med Dosw (online), 2013; 67: 1273-1282.
- Czepiel 2008** Czepiel J, Biesiada G, Mach T. Viral hepatitis C. Pol. Arch. Med. Wewn 2008;118(12):734-740.
- DAHTA 2003** Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information. Antivirale Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Deutschland. Medizinische und ökonomische Evaluation der initialen Kombinationstherapie mit Interferon / Peginterferon und Ribavirin. Dostępne on-line pod adresem:
<http://www.dimdi.de/static/de/hta/>
Data ostatniego dostępu: 7 listopada 2014 r.
- DMA 2014** Danish Medicines Agency.
Dostępne online pod adresem: <http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/>
Data ostatniego dostępu: 7 listopada 2014.
- DVA 2012** Yee HS, Chang ME, Pocha C, Lim J, Ross D, Morgan TR, Monto A. Update on the Management and Treatment of Hepatitis C Virus Infection: Recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office *Am J Gastroenterol* advance online publication, 24 April 2012; doi: 10.1038/ajg.2012.48
- EASL 2014** Dostępne online pod adresem:
http://www.easl.eu/_clinical-practice-guideline
Data ostatniego dostępu: 7 listopada 2014.
- 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.
- ECDC 2013** European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report. Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data Stockholm: ECDC, 2013.
- ECDC 2014** Dostępne online pod adresem:
http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/hepatitis_c/pages/index.aspx
Data ostatniego dostępu: 7 listopada 2014.
- Flisiak 2011** Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczak J, Pawlowska M, Simon K. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(12):1213-7.
- Fukasawa** Fukasawa M. Cellular lipid droplets and hepatitis C virus life cycle. *Biol. Pharm. Bull.*

- 2010** 2010;33(3):355-359.
- Ge 2009** Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 461(17), September 2009, 399 – 401.
- Ghany 2009** Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. AASLD Practice Guidelines. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology* 2009; 49(4): 1335 – 1374.
- Ghany 2012** 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.
- Halfon 2011** Halfon P, Bourliere M, Ouzan D, Maor Y, Renou C, Wartelle C, Pénaranda G, Tran A, Botta D, Oules V, Castellani P, Portal I, Argiro L, Dessein A. A single IL28B genotype SNP rs12979860 determination predicts treatment response in patients with chronic hepatitis C Genotype 1 virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(10):931-935.
- Halfon 2011** Halfon P, Bourliere M, Ouzan D, Maor Y, Renou C, Wartelle C, Pénaranda G, Tran A, Botta D, Oules V, Castellani P, Portal I, Argiro L, Dessein A. A single IL28B genotype SNP rs12979860 determination predicts treatment response in patients with chronic hepatitis C Genotype 1 virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(10):931-935.
- 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 2011** Halota W, Flisiak R, Juszczyk J, Cianciara J, Pawłowska M, Simon K, Małkowski P. Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV, 2011 rok. *Zakażenia* 2011;(6):3-7.
- 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: 7 listopada 2014.
- HAS 2011** Haute Autorité de Santé. AVIS. INCIVO 375 mg, comprimé pelliculé 14 décembre 2011
- HAS 2014** Haute Autorité de Santé. AVIS.. INCIVO 375 mg, comprimé pelliculé 14 mai 2014
- Hayes 2014** Hayes CN, Chayama K. Emerging treatments for chronic hepatitis C. *Journal of the Formosan Medical Association* doi: 10.1016/j.jfma.2014.09.001.
- 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, Małyńczak 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 2012** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Telaprevir – Nutzenbewertung, gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. 12 stycznia 2012.
Dostępne online pod adresem:
https://www.iqwig.de/download/A11-25_Telaprevir_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF
- Juszczak 2014** Juszczak J, Walewska-Zielecka B, Boroń-Kaczmarek A, Wawrzynowicz-Syczewska M, Milikiewicz P, Mach T, Biesiada G, Krawczyk M, Patkowski W. Choroby wątroby. W: Szczeklik A (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014. 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. *Pharmacological Reports*, 2014.
- Mach 2012** Mach T, Cieśla A, Sanak M, Głowacki M, Warunek W, Owczarek D, Ciećko-Michalska I. The importance of IL28B polymorphism in response to pegylated interferon α and ribavirin in chronic hepatitis caused by HCV genotype 1b. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2012; 7 (1): 38–42.
- 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.
- 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.
- Muir 2014** Muir AJ, Gong L, Johnson SG, Lee MTM, Williams MS, Klein TE, Caudle KE, Nelson DR. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for IFNL3 (IL28B) Genotype and PEG Interferon- α -Based Regimens. *Clin Pharmacol Ther.* Feb 2014; 95(2): 141–146.
- 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 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 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.
Dostępne online pod adresem:
http://www.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0020/12494/zal_urm_npz_90_15052007p.pdf
- MZ 22/10/2014** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.71).
Dostępne online pod adresem:
<http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html;jsessionid=946AF1ADF81E8FAABD89D2BC1CA842D3?year=2014&act=71>
- NICE 2012** Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C NICE technology appraisal guidance 252. Kwiecień 2012.
Dostępne online pod adresem:
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13717/58912/58912.pdf>

Data ostatniego dostępu: 7 listopada 2014 r.

- 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.
- Omata 2012** Omata M, Kanda T, Yu M-L, Yokosuka O, Lim S-G, Jafri W, Tateishi R, Hamid SS, Chuang W-L, Chutaputti A, Wei L, Sollano J, Sarin SK, Kao J-H, McCaughan GW. APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection. *Hepatology Int.* 2012; 6:409–435.
Dostępne online pod adresem: <http://apasl.info/guidelines>
Data ostatniego dostępu: 7 listopada 2014.
- 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, Balinowska 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.
- PBAC 2012a** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Meeting agenda - march-2012.
Dostępne online pod adresem:
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-07/july-2012-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf>
Data ostatniego dostępu: 7 listopada 2014 r.
- PBAC 2012b** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Meeting outcome - july -2012.
Dostępne online pod adresem:
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/telaprevir.pdf>
Data ostatniego dostępu: 7 listopada 2014 r.
- PUO 2013** Potemski P, Polkowski W, Bujko K, Didkowska J, Guzel Z, Herman R, Łacko A, Olszewski W, Pałucki J, Reguła J.: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Tom 1. Nowotwory układu pokarmowego
Dostępne online 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** Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny. Zakład Epidemiologii. Główny Inspektorat Sanitarny. Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. *Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2013 roku. Podstawowe tablice robocze – wstępne dane, stan w dniu 17.03.2014 r.*
Dostępne online pod adresem: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html
Data ostatniego dostępu: 28 października 2014 r.
- PZH 2014** Zakład Epidemiologii NIZP-PZH Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru

- epidemiologicznego. Styczeń 2014.
Dostępne online pod adresem: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/inne/Def_PL2_3.pdf
Data ostatniego dostępu 9 września 2014 r.
- 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.
- SIGN 2013** Wytyczne SIGN. Management of hepatitis C (133). A national clinical guideline, July 2013.
Dostępne online pod adresem: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign133.pdf>
Data ostatniego dostępu: 7 listopada 2014.
- SMC 742/11** Dostępne online pod adresem:
https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/742_11_telaprevir_Incivo_experienced_patients/telaprevir_Incivo
Data ostatniego dostępu: 7 listopada 2014 r.
- SMC 743/11** Dostępne online pod adresem:
https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/743_11_telaprevir_Incivo_naive_patients/telaprevir_Incivo
Data ostatniego dostępu: 7 listopada 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 extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients. *World J. Gastroenterol* 2007;13(48):6518-6528.
- 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.
- Umar 2013** Umar M, Khan AG, Abbas Z, Arora S, Naqvi AA, Elewaut A, Esmat G, Foster G, Fried M, Goh K-L, Bushra HT, Imawari M, Isakov V, Krabshuis J, LaBrecque D, LeMair A, Malfertheiner P, Ryder S, Schiedermaier P, Stimac D, Tandon R, Villamil F, Zapata R, Ferenci P. Diagnosis, management and prevention of hepatitis C, *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*. 2013.
Dostępne online pod adresem:
<http://www.worldgastroenterology.org/hepatitis-c.html>
Data ostatniego dostępu: 7 listopada 2014 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- WHO 2014** World Health Organisation. Guidelines for the screening, care and treatment of person with hepatitis infection. Kwiecień 2014.
Dostępne online pod adresem:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1
Data ostatniego dostępu: 7 listopada 2014 r.
- 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

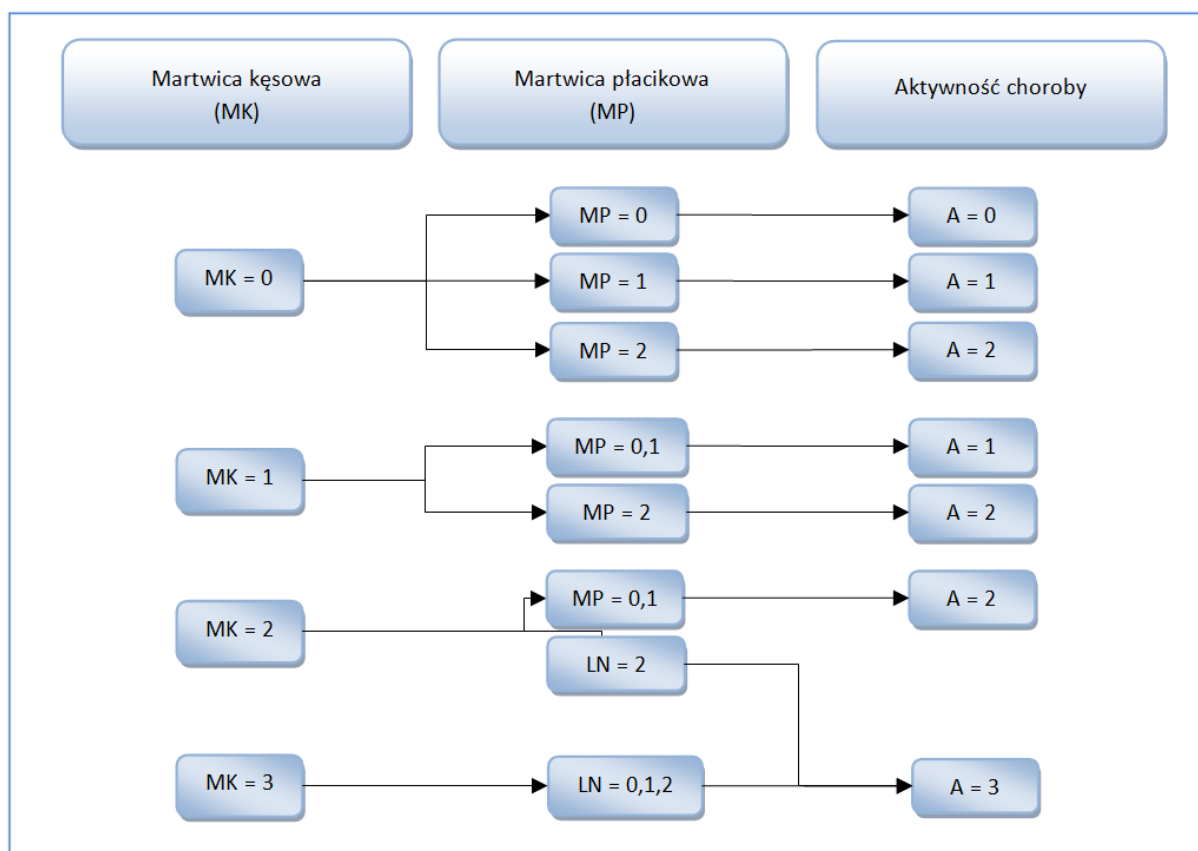
Rozdział

III

3.1. Opis skal histopatologicznej oceny zmian w przebiegu WZW C

3.1.1. Skala METAVIR

Wykres 11. 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 12. 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 13. 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 14. 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 – Pegasys® (peginterferon alfa 2a)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 23 czerwca 2014 roku (*ChPL Pegasys 2014*).

3.2.1. 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.

3.2.2. Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek immunostymulujący/cytokina.

3.2.3. Kod ATC

L03A B11.

3.2.4. 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

3.2.5. 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-monometoksygliadkiem 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 pegylovanym 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.

Farmakokinetyka 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.

3.2.6. 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.

3.2.7. 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 15. 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 16. 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 17. 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.

3.2.8. 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.

3.2.9. 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 wewnątrzwydzielniczy

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 dekompensacją 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 dekompensacji 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 dekompensacją czynności wątroby. Leczenie produktem Pegasys należy natychmiast przerwać u pacjentów z dekompensacją 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 okołożębowe

U pacjentów otrzymujących produkt Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i okołożębowe, 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.

3.2.10. 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.

3.2.11. 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 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 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.

3.2.12. 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.

3.2.13. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, następujące postacie leku Pegasys są refundowane w warunkach polskich w ramach programu lekowego leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (MZ 22/10/2014):

- Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 µg/0,5 ml;
- Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 µg/0,5 ml;
- Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 µg/0,5 ml;
- Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 µg/ml;
- Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 µg/ml.

3.3. Opis komparatora – PegIntron® (peginterferon alfa-2b)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 11 czerwca 2014 roku (*ChPL PegIntron 2014*).

3.3.1. 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.

3.3.2. Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stymulujące, interferony.

3.3.3. Kod ATC

L03AB10.

3.3.4. 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

3.3.5. 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 klirensiem 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 $60 \mu\text{g}/\text{m}^2 \text{ pc.}/\text{tydzień}$, 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.

3.3.6. 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.

3.3.7. 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 18. Dawkowanie peginterferonu alfa 2b w leczeniu skojarzonym.

Masa ciała (kg)	PegIntron		Rybawiryne w postaci kapsułek	
	Moc produktu w fiole 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 przepisana dawkę zgodnie z tabelą poniżej. Stosując 1,0 µg/kg mc./tydzień należy podobnie dostosować objętości lub można użyć fiolki 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 19. 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 fiolki. 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 20. 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 21. 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 22. 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 23. 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.

3.3.8. Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną, jakikolwiek 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.

3.3.9. 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 długotrwałe 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 Anti-*

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.

3.3.10. 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.

3.3.11. 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.

3.3.12. 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.

3.3.13. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, następujące postacie leku Pegintron są refundowane w warunkach polskich w ramach programu lekowego leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (MZ 22/10/2014):

- PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,05 mg/0,5 ml;
- PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,12 mg/0,5 ml;
- PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,08 mg/0,5 ml;
- PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,15 mg/0,5 ml;
- PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,1 mg/0,5 ml.

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 międzyosobniczą (zmienność międzyosobnicza 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 24. 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)	Rybawiryne 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 leczenie

Schemat 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 25. 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)
Bilirubina niezwiązana	$> 5 \text{ mg/dl}$	-	$> 5 \text{ mg/dl}$ (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)
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 przeciwretrowirusowych.

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

Rybawiryna 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 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.

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. Rybawiryna gromadzi się wewnątrz komórek i jest usuwana z organizmu bardzo powoli. Nie wiadomo, czy rybawiryna 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 rybawiryny partnerce.

Ciąża

Stosowanie produktu Rebetol jest przeciwwskazane w czasie ciąży.

Karmienie piersią

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

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 rybawiryna 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 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (MZ 22/10/2014). Refundowany jest lek w postaci kapsułek twardych, 200 mg.

3.1. Opis komparatora – Copegus® (rybawiryna)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 31 sierpnia 2012 (*ChPL Copegus 2012*).

3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Roche Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa

Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Pozwolenie Nr: 11966

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 13 grudnia 2005 r./24 października 2007 r.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 31.08.2012

3.1.2. Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa farmakoterapeutyczna: Nukleozydy i nukleotydy (bez inhibitorów odwrotnej transkryptazy).

3.1.3. Kod ATC

J05A B04

3.1.4. Dostępne preparaty

Copegus, tabletki powlekane, 200 mg

Copegus, tabletki powlekane, 400 mg

3.1.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Mechanizm działania

Rybawiryna jest syntetycznym analogiem nukleozydu o potwierdzonym w badaniach in vitro działaniu przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Nie wiadomo jaki jest mechanizm przeciwwirusowego działania rybawiryny w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a przeciwko HCV.

Poziom HCV-RNA maleje w sposób dwufazowy u pacjentów chorych na zapalenie wątroby typu C leczonych peginterferonem alfa-2a w dawce 180 µg. Pierwsza faza spadku występuje w 24 do 36 godzin po podaniu pierwszej dawki peginterferonu alfa-2a i następuje po niej druga faza spadku,

która u pacjentów, którzy osiągają trwałą odpowiedź wirusologiczną trwa przez następnych 4 do 16 tygodni. Produkt Copegus nie ma żadnego znaczącego wpływu na początkową kinetykę wirusa przez pierwszych 4 do 6 tygodni u pacjentów poddawanych terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa.

Doustna postać rybawiryny wykorzystana w monoterapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C była obiektem kilku badań klinicznych. Badania te wykazały, że monoterapia rybawiryną nie prowadzi do eliminacji wirusa zapalenia wątroby (HCV-RNA) z surowicy ani do poprawy wyników badania histologicznego wątroby po 6 do 12 miesiącach leczenia i kolejnych 6 miesiącach po jego zakończeniu.

Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki produktu Copegus rybawiryna jest szybko wchłaniana (średni T_{max} = 1–2 godziny). Średni okres półtrwania rybawiryny po podaniu pojedynczej dawki produktu Copegus mieści się w przedziale 140–160 godzin. Dane uzyskane w badaniach wskazują na intensywne wchłanianie rybawiryny; z kałem wydalane jest około 10% znakowanej radioaktywnie dawki. Niemniej jednak całkowita biodostępność wynosi 45–65%, co ma prawdopodobnie związek z procesami metabolicznymi pierwszego przejścia. Istnieje prawie liniowa zależność między wielkością pojedynczej dawki z zakresu 200–1200 mg a wartością AUC_{0-t} . Średni klirens rybawiryny po podaniu doustnym pojedynczej dawki 600 mg produktu Copegus wynosi od 22 do 29 litrów/godzinę. Po podaniu produktu Copegus objętość dystrybucji wynosi około 4500 l. Rybawiryna nie wiąże się z białkami osocza.

Wykazano, że parametry farmakokinetyczne rybawiryny po podaniu pojedynczej dawki mogą być różne u różnych osób, a także u tej samej osoby (różnica wartości zarówno AUC jak i C_{max} u tej samej osoby wynosiła $\leq 25\%$), co może wiązać się z intensywnym metabolizmem pierwszego przejścia i rozmieszczeniem zarówno w kompartmentcie krwi, jak i poza nim.

Transport rybawiryny w kompartmentcie poza osoczem badano głównie w krwinkach czerwonych. Stwierdzono, że odbywa się on głównie z udziałem nośników nukleozydowych typu es. Ten typ nośnika występuje we wszystkich rodzajach komórek, co może tłumaczyć wysoką objętość dystrybucji rybawiryny. Stosunek stężenia rybawiryny we krwi do jej stężenia w osoczu wynosi około 60:1; rybawiryna poza osoczem występuje w postaci nukleotydów gromadzonych w erytrocytach.

Metabolizm rybawiryny odbywa się dwoma szlakami:

- 1) szlakiem odwracalnej fosforylacji
- 2) szlakiem degradacji przez derybozylację i hydrolizę amidów, prowadzącymi do powstania metabolitów triazoli karboksamidowych.

Rybawiryna jak i jej oba metabolity, triazol karboksamidu i triazol kwasu karboksylowego, wydalane są przez nerki.

Wielokrotne podanie rybawiryny prowadzi do jej kumulacji w osoczu. Z danych z literatury wynika, że wartość $AUC_{12\text{godz.}}$ po podaniu wielokrotnym jest 6-krotnie większa od wartości tego parametru po podaniu dawki pojedynczej. Rybawiryna podawana doustnie w dawce 600 mg 2 razy na dobę osiąga w ciągu 4 tygodni stałe stężenie w osoczu krwi wynoszące około 2 200 ng/ml. Po przerwaniu leczenia $T_{1/2}$ wynosi około 300 godzin, co prawdopodobnie jest skutkiem powolnej eliminacji z kompartmentów poza osoczem.

Wpływ pokarmu

Doustne podanie pojedynczej dawki 600 mg produktu Copegus z posiłkiem wysokotłuszczowym zwiększało biodostępność leku. W porównaniu z podaniem na czczo, podanie produktu Copegus z wysokotłuszczowym śniadaniem prowadziło do wzrostu wartości $AUC(0-192\text{ godz.})$ i C_{max} odpowiednio o 42% i 66%. Kliniczne znaczenie tych wyników nie jest znane. Narażenie na rybawirynę po podaniu wielokrotnym podczas posiłków była podobna u pacjentów leczonych zarówno peginterferonem alfa-2a i produktem Copegus, jak i interferonem alfa 2b i rybawiryną. W celu osiągnięcia optymalnego stężenia w osoczu zaleca się przyjmowanie rybawiryny wraz z posiłkiem.

Czynność nerek

Pozorny klirens rybawiryny jest zmniejszony u pacjentów z klirensiem kreatyniny ≤ 50 ml/min, w tym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek przewlekłe hemodializowanych, i osiąga około 30% wartości występującej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W małym badaniu przeprowadzonym u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min), otrzymujących zmniejszoną dawkę dobową produktu Copegus, wynoszącą odpowiednio 600 mg i 400 mg, osoczowe narażenie na działanie rybawiryny (AUC) było większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny > 80 ml/min), otrzymujących standardową dawkę produktu Copegus. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, przewlekłe hemodializowanych, otrzymujących dawkę produktu Copegus 200 mg na dobę, średnie osoczowe narażenie na działanie

rybawiryny (AUC) wynosiło około 80% wartości uzyskiwanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, otrzymujących standardowe dobowe dawki produktu Copegus 1000 mg lub 1200 mg. Rybawiryna jest usuwana z osocza przez hemodializę ze współczynnikiem ekstrakcji wynoszącym około 50%, jednak z uwagi na dużą objętość dystrybucji, hemodializa nie jest skuteczna w usuwaniu znaczących ilości rybawiryny. Zaobserwowano zwiększoną liczbę działań niepożądanych u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, otrzymujących dawki leku oceniane w tym badaniu. Pomimo tego, że dawkę rybawiryny należałoby zmniejszyć u pacjentów ze znacznymi zaburzeniami czynności nerek, dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rybawiryny, nie są wystarczające do poparcia specyficznych zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania u tych pacjentów.

Czynność wątroby

Wartości parametrów farmakokinetycznych rybawiryny po podaniu pojedynczej dawki pacjentom z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby (Child-Pugh A, B lub C) nie odbiegają od wartości obserwowanych w grupie kontrolne.

Pacjenci w wieku powyżej 65 lat

Nie przeprowadzono szczegółowej oceny farmakokinetyki w grupie osób w podeszłym wieku. W opublikowanych badaniach dotyczących farmakokinetyki nie stwierdzono jednak, aby wiek pacjentów miał znaczący wpływ na kinetykę leku; czynnikiem istotnym była natomiast czynność nerek.

Pacjenci w wieku poniżej 18 lat

Nie oceniono w pełni farmakokinetyki rybawiryny w tej grupie pacjentów. Produkt Copegus w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a przeznaczony jest do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wyłącznie u pacjentów w wieku 18 lat lub starszych.

Farmakokinetyka populacyjna

Analizy farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzono na podstawie pięciu badań klinicznych, w których mierzono wartości stężenia w osoczu. Podczas gdy masa ciała i rasa pacjentów były istotnymi statystycznie współczynnikami w modelu klirensu, tylko dla masy ciała zaobserwowano kliniczną istotność. Klirens wzrastał jako funkcja masy ciała i zmieniał się od 17,7 do 24,8 l/h dla zakresu masy ciała od 44 do 155 kg. Klirens kreatyniny (tak niski jak 34 ml/min) nie miał wpływu na klirens rybawiryny.

Przenikanie rybawiryny do płynu nasienia

Badano przenikanie rybawiryny do płynu nasienia. Stężenia rybawiryny w płynie nasiennym są około dwukrotnie większe niż stężenia w surowicy. Pomimo to oceniono, że ogólnoustrojowe narażenie na rybawirynę kobiety po stosunku seksualnym z leczonym partnerem pozostaje bardzo małe, w porównaniu do stężenia terapeutycznego rybawiryny w surowicy.

3.1.6. Wskazania

Copegus przeznaczony jest do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, wyłącznie w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a. Nie stosować w monoterapii.

Podawanie produktu Copegus w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a jest wskazane u dorosłych pacjentów, u których stwierdza się w surowicy HCV-RNA, w tym u osób z wyrównaną marskością wątroby. Leczenie skojarzone z peginterferonem alfa-2a jest również wskazane u pacjentów ze współistniejącym klinicznie stabilnym zakażeniem HIV, również w przypadkach z wyrównaną marskością wątroby. Copegus w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a jest wskazany u pacjentów uprzednio nieleczonych i u pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednie leczenie interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym), stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną.

Przed zastosowaniem leku w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a zaleca się także zapoznanie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) każdego z tych produktów.

3.1.7. Dawkowanie i sposób podawania

Terapię powinien rozpocząć i nadzorować wyłącznie lekarz mający doświadczenie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Sposób podawania

Tabletki powlekane produktu Copegus należy podawać doustnie w trakcie posiłku, w dwóch dawkach podzielonych (rano i wieczorem). Ze względu na to, że rybawiryna może działać teratogenicznie, nie należy tabletek łączyć ani kruszyć.

Dawkowanie

Produkt Copegus jest stosowany w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a. Dokładna dawka i długość leczenia zależą od rodzaju podawanego interferonu.

Przed zastosowaniem peginterferonu alfa-2a lub interferonu alfa-2a w terapii skojarzonej z produktem Copegus zaleca się także zapoznanie z ChPL każdego z tych produktów.

Dawkowanie w leczeniu skojarzonym z peginterferonem alfa-2a

Zalecana dawka

Zalecana dawka produktu Copegus w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a w postaci roztworu do wstrzykiwań zależy od genotypu wirusa oraz masy ciała pacjenta (informacje umieszczono w tabeli poniżej).

Tabela 26. Dawkowanie produktu Copegus w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a u pacjentów zakażonych HCV (ChPL Copegus 2012).

Genotyp	Dawka dobową	Okres leczenia	Liczba tabletek po 200 mg lub po 400 mg
Genotyp 1 z niską wiremią i RVR*	<75 kg m.c.= 1000 mg ≥75 kg m.c.= 1200 mg	24 tygodnie lub 48 tygodni	5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem) 6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem)
Genotyp 1 z wysoką wiremią i RVR*	<75 kg m.c.= 1000 mg ≥75 kg m.c.= 1200 mg	48 tygodni	5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem) 6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem)
Genotyp 4 z RVR*	<75 kg m.c.= 1000 mg ≥75 kg m.c.= 1200 mg	24 tygodnie lub 48 tygodni	5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem) 6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem)
Genotyp 1 lub 4 bez RVR*	<75 kg m.c.= 1000 mg ≥75 kg m.c.= 1200 mg	48 tygodni	5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem) 6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem)
Genotyp 2 lub 3 z niską wiremią i RVR**	800 mg ^a	16 tygodni(a) lub 24 tygodnie	4 x 200 mg (2 rano, 2 wieczorem) 2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem)
Genotyp 2 lub 3 z wysoką wiremią i RVR**	800 mg	24 tygodnie	4 x 200 mg (2 rano, 2 wieczorem) 2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem)
Genotyp 2 lub 3 bez RVR**	800 mg	24 tygodnie	4 x 200 mg (2 rano, 2 wieczorem) 2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem)

* RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV-RNA niewykrywalny) w 4. i 24. tygodniu

** RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV-RNA ujemny) w 4. tygodniu niską wiremiam: ≤800 000 j.m./ml; wysoka wiremiam: >800 000 j.m./ml

a Nie jest jasne czy po zastosowaniu większej dawki produktu Copegus (np. 1000 mg lub 1200 mg/dobę, w zależności od masy ciała) występuje większy odsetek trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), niż po zastosowaniu dawki 800 mg/dobę, jeśli leczenie zostaje skrócone do 16 tygodni.

Czas leczenia

Czas leczenia w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a zależy od genotypu wirusa. U pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1, którzy w 4 tygodniu mają wykrywalny HCV-RNA, niezależnie od wartości wirerii przed leczeniem, leczenie należy prowadzić przez 48 tygodni.

Leczenie trwające 24 tygodnie można rozważyć u pacjentów zakażonych wirusem o:

- genotypie 1 z niskim mianem wirusa przed leczeniem ($\leq 800\ 000$ j.m./ml)
- genotypie 4, u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i pozostaje taki w 24. tygodniu. Jednakże leczenie trwające 24 tygodnie może być związane z większym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 48 tygodni.

U tych pacjentów podejmując decyzję o czasie trwania leczenia, należy wziąć pod uwagę tolerancję leczenia skojarzonego oraz dodatkowe czynniki, takie jak stopień włóknienia.

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

U pacjentów zakażonych wirusem typu C o genotypie 2 lub 3, z oznaczalnym HCV-RNA w 4. tygodniu leczenia, niezależnie od wartości wirerii przed leczeniem, leczenie należy prowadzić przez 24 tygodnie.

Leczenie trwające 16 tygodni można rozważyć u wybranych pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 2 lub 3 z małym mianem wirusa przed leczeniem ($\leq 800\ 000$ j.m./ml), u których wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny w 4. tygodniu leczenia i pozostaje ujemny w tygodniu 16. Jednakże leczenie trwające 16 tygodni może być związane z mniejszą szansą odpowiedzi i większym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 24 tygodnie.

Rozważając odstępstwa od trwającego 24 tygodnie standardowego leczenia u tych pacjentów, należy brać pod uwagę tolerancję skojarzonego leczenia i występowanie dodatkowych klinicznych lub prognostycznych czynników, takich jak stopień włóknienia. Skrócenie czasu leczenia u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 2 lub 3 z wysokim mianem wirusa przed leczeniem ($> 800\ 000$ j.m./ml), u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny, należy rozważyć z większą ostrożnością, gdyż może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

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

Ostateczny kliniczny wpływ skrócenia początkowego leczenia do 16 tygodni, zamiast leczenia trwającego 24 tygodnie, nie jest znany, biorąc pod uwagę konieczność ponownego leczenia pacjentów z nawrotem choroby i pacjentów nieodpowiadających na leczenie.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C – pacjenci wcześniej leczeni

Zalecaną dawką produktu Copegus, stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a w dawce 180 µg podawanej raz w tygodniu, jest 1000 mg lub 1200 mg na dobę dla pacjentów o masie ciała odpowiednio < 75 kg lub ≥ 75 kg, niezależnie od genotypu.

Leczenie należy zakończyć u pacjentów, u których wykryto wirusa w 12. tygodniu. Zalecany całkowity czas terapii wynosi 48 tygodni. Jeśli rozważa się leczenie pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1, nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie peginterferonem i rybawiryną, to zaleca się, aby całkowity czas leczenia wynosił 72 tygodnie.

Współistniejące zakażenia HIV-HCV

Zalecana dawka produktu Copegus, stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a podawanym raz w tygodniu przez 48 tygodni w dawce 180 mikrogramów, wynosi:

- pacjenci zarażeni wirusem HCV o genotypie 1 oraz masie ciała <75 kg: 1000 mg na dobę;
- pacjenci zarażeni wirusem HCV o genotypie 1 oraz masie ciała ≥75 kg: 1200 mg na dobę;
- pacjenci zarażeni wirusem HCV o genotypie innym niż 1 powinni otrzymywać 800 mg na dobę.

Okres leczenia krótszy niż 48 tygodni nie jest wystarczająco przebadany.

Dawkowanie w leczeniu skojarzonym z interferonem alfa-2a

Zalecana dawka

Zalecana dawka produktu Copegus w terapii skojarzonej z interferonem alfa-2a w postaci roztworu do wstrzykiwań zależy od masy ciała pacjenta (informacje umieszczono w tabeli poniżej):

Tabela 27. Zalecane dawkowanie produktu Copegus w terapii skojarzonej z interferonem alfa-2a (ChPL Copegus 2012).

Masa ciała (kg)	Dobowa dawka produktu Copegus	Czas trwania leczenia	Liczba tabletek 200 mg
< 75	1000 mg	24 lub 48 tygodni	5 (2 rano, 3 wieczorem)
≥ 75	1200 mg	24 lub 48 tygodni	6 (3 rano, 3 wieczorem)

Okres leczenia

Należy stosować u pacjentów terapię skojarzoną z interferonem alfa-2a przynajmniej przez 6 miesięcy. Pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1 należy leczyć przez 48 tygodni. W przypadku pacjentów zakażonych HCV o innym genotypie decyzję o przedłużeniu leczenia do 48 tygodni należy podejmować na podstawie innych czynników prognostycznych (takich jak: wysoka początkowa wartość wirerii, płeć męska, wiek >40 lat i oznaki włóknienia mostkowego).

Dostosowanie dawkowania w razie wystąpienia działań niepożądanych

Zaleca się także zapoznanie się z informacjami dotyczącymi odpowiedniego dawkowania i zaprzestania leczenia, które są zamieszczone w ChPL peginterferonu alfa-2a i interferonu alfa-2a.

W razie wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych lub odchyień w wynikach badań laboratoryjnych w trakcie terapii skojarzonej produktem Copegus i peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a, należy stopniowo zmniejszać dawki leków, aż do momentu złagodzenia reakcji niepożądanych. Podczas badań klinicznych opracowano zasady dostosowania dawki, które zebrano w tabeli poniżej:

Tabela 28. Zasady dostosowywania dawkowania w postępowaniu w niedokrwistości wywołanej lečeniami (ChPL Copegus 2012).

Wartości laboratoryjne	Zmniejszenie dawki samego produktu Copegus do 600 mg/dobę*, jeśli:	Odstawienie produktu Copegus, jeśli**:
stężenie Hb u pacjentów bez chorób serca wyniesie	<10 g/dl	<8,5 g/dl
stężenie Hb u pacjentów ze stabilną chorobą serca	zmniejszy się o ≥ 2 g/dl w dowolnym 4-tygodniowym okresie leczenia (stałe zmniejszenie dawki)	wyniesie <12 g/dl pomimo 4-tygodniowego leczenia zmniejszoną dawką

* Jeśli dawka jest zmniejszona do 600 mg/dobę, pacjenci otrzymują jedną tabletkę 200 mg rano i dwie tabletki 200 mg wieczorem lub jedną tabletkę 400 mg wieczorem.

** Jeśli zmiany się cofną, dopuszcza się ponowne rozpoczęcie leczenia dawką 600 mg/dobę i jej dalsze zwiększenie do 800 mg/dobę, pod ścisłym nadzorem lekarza prowadzącego. Nie zaleca się natomiast powrotu do większych dawek.

W razie dalszego utrzymywania się objawów nietolerancji, konieczne może okazać się odstawienie samego produktu Copegus lub całkowite przerwanie terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a.

Szczególne grupy pacjentów**Pacjenci z niewydolnością nerek**

U pacjentów z niewydolnością nerek stosowanie zalecanych dawek dobowych leku (zależnych od masy ciała, z wartością graniczną 75 kg) prowadzi do znaczącego zwiększenia stężenia rybawiryny w osoczu krwi. Dane na temat bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki rybawiryny podawanej pacjentom ze stężeniem kreatyniny w surowicy >2 mg/dl lub klirensem kreatyniny <50 ml/min, hemodializowanych lub nie, nie są wystarczające do poparcia specyficznych zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania. U tych pacjentów leczenie rybawiryną można zatem stosować jedynie po stwierdzeniu, że jest ono niezbędne. Leczenie można rozpocząć (lub kontynuować, jeśli zmiany czynności nerek wystąpiły w trakcie terapii) pod warunkiem zachowania szczególnej ostrożności przez cały okres leczenia oraz prowadzenia dokładnej kontroli stężenia hemoglobiny, aby w razie konieczności podjąć odpowiednie działania korygujące.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie stwierdzono wpływu czynności wątroby na farmakokinetykę rybawiryny. U pacjentów z niewydolnością wątroby nie ma zatem konieczności modyfikacji dawki produktu Copegus. Stosowanie peginterferonu alfa-2a i interferonu alfa-2a przeciwwskazane jest u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby lub innymi postaciami ciężkiej niewydolności wątroby.

Pacjenci w wieku powyżej 65 lat

Nie zaobserwowano istotnych zależności między wiekiem pacjentów a farmakokinetyką rybawiryny. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Copegus konieczne jest zbadanie czynności nerek, podobnie jak u pacjentów młodszych.

Pacjenci w wieku poniżej 18 lat

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność rybawiryny w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a u pacjentów w wieku poniżej 18 lat nie były wystarczająco określone. W tej grupie wiekowej nie zaleca się stosowania produktu Copegus. U dzieci i młodzieży (w wieku 6-18 lat) dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a.

3.1.8. Przeciwwskazania

Należy także zapoznać się z przeciwwskazaniami dotyczącymi stosowania peginterferonu alfa-2a i interferonu alfa-2a we właściwej dla każdego z tych leków Charakterystyce Produktu Leczniczego.

- nadwrażliwość na rybawirynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- okres ciąży -nie należy rozpoczynać stosowania produktu Copegus u kobiet przed uzyskaniem negatywnego wyniku próby ciążowej;
- okres karmienia piersią;
- rozpoznana uprzednio ciężka choroba serca, w tym niestabilna lub niedostatecznie kontrolowana choroba serca w okresie 6 miesięcy poprzedzających leczenie;
- ciężka niewydolność lub niewyrównana marskość wątroby;
- hemoglobinopatie (talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa);
- rozpoczęcie leczenia peginterferonem alfa-2a jest przeciwwskazane u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV i marskością wątroby i zmianami ≥ 6 w skali Child-Pugh, chyba, że zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej zostało spowodowane wyłącznie przez takie leki, jak atazanawir i indynawir.
-

3.1.9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia psychiczne oraz ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

U niektórych pacjentów podczas leczenia produktem Copegus w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a, a nawet po jego zakończeniu (głównie w ciągu pierwszych sześciu miesięcy obserwacji po zakończeniu leczenia) występowały ciężkie objawy ze strony OUN, w szczególności depresja oraz myśli i próby samobójcze. 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, stany maniakalne, splątanie oraz zmiany stanu psychicznego. Należy dokładnie obserwować, czy u pacjentów nie pojawiają się objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o zaburzeniach psychicznych. W razie stwierdzenia takich objawów, lekarz prowadzący powinien ocenić potencjalny stopień ciężkości tych działań niepożądanych leku i rozważyć potrzebę zastosowania odpowiedniego leczenia. Jeśli objawy psychiczne utrzymują się lub nasilają lub też wystąpią myśli samobójcze, zaleca się przerwanie podawania produktu Copegus wraz z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a, obserwację pacjenta i zapewnienie mu odpowiedniej pomocy psychiatrycznej.

Pacjenci chorujący obecnie lub w przeszłości na ciężkie choroby psychiczne

Jeśli leczenie produktem Copegus w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a u pacjenta chorującego obecnie lub w przeszłości na ciężką chorobę psychiczną jest w opinii lekarza niezbędne, można je rozpocząć jedynie pod warunkiem zapewnienia pacjentowi odpowiedniej, indywidualnie dobranej diagnostyki i terapii zaburzeń psychicznych.

Należy także zapoznać się z specjalnymi ostrzeżeniami i środkami ostrożności dotyczące peginterferonu alfa-2a i interferonu alfa-2a zawartymi w ich ChPL.

Wszyscy pacjenci przewlekle chorzy na zapalenie wątroby typu C mieli przed rozpoczęciem terapii przeprowadzoną biopsję wątroby, ale w szczególnych przypadkach (tzn. u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 2 lub 3) leczenie można rozpocząć bez potwierdzenia histopatologicznego. Na podstawie aktualnych wytycznych dotyczących leczenia należy rozważyć, czy biopsja wątroby przed jego rozpoczęciem jest konieczna.

U pacjentów z prawidłową aktywnością A1AT progresja zwłóknienia przebiega wolniej niż u pacjentów z podwyższoną aktywnością A1AT. Dlatego należy przed podjęciem decyzji o leczeniu rozważyć inne kryteria, np. genotyp HVC, wiek pacjenta, objawy poza wątrobowe, ryzyko przeniesienia zakażenia itp.

Ryzyko działania teratogennego

Przed rozpoczęciem leczenia należy dokładnie poinformować pacjenta o teratogennym działaniu rybawiryny, o konieczności stałego stosowania skutecznej antykoncepcji, o możliwości niezadziałania metod antykoncepcyjnych i potencjalnym zagrożeniu dla ciąży, jeśli rozpocznie się ona w trakcie leczenia rybawiryną.

Rakotwórczość

Rybawiryna działała mutagennie w niektórych testach genotoksyczności *in vivo* i *in vitro*. Nie można wykluczyć działania rakotwórczego rybawiryny.

Hemoliza i układ sercowo-naczyniowy

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny do <10 g/dl obserwowano u mniej niż 15% pacjentów leczonych przez 48 tygodni produktem Copegus w dawce 1000 lub 1200 mg w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a. W przypadku terapii skojarzonej z interferonem alfa-2a odsetek ten sięgał 19%, a gdy produkt Copegus w dawce 800 mg był podawany w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a przez

24 tygodnie - 3% pacjentów. Ryzyko rozwoju niedokrwistości jest wyższe u kobiet. Mimo że rybawiryna nie działa bezpośrednio na układ sercowonaczyniowy, niedokrwistość występująca podczas leczenia produktem Copegus może powodować pogorszenie czynności serca i (lub) nasilenie objawów choroby wieńcowej. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie. Konieczna jest ocena czynności serca przed rozpoczęciem terapii i monitorowanie stanu klinicznego w jej trakcie. W razie jakichkolwiek objawów pogorszenia należy przerwać leczenie. Ścisłe monitorowanie jest konieczne także u chorych z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, po przebytych zawałach mięśnia sercowego i (lub) z zaburzeniami rytmu pracy serca obecnie lub w przeszłości. U pacjentów z uprzednio rozpoznanymi zaburzeniami czynności serca zaleca się badanie elektrokardiograficzne przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. Zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe) zazwyczaj reagują na standardowe leczenie, mogą jednak powodować konieczność przerwania terapii.

Jak podawano w literaturze, pancytopenia i hamowanie czynności szpiku występują w ciągu 3 do 7 tygodni po podaniu rybawiryny i peginterferonu jednocześnie z azatiopryną. Te objawy mielotoksyczności ustępowały w ciągu 4 do 6 tygodni po zaprzestaniu przeciwwirusowego leczenia przeciw HCV stosowanego jednocześnie z azatiopryną i nie nawracały po ponownym rozpoczęciu monoterapii którymkolwiek z tych leków.

Zastosowanie produktu Copegus w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u pacjentów z niepowodzeniem uprzedniej terapii, nie było wystarczająco zbadane w przypadku pacjentów, którzy przerwali uprzednią terapię z powodu działań niepożądanych dotyczących układu krwiotwórczego. Lekarze rozważający leczenie w tej grupie pacjentów powinni rozważyć ryzyko i korzyści ponownego leczenia.

Ostra nadwrażliwość

W razie wystąpienia ostrych reakcji nadwrażliwości (np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, reakcja anafilaktyczna) należy natychmiast odstawić produkt Copegus i zastosować odpowiednie leczenie. Przemijająca wysypka nie powoduje konieczności odstawienia leku.

Czynność wątroby

W razie wystąpienia objawów niewyrównanej niewydolności wątroby w trakcie terapii skojarzonej produktem Copegus z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a należy przerwać leczenie. Leczenie należy przerwać w razie klinicznie znaczącego wzrostu aktywności AIAT, postępującego mimo zmniejszenia dawki lub wraz ze zwiększaniem się stężenia bilirubiny bezpośrednio.

Niewydolność nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek dochodzi do zmiany farmakokinetyki rybawiryny, w wyniku zmniejszenia się klirensu kreatyniny. W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia produktem Copegus zaleca się u wszystkich pacjentów zbadanie czynności nerek, przede wszystkim ocenę klirensu kreatyniny. Podczas stosowania leku w zalecanych dawkach, u pacjentów obserwowano istotny wzrost stężenia rybawiryny w osoczu krwi, jeśli stężenie kreatyniny wynosiło >2 mg/dl lub klirens kreatyniny wynosił <50 ml/min. Dane na temat bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki rybawiryny podawanej tym pacjentom, nie są wystarczające do poparcia specyficznych zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania. W takich przypadkach, zarówno u chorych hemodializowanych, jak i nie, leczenie można rozpoczynać (lub kontynuować, jeśli zmiany czynności nerek wystąpiły w trakcie terapii) jedynie po stwierdzeniu, że jest ono konieczne. Niezbędne jest zachowanie szczególnej ostrożności. Przez cały okres leczenia należy ściśle monitorować stężenie hemoglobiny, w razie konieczności podejmując odpowiednie działania korygujące.

Zmiany w narządzie wzroku

Produkt Copegus jest stosowany w leczeniu skojarzonym z interferonami alfa. Podczas leczenia skojarzonego z interferonami alfa sporadycznie donoszono o retinopatii, w tym o krwotokach do siatkówki, „kłębkach waty”, obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, neuropatii nerwu wzrokowego oraz niedrożności tętnicy lub żyły siatkówki, które mogą doprowadzić do utraty wzroku. Przed rozpoczęciem leczenia u każdego pacjenta należy wykonać podstawowe badanie okulistyczne, a u każdej osoby zgłaszającej osłabienie lub utratę wzroku - właściwe pełne badanie okulistyczne. W trakcie terapii interferonami alfa u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami wzroku (np. z retinopatią cukrzycową lub nadciśnieniową), należy wykonywać okresowo badanie okulistyczne. Leczenie skojarzone z interferonami alfa należy przerwać w razie nasilenia się zaburzeń wzroku lub wystąpienia nowych.

Przeszczepianie narządów

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Copegus z peginterferonem alfa-2a u pacjentów z przeszczepioną wątrobą lub innymi narządami. Podczas leczenia peginterferonem alfa-2a w monoterapii lub w skojarzeniu z produktem Copegus notowano odrzucenia przeszczepów wątroby i nerek.

Równoczesne zakażenia HIV i HCV

Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego leków przeciwretrowirusowych, które są stosowane jednocześnie w leczeniu zakażenia HCV, a zwłaszcza z działaniami niepożądanymi i objawami toksyczności każdego produktu i ewentualną możliwością nakładania się toksyczności peginterferonu alfa-2a stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z rybawiryną. W badaniu NR 15961 u pacjentów stosujących jednocześnie stawudynę i interferon z rybawiryną lub bez, częstość zapalenia trzustki i (lub) kwasicy mleczanowej wynosiła 3% (12/398).

Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz zakażeniem HIV poddani terapii HAART (ang. *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*) mogą być narażeni na zwiększone ryzyko poważnych działań niepożądanych (np.: kwasica mleczanowa, neuropatia obwodowa, zapalenie trzustki).

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV i zaawansowaną marskością wątroby poddawanych terapii HAART może wystąpić również zwiększone ryzyko dekompensacji czynności wątroby i możliwość zgonu podczas leczenia skojarzonego interferonami i produktem Copegus. Zmienne początkowe u pacjentów z marskością wątroby i współistniejącym zakażeniem, które mogą być związane z dekompensacją czynności wątroby, obejmują: zwiększenie stężenia bilirubiny, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej lub zmniejszenie liczby płytek krwi oraz leczenie dydanozyną (ddI). Dlatego należy zachować szczególną ostrożność podając dodatkowo peginterferon alfa-2a i Copegus pacjentom poddawanych terapii HAART.

Nie zaleca się równoczesnego stosowania rybawiryny z zydowudyną z powodu zwiększonego ryzyka niedokrwistości.

U pacjentów, u których występuje zakażenie HIV i HCV, należy podczas leczenia prowadzić ścisłą obserwację objawów podmiotowych i przedmiotowych dekompensacji 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 (zwiększone stężenie bilirubiny pośredniej, zmniejszenie stężenia albumin), a niekoniecznie związane z dekompensacją czynności wątroby. Jeśli u pacjenta nastąpi dekompensacja czynności wątroby, leczenie produktem Copegus w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a należy natychmiast przerwać.

Jednoczesne stosowanie produktu Copegus i dydanozyny nie jest zalecane ze względu na ryzyko toksyczności mitochondrialnej. Należy również unikać jednoczesnego stosowania produktu Copegus ze stawudyną, aby ograniczyć ryzyko nakładania się objawów toksyczności mitochondrialnej.

Badania laboratoryjne

Przed rozpoczęciem leczenia u każdego pacjenta należy wykonać standardowy zestaw badań hematologicznych i biochemicznych (morfologię krwi z rozmazem i liczbą płytek, stężenie elektrolitów, stężenie kreatyniny w surowicy, próby wątrobowe, stężenie kwasu moczowego). Można rozpocząć terapię skojarzoną produktem Copegus z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a, jeśli wyniki odpowiednich badań laboratoryjnych są następujące:

- stężenie hemoglobiny: ≥ 12 g/dl (kobiety); ≥ 13 g/dl (mężczyźni)
- liczba płytek krwi: $\geq 90\ 000/\text{mm}^3$
- liczba granulocytów obojętnochłonnych: $\geq 1500/\text{mm}^3$

Dla pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV HCV dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, gdy liczba limfocytów CD4 jest mniejsza niż 200 komórek/ μl . Dlatego podczas leczenia pacjentów z małą liczbą limfocytów CD4 należy zachować ostrożność.

Badania laboratoryjne należy powtórzyć po 2 i 4 tygodniach leczenia, a następnie wykonywać je okresowo, zgodnie z praktyką kliniczną.

Kobiety w wieku rozrodczym przez cały okres leczenia i 4 miesiące po jego zakończeniu powinny rutynowo raz w miesiącu wykonywać standardową próbę ciążową. Partnerki leczonych mężczyzn powinny rutynowo raz w miesiącu wykonywać standardową próbę ciążową przez cały okres leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu.

W czasie leczenia produktem Copegus może nastąpić wzrost stężenia kwasu moczowego w wyniku hemolizy. Z tego względu należy uważnie obserwować pacjentów zagrożonych rozwojem dny moczowej.

Zaburzenia zębów i okołożębowe

U pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone produktem Copegus i peginterferonem alfa-2a obserwowano choroby zębów i okołożębowe, mogące prowadzić do wypadania zębów. Ponadto występująca u tych osób suchość błony śluzowej jamy ustnej może mieć szkodliwy wpływ na zęby oraz błonę śluzową jamy ustnej podczas długotrwałego leczenia.

Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy dziennie i regularnie kontrolować stan uzębienia u dentysty. Ponadto u niektórych pacjentów mogą występować wymioty. W takim przypadku należy poradzić pacjentom, aby dokładnie płukali jamę ustną po wymiotowaniu.

3.1.10. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Dane przedkliniczne

U wszystkich gatunków zwierząt, u których prowadzono odpowiednie badania, obserwowano znaczne działania teratogenne i (lub) embriotoksyczne rybawiryny podawanej w dawkach znacznie mniejszych niż zalecane u ludzi. Odnotowano przypadki wad rozwojowych czaszki, podniebienia, oczu, żuchwy, kończyn, układu kostnego i przewodu pokarmowego.

Występowanie i nasilenie działań teratogennych zwiększało się wraz z dawką leku. Stosowanie rybawiryny związane było ze zmniejszoną przeżywalnością płodów i potomstwa badanych zwierząt.

Pacjentki.

Produktu Copegus nie należy stosować u kobiet w ciąży. Należy zachować szczególną ostrożność, aby pacjentka uniknęła ciąży. Nie rozpoczynać leczenia przed uzyskaniem ujemnego wyniku próby ciąży, przeprowadzonej tuż przed planowanym rozpoczęciem terapii produktem Copegus. Każda metoda antykoncepcji może zawieść, z tego względu jest szczególnie ważne, by kobiety w wieku rozrodczym leczone produktem Copegus stosowały skuteczną metodę antykoncepcji przez cały okres leczenia i 4 miesiące po jego zakończeniu. Przez cały ten okres należy także co miesiąc wykonywać rutynowe testy ciążowe. Jeśli mimo to w czasie leczenia lub w ciągu 4 miesięcy po jego zakończeniu pacjentka zajdzie w ciążę, lekarz ma obowiązek poinformować pacjentkę o znaczącym ryzyku działania teratogenego rybawiryny na płód.

Pacjenci i ich partnerki

W celu uniknięcia ciąży u partnerek pacjentów leczonych produktem Copegus, niezbędne jest zachowanie szczególnej ostrożności. Rybawiryna kumuluje się wewnątrz komórek i usuwana jest z organizmu bardzo wolno. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że rybawiryna powoduje zmiany w plemnikach nawet po podaniu w dawkach mniejszych od dawki klinicznej. Nie wiadomo, czy to właśnie rybawiryna zmagazynowana w plemnikach działa teratogennie w zapłodnionych komórkach jajowych. Lekarz musi poinformować pacjenta leczonego produktem Copegus oraz jego partnerkę w wieku rozrodczym o konieczności stosowania przez jedno z nich skutecznej metody antykoncepcji przez cały okres leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu. Konieczne jest uzyskanie ujemnego wyniku próby ciąży u kobiety przed rozpoczęciem leczenia jej partnera rybawiryną. Jeśli kobieta jest w ciąży, niezbędne jest poinformowanie jej leczonego partnera o konieczności stosowania prezerwatywy w celu uniknięcia wprowadzenia rybawiryny do organizmu partnerki.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy rybawiryna przenika do mleka u ludzi. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, przed rozpoczęciem leczenia należy zaprzestać karmienia piersią.

3.1.11. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania nad interakcjami dotyczyły stosowania rybawiryny w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a, interferonem alfa-2b i lekami zobojętniającymi sok żołądkowy. W terapii skojarzonej z interferonem 11 alfa-2b lub peginterferonem alfa-2a uzyskiwano podobne stężenia rybawiryny, jak w przypadku podawania samej rybawiryny.

Ze względu na długi okres półtrwania rybawiryny ryzyko interakcji występuje jeszcze przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia produktem Copegus (5 okresów półtrwania rybawiryny).

Rezultaty badań *in vitro* z wykorzystaniem preparatów mikrosomalnych z ludzkiej i szczurzej wątroby dowodzą, że izoenzymy cytochromu P450 nie biorą udziału w metabolizmie rybawiryny. Rybawiryna nie hamuje izoenzymów cytochromu P450. W badaniach nad toksycznością nie uzyskano dowodów, że rybawiryna indukuje enzymy wątrobowe. Świadczy to o minimalnym ryzyku interakcji na poziomie cytochromu P450.

Leki zobojętniające

Biodostępność rybawiryny w dawce 600 mg była zmniejszona podczas jednoczesnego podawania z lekami zobojętniającymi zawierającymi magnez, glin i metykon wartość AUC_{0-t} zmniejszyła się o 14%. Możliwe, że w badaniu tym zmniejszenie biodostępności było wynikiem opóźnienia pasażu rybawiryny lub zmienionego pH. Interakcja ta nie jest uważana za klinicznie znaczącą.

Analogi nukleozydów

W badaniach *in vitro* rybawiryna hamowała fosforylację zydowudyny i stawudyny. Kliniczne znaczenie tego odkrycia nie jest znane. Niemniej jednak wskazuje ono na prawdopodobieństwo, że stosowanie produktu Copegus równocześnie z zydowudyną lub stawudyną może prowadzić do zwiększonej wirerii u pacjentów z HIV. Z tego względu zaleca się ściśle monitorowanie stężenia RNA HIV w surowicy u chorych leczonych produktem Copegus jednocześnie z którymkolwiek z wymienionych leków. W razie wzrostu stężenia RNA HIV, należy rozważyć celowość dalszego podawania produktu Copegus wraz z inhibitorami odwrotnej transkryptazy.

Dydanozyna (ddI)

Jednoczesne stosowanie rybawiryny i dydanozyny nie jest zalecane. Narażenie na dydanozynę lub jej aktywny metabolit (5-trójfosforan dideoksyadenozyny) zwiększa się *in vitro* podczas jednoczesnego podawania rybawiryny. Podczas jednoczesnego stosowania rybawiryny zgłaszano śmiertelne przypadki niewydolności wątroby, jak również występowanie neuropatii obwodowej, zapalenia trzustki oraz objawowej kwasicy mleczanowej.

Azatiopryna

Rybawiryna, hamując aktywność dehydrogenazy monofosforanu inozyny, może wpływać na metabolizm azatiopryny, prawdopodobnie prowadząc do nagromadzenia monofosforanu 6-metylotioinozyny (6-MTIMP), co wiąże się z wystąpieniem mielotoksyczności u pacjentów leczonych azatiopryną. Należy unikać stosowania produktu Copegus i peginterferonu alfa-2a jednocześnie z azatiopryną. W przypadkach, gdy korzyści z podawania produktu Copegus jednocześnie z azatiopryną uzasadniają ryzyko, podczas jednoczesnego stosowania azatiopryny zaleca się ścisłą kontrolę parametrów hematologicznych, aby rozpoznać objawy mielotoksyczności, powodujące konieczność zakończenia leczenia tymi lekami.

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV.

U 47 pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV przeprowadzono trwające 12 tygodni badanie farmakokinetyczne, mające na celu ocenę wpływu rybawiryny na procesy fosforylacji wewnątrzkomórkowej niektórych nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (lamiwudyny i zydowudyny lub stawudyny). Nie stwierdzono widocznych oznak interakcji z innymi lekami. Jednak z powodu dużej zmienności przedział ufności był szeroki. Jednoczesne podawanie nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI) nie wydaje się wpływać na narażenie na rybawirynę znajdującą się w osoczu.

Podczas leczenia zakażenia HIV w schemacie zawierającym zydowudynę notowano nasilenie niedokrwistości z powodu zastosowania rybawiryny, jednak nie wyjaśniono mechanizmu powstawania tego zaburzenia. Nie zaleca się równoczesnego stosowania rybawiryny z zydowudyną z powodu zwiększonego ryzyka niedokrwistości (patrz punkt 4.4). Należy wziąć pod uwagę możliwość zastąpienia zydowudyny w skojarzonym schemacie ART, jeśli taki został ustalony. Jest to szczególnie ważne u pacjentów, u których w przeszłości występowała niedokrwistość spowodowana zydowudyną.

3.1.12. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Copegus nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych lub jego wpływ jest nieznaczący. Wpływ taki może jednak wystąpić, jeśli produkt Copegus stosuje się w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a. Należy zapoznać się także z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa-2a i interferonu alfa-2a.

3.1.13. Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

3.1.14. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

W chwili powstawania opracowania rybawiryna 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 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (MZ 22/10/2014). Refundowany jest lek w postaci tabletek powlekanych, 200 mg lub 400 mg.

3.2. Status refundacyjny komparatorów telaprewiru refundowanych w warunkach polskich

Tabela 29. Refundowane komparatory telaprewiru dostępne w Polsce (MZ 22/10/2014).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ribavirinum	Copegus, tabletki powlekane, 400 mg	1075.0 Ribavirinum	1 261,98	1 325,08	1 324,90	B.2.	bezpłatne	0 zł
Ribavirinum	Copegus, tabletki powlekane, 200 mg	1075.0 Ribavirinum	1 893,02	1 987,67	1 987,34	B.2.	bezpłatne	0 zł
Ribavirinum	Rebetol, kapsułki twarde, 200 mg	1075.0 Ribavirinum	1 577,26	1 656,12	1 656,12	B.2.	bezpłatne	0 zł
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 µg/0,5 ml	1074.1 Peginterferonum alfa 2a	405,00	425,25	425,25	B.2.	bezpłatne	0 zł
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 µg/0,5 ml	1074.1 Peginterferonum alfa 2a	664,99	698,24	698,24	B.2.	bezpłatne	0 zł
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 µg/0,5 ml	1074.1 Peginterferonum alfa 2a	810,00	850,50	850,50	B.2.	bezpłatne	0 zł
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 µg/0,5 ml	1074.1 Peginterferonum alfa 2a	664,99	698,24	698,24	B.2.	bezpłatne	0 zł
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 µg/0,5 ml	1074.1 Peginterferonum alfa 2a	810,00	850,50	850,50	B.2.	bezpłatne	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Peginterferonum alfa-2b</i>	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,05 mg/05,ml	1074.2 Peginterferonum alfa 2b	297,00	311,85	311,85	B.2.	bezpłatne	0 zł
<i>Peginterferonum alfa-2b</i>	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,12 mg/05,ml	1074.2 Peginterferonum alfa 2b	712,80	748,44	748,44	B.2.	bezpłatne	0 zł
<i>Peginterferonum alfa-2b</i>	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,08 mg/05,ml	1074.2 Peginterferonum alfa 2b	475,20	498,96	498,96	B.2.	bezpłatne	0 zł
<i>Peginterferonum alfa-2b</i>	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,15 mg/05,ml	1074.2 Peginterferonum alfa 2b	891,00	935,55	935,55	B.2.	bezpłatne	0 zł
<i>Peginterferonum alfa-2b</i>	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,1 mg/05,ml	1074.2 Peginterferonum alfa 2b	594,00	623,70	623,70	B.2.	bezpłatne	0 zł

B.2. – oznaczenie numeru załącznika do Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 22/10/2014).

3.3. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[Redacted]	opis analizy problemu decyzyjnego, opracowanie piśmiennictwa, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	opis analizy problemu decyzyjnego, opracowanie piśmiennictwa, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	opis analizy problemu decyzyjnego, opracowanie piśmiennictwa, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[Redacted]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[Redacted]	opis komparatorów na podstawie ChPL, opracowanie piśmiennictwa, korekta i formatowanie tekstu

3.4. Spis tabel

Tabela 1. Pozawątrobowe manifestacje przewlekłego WZW typu C (Stefanova-Petrova 2007, zmodyfikowane).....	15
Tabela 2. Czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia marskości podczas przewlekłego WZW typu C (Juszczak 2014).....	16
Tabela 3. Klasyfikacja Child-Pugh niewydolności wątroby (Juszczak 2014).	18
Tabela 4. Definicje stanów związanych z leczeniem WZW C (Halota 2010, Holata 2011, REALIZE, PROVE3).....	23
Tabela 5. Czas leczenia przeciwwirusowego przewlekłego WZW C w terapii dwulekowej (Halota 2010, Halota 2011, Juszczak 2014).....	26
Tabela 6. Wytyczne dotyczące przerwania leczenia produktem INCIVO, peginterferonem alfa i rybawiryną (ChPL Incivo 2014).....	54
Tabela 7. Zalecenia dotyczące kontrolowania reakcji skórnych i przerywania leczenia produktem INCIVO, rybawiryną i peginterferonem alfa w przypadku ciężkiej wysypki.	58
Tabela 8. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i zalecenia dotyczące dawkowania (ChPL Incivo 2014).....	64
Tabela 9. Rekomendacje American Association for the Study of Liver Diseases dotyczące leczenia chorych na WZW typu C spowodowanym genotypem 1 wirusa (wg AASLD 2014).	77
Tabela 10. Ograniczenia dotyczące dostępności terapii trójlekowej dla pacjentów z przewlekłym WZW typu C wynikające z wytycznych klinicznych poszczególnych organizacji.....	85
Tabela 11. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla telaprewiru.....	89
Tabela 12. Ocena punktowa martwicy według skali METAVIR (Guido 2011).	109
Tabela 13. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Scheuera (Guido 2011).....	110
Tabela 14. Kryteria histopatologiczne oceny wg Ishaka (Guido 2011).....	110
Tabela 15. Zalecane dawkowanie w terapii skojarzonej u pacjentów zakażonych wirusem HCV.	117
Tabela 16. Wartość prognostyczna odpowiedzi wirusologicznej po 12. tygodniu w przypadku stosowania zalecanego schematu dawkowania produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną.	119
Tabela 17. Dawkowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.	121
Tabela 18. Dawkowanie peginterferonu alfa 2b w leczeniu skojarzonym.....	140
Tabela 19. Dawkowanie peginterferonu alfa 2b w monoterapii.	142
Tabela 20. Zasady modyfikowania dawkowania w leczeniu skojarzonym (z rybawiryną) na podstawie wyników badań laboratoryjnych.	143
Tabela 21. Dwustopniowe zmniejszenie dawki produktu PegIntron w leczeniu skojarzonym u dorosłych.....	144

Tabela 22. Zasady modyfikowania dawkowania produktu PegIntron w monoterapii u dorosłych pacjentów na podstawie wyników badań laboratoryjnych.	145
Tabela 23. Zmniejszenie dawki produktu PegIntron do 1,0 Mg/kg mc. w monoterapii u dorosłych.	145
Tabela 24. Dawka preparatu Rebetol, w przeliczeniu na masę ciała, u pacjentów zakażonych wirusem HCV lub zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV, niezależnie od genotypu.	162
Tabela 25. Zasady modyfikowania dawkowania na podstawie wyników badań laboratoryjnych.	165
Tabela 26. Dawkowanie produktu Copygus w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a u pacjentów zakażonych HCV (ChPL Copygus 2012).	185
Tabela 27. Zalecane dawkowanie produktu Copegus w terapii skojarzonej z interferonem alfa-2a (ChPL Copegus 2012).	188
Tabela 28. Zasady dostosowywania dawkowania w postępowaniu w niedokrwistości wywołanej leczeniem (ChPL Copegus 2012).	188
Tabela 29. Refundowane komparatory telaprewiru dostępne w Polsce (MZ 22/10/2014).	200

3.5. Spis wykresów

Wykres 1. Struktura genomu wirusa HCV (wg Hayes 2014).	11
Wykres 2. Etapy cyklu życiowego wirusa zapalenia wątroby typu C (wg Fukusawa 2010).	14
Wykres 3. Schemat algorytmu postępowania diagnostycznego przy podejrzeniu WZW typu C (Juszczak 2014).	21
Wykres 4. Schemat terapii trójlekowej z wykorzystaniem boceprewiru (ChPL Victrelis 2014).	27
Wykres 5. Schemat terapii trójlekowej z wykorzystaniem telaprewiru (ChPL Incivo 2014).	28
Wykres 6. Schemat terapii trójlekowej z wykorzystaniem symeprewiru (ChPL Olysio 2014).	29
Wykres 7. Czas trwania leczenia pacjentów wcześniej nieleczonych oraz pacjentów wcześniej leczonych z nawrotem choroby (ChPL Incivo 2014).	54
Wykres 8. Czas trwania leczenia pacjentów wcześniej leczonych z wcześniejszą częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi (ChPL Incivo 2014).	54
Wykres 9. Rekomendowany przez World Gastroenterology Organisation schemat leczenia chorych na przewlekłe WZW typu C powodowanym przez genotyp 1 wirusa (wg Umar 2013).	76
Wykres 10. Rekomendowany przez Department of Veterans Affairs schemat leczenia pacjentów z przewlekłym WZW C wywołanym przez genotyp 1 wirusa (za DVA 2012).	83
Wykres 11. Algorytm oceny histologicznej aktywności WZW C METAVIR (Guido 2011).	109