

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PegIntron 100 mikrogramů, prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem v předplněném peru
PegIntron 120 mikrogramů, prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem v předplněném peru
PegIntron 150 mikrogramů, prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero PegIntron 100 mikrogramů obsahuje dostatečné množství peginterferonu alfa-2b, měřeno podle proteinové báze, v prášku pro přípravu injekčního roztoku a odpovídající množství rozpouštědla, aby po rozpuštění podle návodu poskytlo 100 mikrogramů peginterferonu alfa-2b v 0,5 ml roztoku.

Jedno předplněné pero PegIntron 120 mikrogramů obsahuje dostatečné množství peginterferonu alfa-2b, měřeno podle proteinové báze, v prášku pro přípravu injekčního roztoku a odpovídající množství rozpouštědla, aby po rozpuštění podle návodu poskytlo 120 mikrogramů peginterferonu alfa-2b v 0,5 ml roztoku.

Jedno předplněné pero PegIntron 150 mikrogramů obsahuje dostatečné množství peginterferonu alfa-2b, měřeno podle proteinové báze, v prášku pro přípravu injekčního roztoku a odpovídající množství rozpouštědla, aby po rozpuštění podle návodu poskytlo 150 mikrogramů peginterferonu alfa-2b v 0,5 ml roztoku.

Léčivou látkou je kovalentní konjugát rekombinantního interferonu alfa-2b* s monometoxy-polyetylglykolem. Účinnost tohoto přípravku nelze srovnávat s jinými pegylovanými nebo nepegylovanými proteiny stejné terapeutické třídy. Více informací viz 5.1.

*připravován rDNA technologií v buňkách *E.coli*, hostících pomocí metody genetického inženýrství plasmidový hybrid obsahující gen interferonu alfa-2b z lidských leukocytů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1. PegIntron obsahuje 40 mg sacharózy na 0,5 ml.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem v předplněném peru
Bílý prášek.
Čiré a bezbarvé rozpouštědlo.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

PegIntron je určen k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří mají zvýšené hladiny aminotransferáz bez jaterní dekompenzace a kteří jsou pozitivní na HCV-RNA nebo protilátky anti-HCV v séru, včetně dříve neléčených pacientů ssoučasně klinicky stabilní HIV koinfekcínfikovaných klinicky stabilním HIV (viz bod 4.4).

Nejlepší způsob použití přípravku PegIntron v této indikaci je v kombinaci s ribavirinem.

Tato kombinace je indikována u pacientů dříve neléčených, včetně pacientů s klinicky stabilní HIV koinfekcí a u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba interferonem alfa (pegylovaným nebo nepegylovaným) v kombinaci s ribavirinem nebo monoterapií interferonem alfa (viz bod 5.1).

Monoterapie interferonem, včetně přípravku PegIntron, je indikována především v případech nesnášenlivosti či kontraindikace ribavirinu.

Pokud hodláte užívat PegIntron v kombinaci s ribavirinem, prostudujte si prosím také Souhrn údajů o přípravku (SPC) ribavirinu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem PegIntron by měl zahajovat a kontrolovat výhradně lékař se zkušenostmi v léčbě pacientů s hepatitidou C.

Doporučená dávka

PegIntron by měl být podáván subkutánní injekcí jednou týdně. Podávaná dávka závisí na tom, zda se používá v kombinaci s ribavirinem nebo jako monoterapie.

Kombinovaná léčba

V kombinaci s tobolekami ribavirinu se PegIntron podává v dávce 1,5 mikrogramu/kg/týden.

Určená dávka přípravku PegIntron 1,5 µg/kg při kombinovaném užívání s ribavirinem může být podávána v silách pera/injekční lahvičky podle kategorií tělesné hmotnosti jak uvádí **Tabulka 1**. Tobolky ribavirinu se užívají perorálně každý den, ve dvou dílčích dávkách, při jídle (ráno a večer).

Tabulka 1 – Dávkování při kombinované terapii

Tělesná hmotnost (kg)	PegIntron		Ribavirin toboleky	
	Síla injekční lahvičky/pera (µg/0,5 ml)	Podávejte jednou týdně (ml)	Celková denní dávka (mg)	Počet tobolek (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1 000	5 ^b
76-85	120	0,5	1 000	5 ^b
86-105	150	0,5	1 200	6 ^c
> 105	150	0,5	1 400	7 ^d

a: 2 ráno, 2 večer

b: 2 ráno, 3 večer

c: 3 ráno, 3 večer

d: 3 ráno, 4 večer

Trvání léčby - Dosud neléčení pacienti

Předvídatelnost setrvalé virologické odpovědi: pacienti infikovaní virem s genotypem 1, u nichž není dosaženo virologické odpovědi ve 12. týdnu, s největší pravděpodobností nepatří k těm, u nichž lze dosáhnout setrvalé virologické odpovědi (viz také 5.1).

- **Genotyp 1:** U pacientů, kde se dostavila virologická odpověď ve 12. týdnu, by měla léčba pokračovat po dobu dalších devíti měsíců (t.j. celkem 48 týdnů).
U podskupiny pacientů s infekcí virem genotypu 1 a nízkou virovou zátěží (< 600 000 IU/ml), kteří jsou ve 4. týdnu léčby HCV-RNA negativní a zůstávají HCV-RNA negativní ve 24. týdnu, je možno buď léčbu po tomto léčebném období trvajícím 24 týdnů ukončit, nebo je možno v léčbě pokračovat po dobu dalších 24 týdnů (t.j. celkem 48 týdnů léčby). Nicméně léčba trvajícím celkově 24 týdnů může být spojena s vyšším rizikem relapsu, než léčba trvajícím 48 týdnů (viz bod 5.1).
- **Genotyp 2 nebo 3:** Doporučuje se léčit všechny tyto pacienty po dobu 24 týdnů, s výjimkou pacientů s koinfekcí HCV/HIV, kteří by měli být léčeni 48 týdnů.

- **Genotyp 4:** Obecně vzato, pacienti infikovaní genotypem 4 jsou obtížně léčitelní a limitované studijní údaje (n=66) ukazují, že jsou kompatibilní s délkou léčby genotypu 1.

Koinfekce HCV/HIV

Doporučená délka podávání léku u pacientů s koinfekcí HCV/HIV je 48 týdnů, bez ohledu na genotyp.

Předpověditelnost toho, zda bude či nebude odpověď u koinfekce HCV/HIV

Bylo prokázáno, že časná virologická odpověď do 12. týdne, definovaná jako 2 log pokles virové nálože nebo nedetekovatelné hladiny HCV-RNA, je prediktivním faktorem setrvalé odpovědi. Negativní prediktivní hodnota pro setrvalou odpověď u pacientů s koinfekcí HCV/HIV léčených přípravkem PegIntron v kombinaci s ribavirinem byla 99 % (67/68; Klinické hodnocení 1) (viz bod 5.1). U pacientů s koinfekcí HCV/HIV léčených kombinovanou terapií byla pozorována pozitivní prediktivní hodnota 50 % (52/104; klinické hodnocení 1).

Trvání léčby – Znovu léčení pacienti

Předvídatelnost setrvalé virologické odpovědi: Všichni pacienti, bez ohledu na genotyp, u kterých bylo ve 12. týdnu prokázáno snížení sérové HCV-RNA pod dolní hranici detekce, by se měli léčit 48 týdnů. U znovu léčených pacientů, u kterých se nepodaří dosáhnout ve 12. týdnu virologické odpovědi, není pravděpodobné, že bude po 48 týdnech léčby dosaženo setrvalé virologické odpovědi (dále viz bod 5.1).

Monoterapie přípravkem PegIntron

Pro monoterapii přípravkem PegIntron platí dávkovací schéma 0,5 nebo 1,0 mikrogram/kg/týden. Nejnižší dostupná síla přípravku v lahvičce nebo peru je 50 µg/0,5 ml; vzhledem k tomu u pacientů, jimž je předepsáno 0,5 µg/kg/týden, musejí být dávky objemově upraveny, jak ukazuje **Tabulka 2**. Pro dávku 1,0 µg/kg je možno provést obdobné objemové úpravy, nebo je možno užít jiné síly v lahvičkách, jak ukazuje **Tabulka 2**. Monoterapie přípravkem PegIntron nebyla studována u pacientů s koinfekcí HCV/HIV.

Tabulka 2 – Dávkování při monoterapii

Tělesná hmotnost (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	Síla injekční lahvičky/pera (µg/0,5 ml)	Podávejte jednou týdně (ml)	Síla injekční lahvičky/pera (µg/0,5 ml)	Podávejte jednou týdně (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**	80	0,4	120	0,5

* Nutno použít lahvičku. Minimální možná dávka při podání perem je 0,3 ml.
 ** Pro pacienty > 120 kg použít lahvičku 80 µg/0,5 ml

Trvání léčby

U pacientů, kde se dostavila virologická odpověď ve 12. týdnu, by měla léčba pokračovat po dobu dalších nejméně tří měsíců (tedy celkem po dobu šesti měsíců). Eventuální rozhodnutí o dalším prodloužení terapie na celkovou dobu jednoho roku by mělo být založeno na zhodnocení dalších prognostických faktorů (jako je genotyp, věk > 40 let, mužské pohlaví, přítomnost fibrózy).

Modifikace dávkování pro všechny pacienty

Pokud se během podávání přípravku PegIntron v monoterapii nebo v kombinaci s ribavirinem projeví závažné nežádoucí účinky nebo abnormality laboratorních testů, upravte dávkování obou přípravků podle potřeby tak, aby nežádoucí účinky opět vymizely. Protože dodržování režimu léčby může být významné pro její výsledek, měla by být dávka udržována pokud možno co nejlépe doporučené standardní dávce. Pro úpravu dávek byly v klinických studiích vypracovány pokyny.

Pokyny pro redukcí dávek při kombinované terapii

Laboratorní hodnoty	Snižte pouze dávku ribavirinu na 600 mg/den,* pokud:	Snižte pouze dávku přípravku PegIntron na poloviční dávku, pokud:	Přerušete kombinovanou terapii, pokud:
Hemoglobin	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Hemoglobin u pacientů se stabilním srdečním onemocněním v anamnéze	≥ 2 g/dl pokles hemoglobinu během kteréhokoli čtyřtýdenního období během léčby (permanentní snížení dávky)		< 12 g/dl po čtyřech týdnech redukce dávky
Leukocyty	-	< 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1,0 x 10 ⁹ /l
Neutrofilly	-	< 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Trombocyty	-	< 50 x 10 ⁹ /l	< 25 x 10 ⁹ /l
Bilirubin – přímý	-	-	2,5 x ULN**
Bilirubin – nepřímý	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (po > 4 týdny)
Kreatinin	-	-	> 2,0 mg/dl
ALT/AST	-	-	2 x vyšší než výchozí hodnoty a > 10 x ULN**

* Pacienti, u nichž je dávka ribavirinu snížena na 600 mg denně, dostávají jednu tobolku 200 mg ráno a dvě tobolky 200 mg večer

** Horní limit normálního rozmezí

Redukci dávky přípravku PegIntron lze dosáhnout buď snížením předepsaného objemu na polovinu, nebo užitím dávky o nižší síle, jak ukazuje **Tabulka 2b**.

Tělesná hmotnost (kg)	Cílová redukovaná dávka (µg)	Síla injekční lahvičky/pera (µg/0,5 ml)	Podávejte jednou týdně (ml)	Podané množství (µg)
< 40	25	50*	0,25	25
40-50	32	50	0,3	30
51-64	40	50	0,4	40
65-75	50	50	0,5	50
76-85	60	80	0,4	64
> 85	75	100	0,4	80

*Nutno použít lahvičku. Minimální možná dávka při podání perem je 0,3 ml.

Pokyny pro redukci dávkování přípravku PegIntron v monoterapii

Pokyny pro redukci dávkování u pacientů užívajících PegIntron v monoterapii jsou shrnuty v **Tabulce 3a**.

Laboratorní hodnoty	Snižte dávku přípravku PegIntron <u>na polovinu</u> , pokud:	Přerušete léčbu přípravkem PegIntron, pokud:
Neutrofily	$< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocyty	$< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Redukci dávky u pacientů užívajících 0,5 µg/kg přípravku PegIntron v monoterapii je nutno provést snížením předepsaného objemu o polovinu. Nutno užít lék v lahvičce 50 µg/0,5 ml, neboť pomocí pera lze podat pouze minimální objem 0,3 ml.

Redukci dávky u pacientů užívajících 1,0 µg/kg přípravku PegIntron v monoterapii je možno provést buď snížením předepsaného objemu o polovinu nebo užitím dávky o nižší síle, jak ukazuje **Tabulka 3b**.

Tělesná hmotnost (kg)	Cílová redukovaná dávka (µg)	Síla injekční lahvičky/pera (µg/0,5ml)	Podávejte jednou týdně (ml)	Podané množství (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

*Nutno použít lahvičku. Minimální možná dávka při podání perem je 0,3 ml.

Speciální skupiny pacientů

Pacienti s poškozením ledvin: *Monoterapie:* PegIntron by měl být u pacientů se středně závažným až závažným ledvinným poškozením používán s opatrností. U pacientů se středně závažnou poruchou ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/minutu) by měla být počáteční dávka přípravku PegIntron snížena o 25 %. U pacientů se závažnou poruchou ledvin (clearance kreatininu 15–29 ml/minutu) by měla být počáteční dávka přípravku PegIntron snížena o 50 %. Údaje o použití přípravku PegIntron u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/minutu nejsou k dispozici (viz bod 5.2). Pacienti se závažnou poruchou ledvin včetně pacientů na hemodialýze musí být pečlivě sledováni. Pokud se funkce ledvin během léčby zhorší, měla by být léčba přípravkem PegIntron ukončena.

Kombinovaná léčba: Pacienti s clearance kreatininu < 50 ml/minutu nesmějí být léčeni přípravkem PegIntron v kombinaci s ribavirinem (viz SPC ribavirinu). Pacienti s poruchou funkce ledvin, kterým

je PegIntron podáván v kombinaci s ribavirinem, by měli být sledováni s větší pozorností s ohledem na možný rozvoj anémie.

Pacienti s poškozením jater: Bezpečnost a účinnost terapie přípravkem PegIntron u pacientů se závažnou jaterní dysfunkcí dosud nebyly hodnoceny, a proto nesmí být přípravek PegIntron těmto nemocným podáván.

Pacienti ve vyšším věku (≥ 65 let): Nebyly zjištěny žádné změny farmakokinetiky přípravku PegIntron v závislosti na věku. Z údajů o podání jednotlivé dávky přípravku PegIntron pacientům ve vyšším věku vyplývá, že není nutná úprava dávky ve vztahu k věku pacienta (viz bod 5.2).

Pacienti mladší než 18 let: Nejsou žádné zkušenosti s podáváním u dětí (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kterýkoli z interferonů nebo na kteroukoli pomocnou látku;
- Závažná preexistující srdeční choroba v anamnéze, včetně nestabilní nebo nekontrolované choroby srdeční v předchozích šesti měsících (viz bod 4.4);
- Vážný, oslabující zdravotní stav;
- Autoimunitní hepatitida nebo autoimunitní choroba v anamnéze;
- Závažná jaterní dysfunkce nebo dekompenzovaná jaterní cirhóza;
- Preexistující onemocnění štítné žlázy, které nelze konvenční léčbou upravit;
- Epilepsie a/nebo snížená funkce centrálního nervového systému (CNS).
- Nasazení přípravku PegIntron je kontraindikováno u HCV-HIV pacientů s cirhózou a při Child-Pughově skóre ≥ 6.

Kombinovaná léčba s ribavirinem: Prostudujte si také Souhrn údajů o přípravku ribavirinu (SPC), pokud je PegIntron podáván v kombinaci s ribavirinem u pacientů s chronickou hepatitidou C.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinky na psychiku a centrální nervový systém (CNS): U některých pacientů byly během léčby přípravkem PegIntron pozorovány závažné účinky na CNS, zejména deprese, sebevražedné myšlenky a pokusy, a to i po ukončení léčby, zejména během následného 6-ti měsíčního období sledování. U interferonů alfa byly pozorovány další účinky na CNS, včetně agresivního chování (někdy namířeného proti druhým), zmatenosti a změn duševního stavu. Pacienti by měli být pečlivě sledováni pro případné známky nebo příznaky psychiatrických poruch. Pokud se takové příznaky objeví, musí ošetřující lékař brát v úvahu potenciální závažnost těchto nežádoucích účinků a měl by zvážit nutnost jejich adekvátní léčby. Pokud psychiatrické symptomy přetrvávají nebo se zhoršují, nebo jsou zjištěny sebevražedné myšlenky, doporučuje se léčbu s přípravkem PegIntron přerušit a u pacienta pokračovat s odpovídající psychiatrickou léčbou.

Pacienti s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze: Jestliže se u pacientů s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze usoudí, že je nezbytná léčba peginterferonem alfa-2b, měla by být zahájena pouze po zajištění odpovídajících individuálních diagnostických a terapeutických opatření k léčbě psychiatrického stavu.

U některých pacientů léčených vyššími dávkami pro onkologické indikace, obvykle pak u pacientů ve vyšším věku, byla pozorována významnější otupělost a kóma, včetně případů encefalopatie. Třebaže většinou jde o účinky reverzibilní, u některých pacientů trvala úprava až tři týdny. Velmi vzácně se při léčbě vysokými dávkami interferonu alfa objevily záchvaty.

Všichni sledovaní pacienti s chronickou hepatitidou C podstoupili před zavedením léčby jaterní biopsii, ale v některých případech (tj. pacienti s genotypem 2 a 3) může léčba probíhat bez histologického ověření. Běžné léčebné postupy by se měly konzultovat, zda je jaterní biopsie potřebná před zahájením léčby.

Akutní přecitlivělost: Akutní reakce z přecitlivělosti (např. urtikarie, angioedém, bronchokonstrikce, anafylaxe) byly při léčbě interferonem alfa-2b pozorovány vzácně. Pokud se taková reakce při podávání přípravku PegIntron vyskytne, přerušete léčbu a neprodleně zahajte vhodnou terapii. Přechodně se objevující exantémy nevyžadují přerušování léčby.

Kardiovaskulární systém: Podobně jako při léčbě interferonem alfa-2b je i při podávání přípravku PegIntron vyžadováno pečlivě monitorovat pacienty, kteří mají v anamnéze městnavé srdeční selhání, infarkt myokardu a/nebo dřívější či současné poruchy srdečního rytmu. U pacientů s preexistujícími srdečními obtížemi se doporučuje provést ještě před zahájením léčby a poté i v jejím průběhu elektrokardiografické vyšetření. Srdeční arytmie (především supraventrikulární) obvykle dobře reagují na konvenční léčbu, v některých případech však mohou vyžadovat přerušování léčby přípravkem PegIntron.

Jaterní funkce: Jako při léčbě všemi interferony, přerušete užívání přípravku PegIntron u těch pacientů, u kterých se prodlužují markery koagulace, což může být známkou jaterní dekompenzace.

Zvýšené teploty: Zvýšené teploty mohou být součástí tzv. chřipkového (flu-like) syndromu, jehož výskyt je při léčbě interferony relativně častý; pokud však přetrvávají, je třeba vyloučit ostatní možné příčiny.

Hydratace: U pacientů léčených přípravkem PegIntron je nutno zajistit adekvátní hydrataci, neboť u některých nemocných léčených alfa-interferony byla zaznamenána hypotenze v důsledku deplece tekutin. Náhrada tekutin může být nezbytná.

Změny na plicích: U pacientů léčených interferonem alfa se ojediněle vyskytly plicní infiltráty, pneumonitidy a pneumonie, v některých případech s fatálním koncem. U každého pacienta, u kterého se projeví zvýšená teplota, kašel, dušnost či respirační příznaky, musí být proveden rentgen hrudníku. Jestliže rentgen hrudníku ukáže přítomnost plicních infiltrátů nebo je zjištěno zřejmé zhoršení funkce plic, je třeba pacienta pečlivě sledovat a případně přerušit podávání interferonu alfa. Zmírnění až ústupu pulmonálních nežádoucích účinků lze dosáhnout okamžitým přerušováním podávání interferonu alfa a zahájením léčby kortikosteroidy.

Autoimunitní onemocnění: Při léčbě interferony alfa byl zaznamenán vznik autoprotilátek a autoimunitních poruch. Pacienti predisponovaní k rozvoji autoimunitních poruch jsou vystaveni vyššímu riziku. Nemocné se známkami a příznaky odpovídajícími autoimunitnímu onemocnění je třeba pečlivě vyšetřit a znovu zhodnotit poměr potenciálního přínosu a rizika pokračující terapie interferonem (viz též bod 4.4 Změny funkce štítné žlázy a 4.8).

Poruchy zraku: Vzácně byly uváděny po terapii interferony alfa poruchy zraku (viz bod 4.8), včetně krvácení do sítnice, skvrn v podobě chomáčků vaty a obstrukce retinální tepny či žíly. Všichni pacienti by měli mít provedeno základní vyšetření zraku. Také každý léčený pacient, který si začne stěžovat na poruchy zraku, včetně ztráty ostroty vidění nebo zmenšení vizuálního pole musí být okamžitě a důkladně vyšetřen. Během terapie přípravkem PegIntron se doporučují pravidelná vyšetření zraku, zejména u pacientů s chorobami, které by mohly mít souvislost s retinopatií, jako např. cukrovka mellitus nebo hypertenze. Mělo by být zváženo přerušování podávání přípravku PegIntron u těch pacientů, u nichž se nově objeví nebo zhorší poruchy zraku.

Změny funkce štítné žlázy: U pacientů s chronickou hepatitidou C léčených interferony alfa se zřídka objeví abnormality funkce štítné žlázy, ať už jde o hypo- či hypertyreózu. Pokud se u pacienta v průběhu léčby vyskytnou symptomy, odpovídající možné dysfunkci štítné žlázy, vyšetřete hladiny tyreostimulačního hormonu (TSH). V přítomnosti této dysfunkce lze v podávání přípravku PegIntron pokračovat jen tehdy, lze-li pomocí konvenční léčby udržet hodnoty TSH v rámci normálního rozmezí.

Metabolické poruchy: Byla pozorována hypertriglyceridemie a zhoršení hypertriglyceridemie, někdy závažné. Proto se doporučuje monitorovat hladiny lipidů.

HCV/HIV současně

Mitochondriální toxicita a laktátová acidóza:

U pacientů infikovaných HIV, kteří dostávají souběžně vysoce aktivní anti-retrovirovou léčbu (Highly Active Anti-Retroviral Therapy - HAART) může vzrůstat riziko vývoje laktátové acidózy. Opatrnosti je třeba v případě přidání přípravku PegIntron a ribavirinu k HAART terapii (viz SPC ribavirinu).

Navíc, u pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku PegIntron s ribavirinem a zidovudinem je zvýšeno riziko rozvoje anemie.

Jaterní dekompenzace u pacientů infikovaných současně HCV/HIV s pokročilou cirhózou:

U pacientů s pokročilou cirhózou, infikovaných současně HCV a HIV, kteří dostávají HAART terapii, může vzrůstat riziko jaterní dekompenzace a smrti. Přidání léčby alfa interferony samotnými nebo v kombinaci s ribavirinem může riziko u této skupiny pacientů zvýšit. Další vstupní faktory u koinfikovaných pacientů, které mohou být spojeny s vyšším rizikem jaterní dekompenzace, zahrnují léčbu didanosinem a zvýšenou koncentrací bilirubinu v séru.

Koinfikovaní pacienti léčení současně anti-retrovirovou (ARV) léčbou a léky proti hepatitidě by měli být přísně sledováni, se stanovováním jejich Child-Pughova skóre během léčby. U pacientů s progresí do jaterní dekompenzace by měla být léčba proti hepatitidě okamžitě přerušena a ARV léčba přehodnocena.

Hematologické abnormality u pacientů infikovaných současně HCV/HIV:

U pacientů se současnou infekcí HCV/HIV léčených peginterferonem alfa-2b/ribavirinem a HAART může být oproti pacientům infikovaným pouze HCV zvýšeno riziko rozvoje hematologických abnormalit (například neutropenie, trombocytopenie a anemie). Ačkoliv většinu z nich lze zvládnout snížením dávky, je u této skupiny pacientů nutné důkladné monitorování hematologických parametrů (viz bod 4.2 a pod „Laboratorní testy“ a bod 4.8).

Pacienti s nízkými počty CD4:

U pacientů infikovaných současně HCV/HIV jsou k dispozici omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti (N=25) od subjektů s počtem CD4 menším než 200 buněk/ μ l. V léčbě pacientů s nízkými počty CD4 je proto nutno postupovat opatrně.

Nahlédněte, prosím, do příslušných Souhrnů informací o přípravku antiretrovirových léčivých přípravků, které budou užívány souběžně s léčbou HCV, kvůli povědomí o toxických účincích specifických pro každý přípravek a jejich zvládnání a kvůli možnosti překrývání toxických účinků s přípravkem PegIntron a ribavirinem.

Onemocnění zubů a periodontu: U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku PegIntron s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku PegIntron s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznice ústní dutiny. Pacienti by si měli důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se tato reakce objeví, je vhodné doporučit důkladně si poté vypláchnout ústa.

Příjemci transplantovaných orgánů: U příjemců transplantovaných jater nebo jiných orgánů nebyla účinnost a bezpečnost samotného přípravku PegIntron nebo v kombinaci s ribavirinem při léčbě hepatitidy C studována. Předběžná data ukazují, že léčba interferonem alfa může být spojena se zvýšeným počtem odmítnutí ledvinového štěpu. Bylo také hlášeno odmítnutí jaterního štěpu.

Ostatní: Vzhledem k některým zprávám o tom, že interferon alfa-2b může exacerbovat preexistující onemocnění psoriázou a sarkoidózou, doporučuje se podávat PegIntron pacientům s psoriázou a sarkoidózou pouze tehdy, převyší-li očekávaný prospěch možné riziko.

Laboratorní testy: U všech pacientů musí být před zahájením léčby provedeny standardní hematologická a biochemická vyšetření a test funkce štítné žlázy. Za přijatelné výchozí hodnoty před zahájením léčby přípravkem PegIntron jsou považovány následující hodnoty:

- Trombocyty $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
- Neutrofilů $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$
- TSH v rámci normálního rozmezí

Laboratorní vyšetření se provádí ve 2. a 4. týdnu léčby a potom periodicky podle potřeby klinického průběhu léčby.

Důležité informace o některých složkách přípravku PegIntron

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 0,7 ml, t.j. obsah sodíku je nepatrný.

Pacienti se vzácně se vyskytujícími dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy-galaktózy nebo insuficiencí sacharázy-izomaltázy by neměli tento přípravek používat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Výsledky zkušební vícedávkové studie hodnotící substráty P450 u pacientů s chronickou hepatitidou C, léčených jednou týdně přípravkem PegIntron (1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) po dobu 4 týdnů, prokázaly vzrůst aktivity CYP2D6 a CYP2C8/9. Nebyla pozorována žádná změna aktivity CYP1A2, CYP3A4 nebo N-acetyltransferázy.

Je třeba opatrnosti při podávání peginterferonu alfa-2b s léky, které jsou metabolizovány CYP2D6 a CYP2C8/9, zvláště s těmi, které mají úzkou terapeutickou šíři, jako jsou warfarin a fenytoin (CYP2C9) a flekainid (CYP2D6).

Tato zjištění mohou částečně souviset se zlepšením metabolické kapacity v důsledku redukováného zánětu jater u pacientů podstupujících léčbu přípravkem PegIntron. Proto se doporučuje opatrnost při zahajování léčby chronické hepatitidy přípravkem PegIntron u pacientů léčených léky s úzkou terapeutickou šíří a citlivých na mírné zhoršení metabolismu jater.

Ve farmakokinetických studiích s vícečetnými dávkami nebyly mezi přípravkem PegIntron a ribavirinem zjištěny žádné farmakokinetické interakce.

Metadon: U pacientů s chronickou hepatitidou typu C, kteří byli na stabilní metadonové udržovací léčbě a nebyli doposud léčeni peginterferonem alfa-2b, zvýšilo přidání 1,5 mikrogramu/kg/týden přípravku PegIntron podkožně po dobu 4 týdnů AUC R-metadonu přibližně o 15 % (95 % CI pro procento AUC přibližně 103 – 128 %). Klinický význam tohoto nálezu není znám; pacienti by však měli být sledováni s ohledem na možný výskyt známek a příznaků jak prohloubeného sedativního účinku, tak i respirační deprese. Zvláště u pacientů s vysokými dávkami metadonu by mělo být zváženo riziko prodloužení QTc.

Koinfekce HCV/HIV

Nukleosidová analoga: Užívání nukleosidových analogů, samotných nebo v kombinaci s ostatními nukleosidy, vedlo ke vzniku laktátové acidózy. Z pohledu farmakologie ribavirin zvyšuje fosforylaci purinových nukleosidů *in vitro*. Tato aktivita by mohla potencovat riziko laktátové acidózy indukované analogy purinových nukleosidů (např. didanosin nebo abakavir). Společné podávání ribavirinu a didanosinu se nedoporučuje. Byla zaznamenána hlášení mitochondriální toxicity, zvláště laktátové acidózy a pankreatitidy, některá z nich fatální (viz SPC ribavirinu).

4.6 Těhotenství a kojení

PegIntron se doporučuje podávat těhotným ženám pouze pokud budou používat během léčby účinnou antikoncepci.

Adekvátní údaje o podávání interferonu alfa 2-b těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). U primátů interferon alfa-2b vykazoval abortivní účinky. Je pravděpodobné, že PegIntron bude mít stejný účinek.

Potenciální riziko pro člověka není známo. PegIntron by se měl používat v těhotenství pouze tehdy, jestliže potenciální prospěch ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Kojení: Není dosud známo, zda je kterákoliv ze složek přípravku vylučována do mateřského mléka. Vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům na kojené dítě by se kojení mělo před zahájením léčby přerušit.

Kombinovaná léčba s ribavirinem:

Ribavirin podávaný v průběhu těhotenství působí závažné vrozené vady. Léčba ribavirinem je kontraindikována u těhotných žen. U pacientek nebo u partnerek mužských pacientů, kteří užívají PegIntron v kombinaci s ribavirinem, je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění. Ženy ve fertlním věku i jejich partneři musí během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Mužští pacienti i jejich partnerky musí během léčby a 7 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci (viz SPC ribavirinu).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacientům, u nichž se v průběhu léčby přípravkem PegIntron projeví zvýšená únava, somnolence nebo zmatenost, by mělo být doporučeno vyvarovat se po dobu terapie řízení motorových vozidel i obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky ve vztahu k léčbě hlášenými v průběhu klinických hodnocení přípravku PegIntron v kombinaci s ribavirinem, pozorovanými u více než poloviny hodnocených subjektů, byly bolest hlavy, únava a reakce v místě vpichu. Další významné nežádoucí účinky hlášené u více než 25 % subjektů zahrnovaly bolest svalů, horečku, slabost, vypadávání vlasů, nevolnost, anorexii, pokles tělesné hmotnosti, depresi, podrážděnost a nespavost. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly většinou mírného až středně závažného stupně a bylo možné je zvládnout bez nutnosti úpravy dávek či přerušení léčby. Únava, vypadávání vlasů, svědění, nevolnost, anorexii, pokles tělesné hmotnosti, podrážděnost a nespavost se vyskytují u pacientů léčených monoterapií přípravkem PegIntron ve významně menší míře, než u pacientů léčených kombinovanou terapií (viz **Tabulka 4**).

V průběhu léčby přípravkem PegIntron byly hlášeny následující nežádoucí účinky ve vztahu k léčbě. Tyto účinky jsou seřazeny v **tabulce 4** podle třídy orgánového systému a frekvence (velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) nebo frekvence není známa).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 4 Nežádoucí účinky hlášené v klinických hodnoceních nebo během sledování po uvedení na trh u pacientů léčených interferonem alfa-2b, včetně monoterapie přípravkem PegIntron nebo kombinace PegIntron + ribavirin.

Infekční a parazitární onemocnění Velmi časté:	Virová infekce*
Časté:	Mykotická infekce, bakteriální infekce, herpes simplex, otitis media
Poruchy krve a lymfatického systému Časté:	Anémie, leukopenie, trombocytopenie, lymfadenopatie
Velmi vzácné:	Aplastická anémie
Frekvence není známa:	Čistá aplazie červených krvinek
Poruchy imunitního systému	

Velmi vzácné: Frekvence není známa:	Sarkoidóza nebo exacerbace sarkoidózy Anafylaktické reakce zahrnující anafylaktický šok, idiopatickou trombocytopenickou purpuru, trombotickou trombocytopenickou purpuru, systémový lupus erythematodes, vaskulitidu, revmatoidní artritidu a zhoršení revmatoidní artritidy
Endokrinní poruchy Časté: Vzácné:	Hypotyreóza, hypertyreóza Diabetes
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté:	Pokles tělesné hmotnosti Hypokalcemie, hyperurikemie, žízeň
Psychiatrické poruchy Velmi časté: Časté: Méně časté: Vzácné:	Deprese, podrážděnost, nespavost, úzkost *, porucha koncentrace, emoční labilita * Agresivní chování, poruchy chování, neklid, nervozita, spavost, poruchy spánku, abnormální sny, snížené libido, apatie, zvýšená chuť k jídlu Pokus o sebevraždu, sebevražedné myšlenky Psychóza, halucinace
Poruchy nervového systému Velmi časté: Časté: Vzácné: Velmi vzácné: Frekvence není známa:	Bolest hlavy, sucho v ústech * Zmatenost, třes, ataxie, neuralgie, závrat', parestézie, hypestézie, hyperestézie, hypertonie, migréna, zvýšené pocení Záchvat, periferní neuropatie Cerebrovaskulární krvácení, cerebrovaskulární ischemie, encefalopatie Obrna obličeje, neuropatie, mononeuropatie
Oční poruchy Časté: Vzácné:	Zánět spojivek, rozmazané vidění, porucha slzné žlázy, bolest očí Ztráta zrakové ostrosti nebo výpadky v zorném poli, krvácení do sítnice, retinopatie, ucpání retinální tepny, ucpání retinální žíly, zánět očního nervu, otok papily, otok žluté skvrny, skvrny v podobě chomáčků vaty
Ušní poruchy Časté:	Zhoršení/ztráta sluchu, tinnitus
Srdeční poruchy Časté: Vzácné: Velmi vzácné: Frekvence není známa:	Palpitace, tachykardie Arytmie Infarkt myokardu, srdeční ischemie Kardiomyopatie
Cévní poruchy	

Časté:	Hypotenze, hypertenze, synkopa, zrudnutí
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Velmi časté:	Dušnost *, faryngitida *, kašel*
Časté:	Sinusitida, bronchitida, dysfonie, krvácení z nosu, rinitida, porucha dýchání, nosní kongesce, rinorea, suchý kašel
Velmi vzácné:	Intersticiální onemocnění plic
Gastrointestinální poruchy Velmi časté:	Zvracení *, nevolnost, bolest břicha, průjem, anorexie
Časté:	Dyspepsie, gastroezofageální reflux, stomatitida, ulcerující stomatitida, krvácení dásní, řídká stolice, zácpa, plynatost, hemoroidy, gingivitida, glositida, dehydratace, změněné vnímání chuti
Vzácné:	Pankreatitida
Velmi vzácné:	Ischemická kolitida, ulcerózní kolitida
Poruchy jater a žlučových cest Časté:	Hepatomegalie, hyperbilirubinemie
Poruchy kůže a podkoží Velmi časté:	Alopecie, svědění *, suchost kůže *, vyrážka *
Časté:	Psoriáza, fotosenzitivní reakce, makulopapulární vyrážka, dermatitida, otok v obličeji nebo na periférii, erytematózní vyrážka, ekzém, akné, furunkulóza, erytém, kopřivka, abnormální struktura vlasů, porucha nehtů
Velmi vzácné:	Stevens Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, nekróza v místě vpichu, erythema multiforme
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně Velmi časté:	Myalgie, artralgie, bolest svalů a kostí
Časté:	Artritida
Vzácné:	Rabdomyolýza, myozitida
Poruchy ledvin a močových cest Časté:	Časté močení, abnormální moč
Vzácné:	Selhání ledvin, nedostatečnost ledvin
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů Časté:	Amenorea, impotence, bolest prsu, menografie, porucha menstruace, porucha vaječnicků, onemocnění pochvy, sexuální dysfunkce (nespecifikovány), prostatitida
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání Velmi časté:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu *, závrať, únava, rigor, horečka, chřipkové příznaky, slabost

Časté:	Bolest na hrudi, bolest v pravém podžebří, malátnost, bolest v místě vpichu
--------	---

*Tyto nežádoucí účinky byly časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) v klinických hodnoceních u pacientů léčených monoterapií přípravkem PegIntron.

Většina případů neutropenie a trombocytopenie měly jen mírný charakter (stupeň 1 či 2 podle klasifikace WHO). U pacientů léčených doporučenými dávkami přípravku PegIntron v kombinaci s ribavirinem se vyskytlo několik případů těžké neutropenie (stupeň 3 podle WHO: 39 ze 186 [21 %] pacientů; stupeň 4 podle WHO: 13 ze 186 [7 %] pacientů).

V klinické studii uvádělo cca 1,2 % pacientů léčených přípravkem PegIntron nebo interferonem alfa-2b v kombinaci s ribavirinem v průběhu terapie život ohrožující psychiatrické poruchy. Patřily k nim myšlenky na sebevraždu a pokusy o ni (viz bod 4.4).

Výskyt kardiovaskulárních nežádoucích účinků, zejména arytmií, koreloval převážně s již dříve přítomným kardiovaskulárním onemocněním a s předchozí léčbou kardiotoxickými léky (viz bod 4.4). U nemocných bez předchozího manifestního srdečního onemocnění byla vzácně hlášena přechodná reverzibilní kardiomyopatie, která může být po přerušení léčby interferonem alfa reverzibilní.

K oftalmologickým poruchám, které byly hlášeny vzácně v souvislosti s podáváním interferonů alfa, patří retinopatie (včetně makulárního edému), retinální hemoragie, obstrukce retinální arterie nebo žíly, skvrny v podobě chomáčků vaty, zmenšení ostrosti zraku nebo zrakového pole, neuritida zrakového nervu a papilloedém (viz bod 4.4).

Při podávání alfa interferonů bylo hlášeno široké spektrum autoimunitních a imunitně zprostředkovaných chorob, včetně poruch funkce štítné žlázy, systémového lupus erythematoses, revmatoidní artritidy (nové nebo zhoršené), idiopatické a trombotické trombocytopenické purpury, vaskulitidy a neuropatií, včetně mononeuropatie (viz též bod 4.4, **Autoimunitní onemocnění**).

Pacienti infikovaní současně HCV/HIV

U pacientů infikovaných současně HCV/HIV, kteří jsou léčeni přípravkem PegIntron v kombinaci s ribavirinem, byly další nežádoucí účinky (nehlášené u pacientů s jedinou infekcí) hlášené v klinických hodnoceních s frekvencí >5 % následující: orální kandidóza (14 %), získaná lipodystrofie (13 %), pokles počtu lymfocytů CD4 (8 %), snížení chuti k jídlu (8 %), elevace gama-glutamyltransferázy (9 %), bolest zad (5 %), zvýšení amylázy v krvi (6 %), zvýšení kyseliny mléčné v krvi (5 %), cytolytická hepatitida (6 %), elevace lipázy (6 %) a bolest končetiny (6 %).

Mitochondriální toxicita:

U HIV-pozitivních pacientů léčených režimem NRTI společně s ribavirinem pro koinfekci HCV byla hlášena mitochondriální toxicita a laktátová acidóza (viz bod 4.4).

Laboratorní hodnoty u pacientů současně infikovaných HCV/HIV

Ačkoliv se hematologická toxicita (neutropenie, trombocytopenie a anemie) objevovala častěji u pacientů současně infikovaných HCV/HIV, většinou ji bylo možno zvládnout úpravou dávky a jen vzácně si vyžádala předčasné přerušování léčby (viz bod 4.4). Hematologické abnormality byly častěji hlášeny u pacientů, kteří byli léčeni přípravkem PegIntron v kombinaci s ribavirinem, než u pacientů léčených interferonem alfa-2b v kombinaci s ribavirinem. V Klinickém hodnocení 1 (viz bod 5.1) byl u pacientů léčených přípravkem PegIntron v kombinaci s ribavirinem pozorován u 4 % z nich (8/194) pokles absolutních hladin neutrofilů pod 500 buněk/mm³ a u 4 % (8/194) pokles krevních destiček pod 50 000/mm³. Anemie (hemoglobin $< 9,4$ g/l) byla hlášena u 12 % (23/194) pacientů léčených přípravkem PegIntron v kombinaci s ribavirinem.

Pokles počtu lymfocytů CD4

Léčba přípravkem PegIntron v kombinaci s ribavirinem byla spojena s poklesem absolutních počtů CD4+ buněk během prvních 4 týdnů, aniž by došlo ke snížení procentuálního podílu CD4+ buněk. Pokles počtů CD4+ buněk byl po snížení dávky nebo vysazení terapie reverzibilní. Užívání přípravku PegIntron

v kombinaci s ribavirinem nemělo žádný zaznamenaný negativní dopad na kontrolu HIV viremie v průběhu léčby nebo následného sledování. K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti (N=25) od koinfikovaných pacientů s počty CD4+ buněk < 200/μl (viz bod 4.4).

Nahlédněte, prosím, do příslušných Souhrnů informací o přípravku antiretrovirových léčivých přípravků, které budou užívány souběžně s léčbou HCV, kvůli povědomí o toxických účincích specifických pro každý přípravek a jejich zvládnání a kvůli možnosti překrývání toxických účinků s přípravkem PegIntron v kombinaci s ribavirinem.

4.9 Předávkování

V klinických studiích bylo pozorováno několik případů náhodného předávkování, které nikdy nepřesáhlo dvojnásobek preskripční dávky. Nedostavily se žádné závažnější reakce. Nežádoucí účinky ustoupily i při pokračující léčbě přípravkem PegIntron.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulacia, cytokiny a imunomodulační látky, interferony, peginterferon alfa-2b, ATC kód: L03A B10.

Rekombinantní interferon alfa-2b je kovalentně konjugovaný s monometoxypolyetylglykolem při průměrném stupni substituce 1 molu polymeru/mol proteinu. Průměrná molekulová hmotnost je přibližně 31 300 daltonů, podíl proteinu tvoří přibližně 19 300 daltonů.

Interferon alfa-2b

Z *in vitro* i *in vivo* studií vyplývá, že biologická aktivita přípravku PegIntron je odvozena právě od interferonu alfa-2b.

Interferony uplatňují své buněčné aktivity prostřednictvím své vazby na specifické membránové receptory na povrchu buňky. Výsledky studií s ostatními interferony svědčí pro druhovou specifitu. Nicméně určité druhy opic, jako např. opice druhu Rhesus, jsou vnímavé k farmakodynamické stimulaci i po expozici lidským interferonům typu I.

Jakmile se interferon naváže na buněčnou membránu, začíná iniciovat složitou sekvenci intracelulárních dějů, k nimž patří i indukce určitých enzymů. Předpokládá se, že tento proces je minimálně zčásti zodpovědný za různé buněčné reakce na interferon, včetně inhibice replikace viru ve virem infikovaných buňkách, suprese buněčné proliferace a takových imunomodulačních aktivit, jako je zvýšení fagocytární aktivity makrofágů a posílení specifické cytotoxicity lymfocytů vůči cílovým buňkám. Na terapeutických účincích interferonu se může podílet kterákoli z těchto aktivit nebo všechny současně.

Rekombinantní interferon alfa-2b rovněž inhibuje *in vitro* a *in vivo* replikaci viru. Třebaže přesný mechanismus antivirového účinku rekombinantního interferonu alfa-2b nebyl dosud objasněn, předpokládá se, že alteruje metabolismus hostitelské buňky. Tento účinek inhibuje replikaci viru nebo pokud k replikaci přece jen dojde, ztrácejí progenové viriony schopnost buňku opustit.

PegIntron

Farmakodynamika přípravku PegIntron byla hodnocena ve studii s podáváním postupně zvyšovaných jednotlivých dávek zdravým dobrovolníkům pomocí hodnocení změn teploty v ústech, koncentrace efektorových proteinů, jako sérového neopterinu a 2'5'-oligoadenylátsyntetázy (2'5'-OAS) a počtu leukocytů a neutrofilů. U osob léčených přípravkem PegIntron bylo zjištěno mírné, na velikosti dávky závislé zvýšení tělesné teploty. Rovněž sérové koncentrace neopterinu se po podání jednotlivé dávky přípravku PegIntron v rozmezí 0,25 – 2,0 mikrogramu/kg/týden zvyšovaly v závislosti na velikosti

dávky. Pokles počtu neutrofilů a leukocytů na konci 4. týdne korelovaly s velikostí dávky přípravku PegIntron.

Klinické studie přípravku PegIntron - Dosud neléčení pacienti

Byly provedeny dvě počáteční studie. Jedna se zabývala účinky monoterapie přípravkem PegIntron (C/I97-010), druhá kombinovanou léčbou přípravkem PegIntron a ribavirinem (C/I98-580). Pacienti zahrnuti do studií trpěli chronickou hepatitidou C, potvrzenou pozitivním stanovením HCV-RNA polymerázové řetězové reakce (> 30 IU/ml), biopsií jater odpovídající histologické diagnóze chronické hepatitidy bez jiné příčiny chronické hepatitidy a abnormálními sérovými hodnotami ALT.

V rámci studie monoterapie přípravkem PegIntron (0,5, 1,0 nebo 1,5 mikrogramu/kg/týden) bylo léčeno celkem 916 pacientů s chronickou hepatitidou C dosud neléčených interferonem po dobu jednoho roku, po níž byli ještě šest měsíců sledováni. Jako porovnávací skupina sloužil soubor 303 pacientů, kteří dostávali interferon alfa-2b (3 miliony mezinárodních jednotek [mil.m.j.] třikrát týdně). Tato studie ukázala, že PegIntron má lepší účinky než interferon alfa-2b (**Tabulka 5**).

V rámci kombinované studie s přípravkem PegIntron bylo celkem 1530 dosud neléčených pacientů léčeno po dobu jednoho roku jedním z následujících dávkovacích režimů:

- PegIntron (1,5 mikrogramu/kg/týden) + ribavirin (800 mg/den), (n = 511)
- PegIntron (1,5 mikrogramu/kg/týden po dobu 1 měsíce a 0,5 mikrogramu/kg/týden po dobu 11 měsíců) + ribavirin (1 000/1 200 mg/den), (n = 514)
- Interferon alfa-2b (3 mil.m.j. třikrát týdně) + ribavirin (1 000/1 200 mg/den), (n = 505)

V této studii byla kombinace přípravku PegIntron (1,5 mikrogramu/kg/týden) a ribavirinu významně účinnější než kombinace interferonu alfa-2b a ribavirinu (**Tabulka 5**), a to především u infekčních pacientů s genotypem 1 (**Tabulka 6**). Setrvalá odpověď byla hodnocena po šesti měsících od ukončení léčby.

Genotyp HCV a výchozí virové zatížení jsou prognostickými faktory, o nichž je známo, že ovlivňují počet příznivých odpovědí na léčbu. V této studii se nicméně ukázalo, že počet příznivých odpovědí na léčbu závisel rovněž na velikosti dávky ribavirinu podávaného spolu s přípravkem PegIntron nebo interferonem alfa-2b. U těch pacientů, jimž byl podáván ribavirin v dávkách > 10,6 mg/kg (tzn. 800 mg u typického pacienta o váze 75 kg), byl počet příznivých odpovědí na léčbu bez ohledu na genotyp HCV i virové zatížení významně vyšší než u těch pacientů, jimž byl ribavirin podáván v dávkách ≤ 10,6 mg/kg (**Tabulka 6**), zatímco počet příznivých odpovědí u pacientů léčených dávkami ribavirinu > 13,2 mg/kg byl dokonce ještě vyšší.

	Monoterapie přípravkem PegIntron				PegIntron + ribavirin		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Dávkování							
Počet pacientů	304	297	315	303	511	514	505
Odezva na konci léčby	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Setrvalá odezva	23 %*	25 %	18 %	12 %	54 %**	47 %	47 %

P 1,5 PegIntron 1,5 mikrogramu/kg

P 1,0 PegIntron 1,0 mikrogramu/kg

P 0,5 PegIntron 0,5 mikrogramu/kg

I Interferon alfa-2b 3 mil.m.j.

P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrogramu/kg) + ribavirin (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 až 0,5 mikrogramu/kg) + ribavirin (1 000/1 200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 mil.m.j.) + ribavirin (1 000/1 200 mg)

* p < 0,001 P 1,5 vs. I

** p = 0,0143 P 1,5/R vs. I/R

Tabulka 6 Počet setrvalých odpovědí na léčbu kombinací PegIntron + ribavirin (v závislosti na dávce ribavirinu, genotypu a virovém zatížení)				
Genotyp HCV	Dávka ribavirinu (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Všechny genotypy	Všechny	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotyp 1	Všechny	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotyp 1 ≤ 600 000 IU/ml	Všechny	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotyp 1 > 600 000 IU/ml	Všechny	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	Všechny	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1.5/R PegIntron (1,5 mikrogramu/kg) + ribavirin (800 mg)

P 0.5/R PegIntron (1,5 až 0,5 mikrogramu/kg) + ribavirin (1 000/1 200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 mil.m.j.) + ribavirin (1 000/1 200 mg)

V rámci studie monoterapie přípravkem PegIntron byla kvalita života méně ovlivněna při podávání přípravku v dávce 0,5 mikrogramu/kg než v dávce 1,0 mikrogramu/kg 1 x týdně nebo 3 mil.m.j. interferonu alfa-2b třikrát týdně.

V samostatné studii byl podáván PegIntron 224 pacientům s genotypem 2 nebo 3 v dávce 1,5 mikrogramu/kg subkutánně, jednou týdně, v kombinaci s ribavirinem 800 mg –1 400 mg p.o. po dobu 6 měsíců (dle tělesné hmotnosti, pouze tři pacienti vážící > 105 kg dostali dávku 1 400 mg) (**Tabulka 7**). Dvacetčtyři % mělo přemostřující fibrózu nebo cirhózu (Knodell 3/4).

Tabulka 7. Virologická odpověď na konci léčby, setrvalá virologická odpověď a relaps podle genotypu HCV a virového zatížení*

	PegIntron 1,5 µg/kg jednou týdně + ribavirin 800-1400 mg/den		
	Odpověď při ukončené terapii	Setrvalá virologická odpověď	Relaps
Všechny subjekty	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600 000 IU/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 IU/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600 000 IU/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 IU/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Jakýkoli subjekt s nedetekovatelnou hladinou HCV-RNA při kontrole ve 12. týdnu a chybějícími údaji z kontroly ve 24. týdnu sledování byl považován za subjekt se setrvalou odpovědí. Jakýkoli subjekt s chybějícími údaji z 12. týdne a po něm byl považován za subjekt bez odpovědi ve 24. týdnu sledování.

Léčba v trvání 6 měsíců v rámci této studie byla pacienty lépe snášena než léčba v trvání jednoho roku v kombinované pivotní studii; přerušeni terapie 5 %, vs. 14 %, úprava dávkování 18 %, vs. 49 %.

V nekomparativní studii byl 235 pacientům s genotypem 1 a nízkou virovou zátěží (< 600 000 IU/ml) podáván PegIntron v dávce 1,5 mikrogramu/kg subkutánně, jednou týdně, v kombinaci s přípravkem ribavirinem, dávkovaným podle tělesné hmotnosti. Celkový počet setrvalých odpovědí po 24 týdnech trvání léčby byl 50 %. Čtyřicet jedno procento subjektů (97/235) mělo nedetekovatelné hladiny HCV-RNA v plasmě v 4. týdnu a 24. týdnu léčby. U této podskupiny bylo procento setrvalých virologických odpovědí 92 % (89/97). Vysoký počet setrvalých odpovědí u této podskupiny pacientů byl identifikován interim analýzou (n=49) a potvrzen podle předpokladu (n=48).

Omezené údaje z předchozího období ukazují, že léčba po dobu 48 týdnů by mohla být spojena s vyšším počtem setrvalých odpovědí (11/11) a s menším rizikem relapsu (0/11 ve srovnání s 7/96 po 24 týdnech léčby).

Předvídatelnost setrvalé virologické odpovědi - Dosud neléčení pacienti

Virologická odpověď ve 12. týdnu, definovaná jako 2-log pokles virové zátěže nebo nedetekovatelné koncentrace HCV-RNA, se ukazuje jako prediktivní pro setrvalou odpověď pacienta (**Tabulka 8**).

Tabulka 8 Předvídatelnost setrvalé odpovědi na základě virové odpovědi ve 12. týdnu a genotypu pacienta*				
Léčba	Genotyp	Virologická odpověď ve 12. týdnu	Setrvalá odpověď	Negativní prediktivní hodnota
PegIntron 1,5 + ribavirin (>10,6 mg/kg) 48-týdenní léčba	1	Ano 75 % (82/110)	71 % (58/82)	----
		Ne 25 % (28/110)	0 % (0/28)	100 %
PegIntron 1,5 + ribavirin 800 - 1 400 mg 24-týdenní léčba	2 a 3	Ano 99 % (213/215)	83 % (177/213)	----
		Ne 1 % (2/215)	50 % (1/2)	50 %

* odráží pacienty s dostupnými daty za 12 týdnů

Negativní prediktivní hodnota pro setrvalou léčebnou odpověď u pacientů léčených přípravkem PegIntron v monoterapii činila 98 %.

Pacienti infikovaní současně HCV/HIV

U pacientů infikovaných současně HIV a HCV byla provedena dvě klinická hodnocení. Léčebná odpověď v obou těchto hodnoceních je znázorněna v **tabulce 9**. Klinické hodnocení 1 (RIBAVIC; P01017) bylo randomizovanou multicentrickou studií, která zahrnovala 412 dříve neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni na ty, kteří byli léčeni přípravkem PegIntron (1,5 µg/kg/týden) a ribavirinem (800 mg/den), a na ty, kteří byli léčeni interferonem alfa-2b (3 MIU třikrát za týden) a ribavirinem (800 mg denně), všichni po dobu 48 týdnů, s obdobím následného sledování 6 měsíců. Klinické hodnocení 2 (P02080) bylo randomizovanou studií s jedním centrem, která zahrnovala 95 dříve neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni na skupinu léčenou přípravkem PegIntron (100 nebo 150 µg/týden podle tělesné hmotnosti) a ribavirinem (800-1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti) a na skupinu léčenou interferonem alfa-2b (3 MIU třikrát za týden) a ribavirinem (800-1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti). Délka léčby činila 48 týdnů s obdobím následného sledování 6 měsíců, s výjimkou pacientů infikovaných s genotypy 2 nebo 3 a virovou náloží < 800 000 IU/ml (Amplicor), kteří byli léčeni 24 týdnů a 6 měsíců následně sledováni.

Tabulka 9 Setrvalá virologická odpověď na přípravek PegIntron v kombinaci s ribavirinem u pacientů infikovaných současně HCV/HIV v závislosti na genotypu						
	Klinické hodnocení 1 ¹			Klinické hodnocení 2 ²		
	PegIntron (1,5 µg/kg/týden) + ribavirin (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 MIU 3x týdně) + ribavirin (800 mg)	hodnota p ^a	PegIntron (100 nebo 150 ^c µg/týden) + ribavirin (800-1 200 mg) ^d	Interferon alfa-2b (3 MIU 3x týdně) + ribavirin (800-1 200 mg) ^d	hodnota p ^b
Všichni	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milión mezinárodních jednotek

a: hodnota p podle Cochran-Mantel Haenszelova chí kvadrát testu.

b: hodnota p podle chí kvadrát testu.

c: subjekty < 75 kg byly léčeny přípravkem PegIntron v dávce 100 µg/týden a subjekty ≥ 75 kg dávkou přípravku PegIntron 150 µg/týden.

d: dávkování ribavirinu bylo 800 mg pro pacienty < 60 kg, 1 000 mg pro pacienty 60-75 kg a 1 200 mg pro pacienty > 75 kg.

¹Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

²Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Histologická odpověď

Před nasazením léčby a po jejím ukončení byly v klinickém hodnocení 1 prováděny biopsie jater, její výsledky byly dostupné u 210 ze 412 subjektů (51%). Jak Metavir skóre, tak Ishakovův stupeň u subjektů léčených přípravkem PegIntron v kombinaci s ribavirinem poklesly. Tento pokles byl významný mezi respondéry (-0,3 u Metavir skóre a -1,2 u Ishakova stupně) a stabilní mezi non-respondéry (-0,1 u Metavir skóre a -0,2 u Ishakova stupně). Pokud jde o aktivitu, přibližně jedna třetina setrvalých respondérů vykazovala zlepšení a u nikoho nedošlo ke zhoršení. V tomto klinickém hodnocení nebylo zaznamenáno žádné zlepšení známek fibrózy. Došlo k významnému zlepšení steatózy u pacientů infikovaných HCV s genotypem 3.

Opětovná léčba kombinací PegIntron/ribavirin po selhání předchozí léčby

V nesrovnávacím klinickém hodnocení 1 336 pacientů se středně závažnou až závažnou fibrózou, u kterých selhala předchozí léčba kombinací interferon alfa/ribavirin, bylo opětovně léčeno přípravkem PegIntron v dávce 1,5 mikrogramů/kg podávané podkožně jedenkrát týdně v kombinaci s ribavirinem dávkovaným podle tělesné hmotnosti. Selhání předchozí léčby bylo definováno jako relaps nebo jako případ, kdy nebylo dosaženo odpovědi (pozitivita HCV-RNA při ukončení léčby trvající alespoň 12 týdnů).

Pacienti, kteří byli HCV-RNA negativní ve 12. týdnu léčby, pokračovali v terapii po dobu 48 týdnů a byli sledováni po dobu 24 týdnů po ukončení léčby. Odpověď na léčbu byla definována jako nedetekovatelná HCV-RNA 24 týdnů po léčbě (**Tabulka 10**).

Tabulka 10 Míry odpovědi na opětovnou léčbu u případů, kde předchozí terapie selhala				
	interferon alfa-2b/Ribavirin		peginterferon alfa-2b/Ribavirin	
	setrvalá virologická odpověď % (n)	99 % interval spolehlivosti	setrvalá virologická odpověď % (n)	99 % interval spolehlivosti
Celkem	25 (255/1 030)	21, 28	16 (48/299)	11, 22
Předchozí odpověď				
Relaps	45 (95/213)	36, 53	36 (40/112)	24, 47
Genotyp 1/4	34 (52/154)	24, 44	29 (24/83)	16, 42

Genotyp 2/3	73 (41/56)	58, 89	55 (16/29)	-
NR	17 (117/673)	14, 21	4 (7/172)	0, 8
Genotyp 1/4	13 (75/592)	9, 16	4 (6/160)	0, 8
Genotyp 2/3	51 (40/78)	37, 66	10 (1/10)	-
Genotyp				
1	17 (138/825)	13, 20	12 (28/243)	6, 17
2/3	62 (103/166)	52, 72	44 (17/39)	23, 64
4	31 (10/32)	10, 52	20 (3/15)	-
METAVIR Skóre fibrózy				
F2	32 (92/289)	25, 39	23 (15/66)	9, 36
F3	27 (86/323)	20, 33	17 (16/92)	7, 28
F4	19 (77/416)	14, 23	12 (17/141)	5, 19
Vstupní virová nálož				
Vysoká virová nálož ($\geq 600,000$ IU/ml)	21 (128/622)	16, 25	9 (17/192)	4, 14
Nízká virová nálož ($< 600,000$ IU/ml)	31 (127/406)	25, 37	29 (30/105)	17, 40

NR: Non-respondér definovaný pozitivitou sérové/plazmatické HCV-RNA na závěr léčby trvajícím minimálně 12 týdnů. Sérová HCV-RNA se měří v ústřední laboratoři pomocí výzkumné kvantitativní polymerázové řetězové reakce.

Celkem přibližně 37 % pacientů mělo ve 12. týdnu léčby při měření pomocí výzkumného vyšetření (hranice detekce 125 IU/ml) nedetekovatelné hladiny plazmatické HCV-RNA. V této podskupině činila míra setrvalé virologické odpovědi 57 % (282/499). U pacientů se selháním předchozí léčby nepegylovaným či pegylovaným interferonem a negativitou ve 12. týdnu činila míra setrvalé odpovědi 59 %, respektive 47 %. U pacientů, u kterých došlo ve 12. týdnu ke snížení virové nálože > 2 log, ale viry zůstaly detekovatelné, byla míra setrvalé virologické odpovědi celkem asi 6 %.

U pacientů, kteří neodpovídali na předchozí terapii pegylovaným interferonem/ribavirinem, byla nižší pravděpodobnost toho, že budou odpovídat na opětovnou léčbu, než u těch, kteří neodpovídali na nepegylovaný interferon/ribavirin (4 % vs. 17 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

PegIntron je typický polyethylenglykol-modifikovaný („pegylovaný“) derivát interferonu alfa-2b, složený převážně z monopegylovaných druhů. Plazmatický poločas přípravku PegIntron je ve srovnání s nepegylovaným interferonem alfa-2b prodloužen. PegIntron má tendenci k depegylacii na volný interferon alfa-2b. Biologická aktivita pegylovaných izomerů je kvalitativně obdobná, avšak slabší než aktivita volného interferonu alfa-2b.

Maximálních sérových koncentrací po subkutánním podání dosahuje PegIntron za 15 – 44 hodin a udržují se po dobu až 48 – 72 hodin po podání.

Maximální koncentrace (C_{max}) přípravku PegIntron a plocha pod časovou křivkou koncentrací (AUC) rostou v závislosti na velikosti dávky. Průměrná hodnota zdánlivého distribučního objemu činí 0,99 l/kg.

Při opakovaném podání dochází ke kumulaci imunoreaktivních interferonů. Při měření biologickými zkouškami se však zjišťuje pouze velmi mírný vzestup biologické aktivity.

Průměrný (SD) poločas eliminace přípravku PegIntron činí přibližně 40 hodin (13,3 hodin), se zdánlivou clearancí 22,0 ml/hod.kg. Mechanismy podílející se na clearanci interferonů u člověka

nebyly dosud zcela osvětleny. Nicméně lze předpokládat, že renální eliminace se na zdánlivé clearanci přípravku PegIntron podílí jen v menší míře (přibližně 30 %).

Funkce ledvin: Renální clearance se na celkové clearanci přípravku PegIntron podílí z 30 %. Ve studii s podáváním jednotlivé dávky (1,0 mikrogram/kg) pacientům se sníženou funkcí ledvin bylo pozorováno zvýšení C_{max} a AUC a prodloužení eliminačního poločasu v závislosti na stupni zhoršení renální funkce.

Ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin je clearance přípravku PegIntron po několika dávkách (1,0 mikrogramu/kg subkutánně, podávaných každý týden po dobu čtyř týdnů) snížena u pacientů se středně závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu 30-49 ml/minutu) průměrně o 17 % a u pacientů se závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu 15-29 ml/minutu) průměrně o 44 %. Na základě údajů po podání jedné dávky byla clearance podobná u pacientů se závažným poškozením ledvin, kteří nebyli na hemodialýze, jako u pacientů podstupujících hemodialýzu. Dávka přípravku PegIntron v monoterapii by měla být snížena u pacientů se středně závažným nebo závažným poškozením ledvin (viz body 4.2 a 4.4). Pacienti s clearancí kreatininu < 50 ml/minutu nesmějí být léčeni přípravkem PegIntron v kombinaci s ribavirinem (viz bod 4.3).

Vzhledem k významné intersubjektivní variabilitě farmakokinetiky interferonu se doporučuje pacienty se závažným poškozením ledvin během léčby přípravkem PegIntron pečlivě sledovat (viz bod 4.2).

Funkce jater: Farmakokinetika přípravku PegIntron u pacientů se závažným poškozením funkce jater dosud nebyla hodnocena.

Pacienti ve vyšším věku (≥ 65 let): Farmakokinetika přípravku PegIntron po jednotlivé subkutánní dávce 1,0 mikrogram/kg nebyla ovlivněna věkem. Z těchto dat vyplývá, že u pacientů ve vyšším věku není nutná žádná úprava dávkování přípravku PegIntron.

Pacienti ve věku do 18 let: U osob mladších než 18 let nebyly prováděny žádné specifické farmakokinetické studie. PegIntron je indikován k léčbě chronické hepatitidy C pouze u osob starších než 18 let.

Neutralizační faktory interferonu: Stanovení neutralizačního faktoru interferonu bylo provedeno na vzorcích séra pacientů, kteří užívali PegIntron v rámci klinické studie. Neutralizační faktory interferonu jsou protilátky, které neutralizují antivirovou aktivitu interferonu. Klinická incidence neutralizačních faktorů u pacientů léčených přípravkem PegIntron v dávce 0,5 mikrogramu/kg je 1,1 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

PegIntron: Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, se nevyskytly ani ve studiích toxicity u opic. Trvání těchto studií bylo omezeno na čtyři týdny, jelikož u většiny opic se vyskytly protilátky proti interferonu.

Reprodukční studie s přípravkem PegIntron nebyly provedeny. U primátů navozuje interferon alfa-2b potraty. Je pravděpodobné, že stejné účinky má i PegIntron. Účinky na fertilitu nebyly studovány. Není známo, zda se složky tohoto léčivého přípravku vylučují do mléka experimentálních zvířat nebo člověka (viz bod 4.6 pro relevantní údaje o těhotenství a kojení u člověka). U přípravku PegIntron nebyl prokázán žádný genotoxický potenciál.

Relativní netoxičita monomethoxypolyethylenglykolu (mPEG), který se uvolňuje z přípravku PegIntron při jeho metabolismu *in vivo*, byla prokázána v preklinických studiích akutní a subchronické toxicity u hlodavců a opic, ve standardních studiích embryonálního a fetálního vývoje a v *in vitro* testech mutagenních účinků.

PegIntron plus ribavirin: Pokud je PegIntron užit v kombinaci s ribavirinem, nevyvolává žádné jiné účinky, než jaké byly již dříve pozorovány při jeho užití v monoterapii. Hlavní změnou související

s léčbou byla reverzibilní mírná až středně závažná anemie, jejíž závažnost byla větší, než je při anemii vyvolané kteroukoli z léčivých látek samostatně.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem:

Hydrogenfosforečnan sodný,
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,
Sacharosa,
Polysorbát 80.

Rozpouštědlo pro parenterální podání:

Voda na injekci.

Injikovatelný objem z předplněného pera = 0,5 ml.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek by měl být rekonstituován pouze s dodaným rozpouštědlem (viz bod 6.6). Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po rozpuštění:

- Chemická a fyzikální stabilita umožňující použití byla při 2°C – 8°C prokázána po dobu 24 hodin.
- Z mikrobiologického hlediska je vhodné použít lék okamžitě. Pokud to z jakýchkoli důvodů není možné, je doba a podmínky uchovávání přípravku ve stavu vhodném k použití na zodpovědnosti uživatele; neměla by být delší než 24 hodin při 2°C – 8°C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a velikost balení

Prášek a rozpouštědlo jsou oba obsaženy v dvoukomorové zásobní vložce ze skla Typu I flint, rozdělené bromobutylovou, pryžovou přísavkou. Zásobní vložka je na jedné straně uzavřená polypropylénovým víčkem obsahujícím bromobutylovou pryžovou obrubu a na druhé straně bromobutylovou pryžovou přísavkou.

PegIntron 100 mikrogramů je dodáván jako:

- 1 pero obsahující prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem, 1 injekční jehla a 2 čisticí tampony;
- 4 pera obsahující prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem, 4 injekční jehly a 8 čisticích tamponů;
- 6 per obsahujících prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem, 6 injekčních jehel a 12 čisticích tamponů;
- 12 per obsahujících prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem, 12 injekčních jehel a 24 čisticích tamponů.

PegIntron 120 mikrogramů je dodáván jako:

- 1 pero obsahující prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem, 1 injekční jehla a 2 čisticí tampony;
- 4 pera obsahující prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem, 4 injekční jehly a 8 čisticích tamponů;
- 6 per obsahujících prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem, 6 injekčních jehel a 12 čisticích tamponů;
- 12 per obsahujících prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem, 12 injekčních jehel a 24 čisticích tamponů.

PegIntron 150 mikrogramů je dodáván jako:

- 1 pero obsahující prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem, 1 injekční jehla a 2 čisticí tampony;
- 4 pera obsahující prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem, 4 injekční jehly a 8 čisticích tamponů;
- 6 per obsahujících prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem, 6 injekčních jehel a 12 čisticích tamponů;
- 12 per obsahujících prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem, 12 injekčních jehel a 24 čisticích tamponů.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

PegIntron předplněné pero obsahuje prášek peginterferonu alfa-2b a rozpouštědlo na přípravu roztoku v koncentraci 100, 120 nebo 150 mikrogramů pro jednorázovou dávku. Každé pero musí být rekonstituováno s rozpouštědlem přítomným v dvoukomorové zásobní vložce (voda na injekce) pro podání roztoku v objemu do 0,5 ml. Ke ztrátě malého množství dojde během přípravy injekčního roztoku přípravku PegIntron, když se dávka odměřuje a injikuje. Proto každé pero obsahuje nadsazené množství rozpouštědla a prášku PegIntron, aby bylo zajištěno dodání označené dávky v 0,5 ml injekčního roztoku přípravku PegIntron. Koncentrace rekonstituovaného roztoku je 100, 120 nebo 150 mikrogramů v 0,5 ml.

PegIntron je injikován subkutánně po rekonstituci prášku podle návodu, po připojení injekční jehly a nastavení předepsané dávky. Kompletní a ilustrovaný návod je přiložen k příbalové informaci.

Před podáním vyjměte PegIntron předplněné pero z chladničky, aby rozpouštědlo získalo pokojovou teplotu (do 25°C).

Podobně jako u všech ostatních přípravků pro parenterální aplikaci, injekční roztok před podáním vizuálně zkontrolujte. Rekonstituovaný roztok by měl být čirý a bezbarvý. Nepoužívejte, pokud je rekonstituovaný roztok zbarvený nebo jsou přítomné cizí částice. Po podání dávky předplněné pero a všechny nepoužitý roztok v něm obsažený zlikvidujte.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

PegIntron 100 mikrogramů:

EU/1/00/131/039
EU/1/00/131/040
EU/1/00/131/041
EU/1/00/131/042

PegIntron 120 mikrogramů:

EU/1/00/131/043
EU/1/00/131/044
EU/1/00/131/045
EU/1/00/131/046

PegIntron 150 mikrogramů:

EU/1/00/131/047
EU/1/00/131/048
EU/1/00/131/049
EU/1/00/131/050

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. února 2002

Datum posledního prodloužení: 25. května 2005

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. října 2007

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.