

# SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Léčivou látkou je kovalentní konjugát rekombinantního interferonu alfa-2b\* s monometoxy-polyetylenglykolem. Účinnost tohoto přípravku nelze srovnávat s jinými pegylovanými nebo nepegylovanými proteiny stejné terapeutické třídy (viz bod 5.1).

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

*Pomocné látky:*

PegIntron obsahuje 40 mg sacharosy na 0,5 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem.

Bílý prášek.

Čiré a bezbarvé rozpouštědlo.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

*Dospělí pacienti:*

PegIntron je určen k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří jsou pozitivní na RNA viru hepatitidy C (HCV-RNA), včetně pacientů s kompenzovanou cirhózou a/nebo koinfikovaných 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.

*Pediatričtí pacienti ve věku 3 let a starší:*

PegIntron je indikován v kombinaci s ribavirinem k léčbě chronické hepatitidy C u dětí ve věku 3 let a starších a mladistvých, bez předchozí léčby, bez jaterní dekompenzace, a kteří jsou pozitivní na HCV-RNA.

Při rozhodování neodkládat léčbu až do dospělosti je důležité brát v úvahu, že kombinovaná léčba způsobovala inhibici růstu. Reverzibilita inhibice růstu je nejistá. Rozhodnutí pro zahájení léčby by se mělo učinit individuálně, případ od případu (viz bod 4.4).

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

#### 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 u dospělých závisí na tom, zda se používá v kombinaci s ribavirinem nebo jako monoterapie.

#### Kombinovaná léčba přípravku PegIntron a ribavirinu

- Dospělí pacienti:

V kombinaci s tobolkami 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).

<b>Tabulka 1 Dávkování při kombinované terapii</b>				
<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>	<b>PegIntron</b>		<b>Ribavirin tobolky</b>	
	<b>Síla injekční lahvičky/pera (µg/0,5 ml)</b>	<b>Podávejte jednou týdně (ml)</b>	<b>Celková denní dávka (mg)</b>	<b>Počet tobolek (200 mg)</b>
< 40	50	0,5	800	4 <sup>a</sup>
40-50	80	0,4	800	4 <sup>a</sup>
51-64	80	0,5	800	4 <sup>a</sup>
65-75	100	0,5	1 000	5 <sup>b</sup>
76-80	120	0,5	1 000	5 <sup>b</sup>
81-85	120	0,5	1 200	6 <sup>c</sup>
86-105	150	0,5	1 200	6 <sup>c</sup>
> 105	150	0,5	1 400	7 <sup>d</sup>

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 nedetekovatelné HCV-RNA nebo není prokázána adekvátní virologická odpověď ve 4. nebo 12. týdnu, s největší pravděpodobností nepatří k těm, u nichž lze dosáhnout setrvalé virologické odpovědi a mělo by u nich být přehodnoceno přerušení léčby (viz také bod 5.1).

- Genotyp 1:

- U pacientů s nedetekovatelnou hladinou HCV-RNA ve 12. týdnu by měla léčba pokračovat po dobu dalších devíti měsíců (t.j. celkem 48 týdnů).

- Pacienti s detekovatelnou hladinou HCV-RNA, ale s jejím poklesem  $\geq 2$  log oproti výchozí hodnotě ve 12. týdnu léčby by měli být opakovaně vyšetřeni ve 24. týdnu léčby a v případě

nedetekovatelné hladiny HCV-RNA by měli pokračovat v celé léčebné kúře (tj. celkem 48 týdnů). Pokud je však hladina HCV-RNA ve 24. týdnu stále detekovatelná, mělo by se zvážit přerušeni léčby.

- 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 trvající celkově 24 týdnů může být spojena s vyšším rizikem relapsu, než léčba trvající 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.

#### Trvání léčby – Koinfekce HCV/HIV

Doporučená délka léčby 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 (tj. HCV-RNA pod dolní hranici detekce), není pravděpodobné, že bude po 48 týdnech léčby dosaženo setrvalé virologické odpovědi (dále viz bod 5.1).

Doba trvání opětovné léčby delší než 48 týdnů u pacientů s genotypem 1 neodpovídajících na léčbu nebyla v kombinované terapii s pegylovaným interferonem alfa-2b a ribavirinem studována.

- Pediatričtí pacienti ve věku 3 let a starší:

Dávkování pro děti a mladistvé pacienty se u přípravku PegIntron odvozuje z povrchu těla a u ribavirinu z tělesné hmotnosti. Doporučená dávka přípravku PegIntron je 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{týden}$  subkutánně, v kombinaci s ribavirinem 15 mg/kg/den perorálně ve dvou rozdělených dávkách podávaných s jídlem (ráno a večer).

#### Trvání léčby

- Genotyp 1: .  
Doporučená délka trvání léčby je jeden rok. Podle extrapolace z klinických údajů o kombinované léčbě standardním interferonem u pediatrických pacientů (negativní prediktivní hodnota 96 % pro interferon alfa-2b/ribavirin), pacienti, u nichž se nedosáhne virologické odpovědi po 12 týdnech léčby, se jen velmi nepravděpodobně stanou trvale odpovídajícími na léčbu. Proto se doporučuje, aby u dětí a mladistvých užívajících kombinaci PegIntron/ribavirin byla léčba přerušena, pokud ve 12. týdnu jejich léčby HCV-RNA poklesne ve srovnání s obdobím před léčbou o < 2  $\log_{10}$  nebo pokud budou mít ve 24. týdnu léčby detekovatelnou HCV-RNA.
- Genotyp 2 nebo 3:  
Doporučená délka trvání léčby je 24 týdnů.
- Genotyp 4:  
V klinickém hodnocení bylo kombinací PegIntron/ribavirin léčeno pouze 5 dětí a mladistvých s genotypem 4. Doporučená délka trvání léčby je 1 rok. Doporučuje se, aby u dětí a mladistvých užívajících kombinaci PegIntron/ribavirin byla léčba přerušena, pokud ve 12. týdnu jejich léčby

HCV-RNA poklesne ve srovnání s obdobím před léčbou o  $< 2 \log_{10}$  nebo pokud budou mít ve 24. týdnu léčby detekovatelnou HCV-RNA.

#### Monoterapie přípravkem PegIntron - Dospělí

Pro monoterapii přípravkem PegIntron platí dávkovací schéma 0,5 nebo 1,0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{týden}$ .

Nejnižší dostupná síla přípravku v lahvičce nebo peru je 50  $\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$ ; vzhledem k tomu u pacientů, jimž je předepsáno 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{týden}$ , musejí být dávky objemově upraveny, jak ukazuje **Tabulka 2**.

Pro dávku 1,0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  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.

<b>Tabulka 2 Dávkování při monoterapii</b>				
	<b>0,5 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math></b>		<b>1,0 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math></b>	
<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>	<b>Síla injekční lahvičky/pera (<math>\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}</math>)</b>	<b>Podávejte jednou týdně (ml)</b>	<b>Síla injekční lahvičky/pera (<math>\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}</math>)</b>	<b>Podávejte jednou týdně (ml)</b>
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

\* Nutno použít lahvičku. Minimální možná dávka při podání perem je 0,3 ml.  
 \*\* Pro pacienty  $> 120 \text{ kg}$ , dávka přípravku PegIntron by měla být vypočtena na základě individuální hmotnosti pacienta.

#### 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 redukci dávek při kombinované terapii

<b>Tabulka 2a Pokyny pro redukcí dávek při kombinované terapii (s ribavirinem) na základě laboratorních parametrů</b>			
<b>Laboratorní hodnoty</b>	<b>Snižte pouze denní dávku ribavirinu (viz poznámka 1), pokud:</b>	<b>Snižte pouze dávku přípravku PegIntron (viz poznámka 2), pokud:</b>	<b>Přerušete kombinovanou terapii, pokud:</b>
Hemoglobin	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Dospělí: Hemoglobin u pacientů se stabilním srdečním onemocněním v anamnéze Děti a mladiství: neuplatňuje se	≥ 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 <sup>9</sup> /l	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l
Neutrofilů	-	< 0,75 x 10 <sup>9</sup> /l	< 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l
Trombocyty	-	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l (dospělí) < 70 x 10 <sup>9</sup> /l (děti a mladiství)	< 25 x 10 <sup>9</sup> /l (dospělí) < 50 x 10 <sup>9</sup> /l (děti a mladiství)
Bilirubin – přímý	-	-	2,5 x ULN*
Bilirubin – nepřímý	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (po > 4 týdny)
Sérový kreatinin	-	-	> 2,0 mg/dl
Clearance kreatininu	-	-	Vysaďte ribavirin, pokud je CrCl < 50 ml/min
Alaninaminotransferáza (ALT) nebo aspartátaminotransferáza (AST)	-	-	2 x vyšší než výchozí hodnoty a > 10 x ULN* 2 x vyšší než výchozí hodnoty a > 10 x ULN*

\* Horní limit normálního rozmezí

Poznámka 1: U dospělých pacientů je první snížení dávky ribavirinu o 200 mg/den (s výjimkou pacientů užívajících 1 400 mg, u kterých by se měla dávka snižovat o 400 mg/den). Pokud je třeba, druhé snížení dávky ribavirinu je o dalších 200 mg/den. Pacienti, jejichž dávka ribavirinu je snížena na 600 mg denně, budou užívat jednu tobolku 200 mg ráno a dvě tobolky 200 mg večer.

U dětí a mladistvých pacientů je první snížení dávky ribavirinu na 12 mg/kg/den, a druhé snížení dávky ribavirinu na 8 mg/kg/den.

Poznámka 2: U dospělých pacientů je první snížení dávky přípravku PegIntron na 1 µg/kg/týden.

Pokud je třeba, druhé snížení dávky přípravku PegIntron je na 0,5 µg/kg/týden.

U pacientů s přípravkem PegIntron v monoterapii: pro snížení dávky postupujte podle pokynů pro redukcí dávkování v monoterapii.

U dětí a mladistvých pacientů je první snížení dávky přípravku PegIntron na 40 µg/m<sup>2</sup>/týden a druhé snížení dávky přípravku PegIntron na 20 µg/m<sup>2</sup>/týden.

Redukce dávky přípravku PegIntron u dospělých lze dosáhnout buď snížením předepsaného objemu na polovinu, nebo užitím dávky o nižší síle, jak ukazuje **Tabulka 2b**. Redukce dávky přípravku PegIntron se u dětí a mladistvých dosahuje dvoustupňovou úpravou doporučené dávky z původní počáteční dávky 60 µg/m<sup>2</sup>/týden na 40 µg/m<sup>2</sup>/týden a pak na 20 µg/m<sup>2</sup>/týden, pokud je třeba.

Tabulka 2b Dvoufázová redukce dávek přípravku PegIntron při kombinované terapii u dospělých							
První redukce dávky přípravku PegIntron na 1 µg/kg				Druhá redukce dávky přípravku PegIntron na 0,5 µg/kg			
Tělesná hmotnost (kg)	Síla přípravku PegIntron k použití	Množství přípravku PegIntron (µg) k podání	Objem (ml) přípravku PegIntron k podání	Tělesná hmotnost (kg)	Síla přípravku PegIntron k použití	Množství přípravku PegIntron (µg) k podání	Objem (ml) přípravku PegIntron k podání
< 40	50 µg v 0,5 ml	35	0,35	< 40	50 µg v 0,5 ml*	20	0,2
40 – 50		45	0,45	40 – 50		25	0,25
51 – 64	80 µg v 0,5 ml	56	0,35	51 – 64	50 µg v 0,5 ml	30	0,3
65 – 75		72	0,45	65 – 75		35	0,35
76 – 85		80	0,5	76 – 85		45	0,45
86 - 105	120 µg v 0,5 ml	96	0,4	86 – 105	50 µg v 0,5 ml	50	0,5
> 105		108	0,45	> 105		80 µg v 0,5 ml	64

\* Musí se použít injekční lahvička. Minimální objem pro pero je 0,3 ml.

#### Pokyny pro redukcí dávkování přípravku PegIntron v monoterapii u dospělých

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

Tabulka 3a Pokyny pro redukcí dávkování přípravku PegIntron v monoterapii u dospělých na základě laboratorních parametrů		
Laboratorní hodnoty	Snižte dávku přípravku PegIntron <u>na polovinu</u> , pokud:	Přerušete léčbu přípravkem PegIntron, pokud:
Neutrofilly	< 0,75 x 10 <sup>9</sup> /l	< 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l
Trombocyty	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	< 25 x 10 <sup>9</sup> /l

Redukci dávky u dospělých 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 dospělých 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**.

<b>Tabulka 3b Redukovaná dávka přípravku PegIntron při schématu 1,0 µg/kg v monoterapii u dospělých</b>				
<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>	<b>Cílová redukovaná dávka (µg)</b>	<b>Síla injekční lahvičky/pera (µg/0,5ml)</b>	<b>Podávejte jednou týdně (ml)</b>	<b>Podané množství (µg)</b>
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 anemie.

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).

Použití u pediatrických pacientů:

PegIntron lze užívat v kombinaci s ribavirinem u pediatrických pacientů ve věku 3 let a starších.

### 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).
- HCV-HIV pacienti s cirhózou a při Child-Pughově skóre  $\geq 6$ .

Pediatrickí pacienti:

- Existující závažné psychiatrické onemocnění nebo závažné psychiatrické onemocnění v anamnéze, zejména těžké deprese, sebevražedné myšlenky nebo pokusy o sebevraždu.

*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, jako jsou vražedné myšlenky), bipolárních poruch, mánie, 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 dětí a mladistvých s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze je užívání přípravku PegIntron kontraindikováno (viz bod 4.3). U dětí a mladistvých léčených interferonem alfa-2b v kombinaci s ribavirinem byly v průběhu léčby a během 6-měsíčního následného sledování po léčbě oproti dospělým pacientům častěji hlášeny sebevražedné myšlenky nebo pokusy (2,4 % oproti 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů, u dětí a dospívajících docházelo k jiným psychiatrickým nežádoucím příhodám (např. deprese, emoční labilitě a spavosti).

##### **Růst a vývoj (dětí a mladistvých):**

V průběhu léčby, která trvala až 48 týdnů, byl u pacientů ve věku 3 až 17 let častý pokles tělesné hmotnosti a inhibice růstu (viz body 4.8 a 5.1). Dostupné údaje z delšího časového období získané u dětí léčených kombinovanou léčbou standardním interferonem/ribavirinem také svědčí pro významné zpouzdování růstu (snížení o  $> 15$  percentilů ve výškovém percentilu v porovnání s počátečním stavem) u 21 % dětí, i když od jejich léčby uplynulo již více než 5 let.

*Individuální hodnocení poměru přínosu/rizika u dětí:*

Očekávaný prospěch z léčby by se měl pečlivě zvážit oproti zjištěním týkajícím se bezpečnosti u dětí a mladistvých, která vyplývají z klinických hodnocení (viz body 4.8 a 5.1).

- Je důležité vzít v úvahu, že kombinovaná léčba navodila inhibici růstu, jejíž reverzibilita je nejistá.
- Toto riziko by se mělo zvážit oproti charakteristikám onemocnění u dítěte, například známek progresivní nemoci (zejména fibróze), komorbiditám, které mohou negativně ovlivnit progresi nemoci (např. HIV koinfekci), i proti prognostickým faktorům odpovědi (genotypu HCV a virové náloži).



Pokud je to jen možné, dítě by mělo být léčeno po pubertálním růstovém spurtu, aby se snížilo riziko inhibice růstu. Neexistují žádné údaje o dlouhodobém ovlivnění pohlavního dospívání.

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 ve vybraných klinických studiích 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 dospělé 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. Nejsou k dispozici žádné údaje u dětí a mladistvých se srdečním onemocněním v anamnéze.

**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.

**Pyrexie:** Pyrexie může být součástí tzv. chřipkového (flu-like) syndromu, jehož výskyt je při léčbě interferony relativně častý; je třeba vyloučit ostatní možné příčiny přetrvávající pyrexie.

**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 pyrexie, 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 přerušením 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 bod 4.8).

Mezi pacienty s chronickou hepatitidou C léčenými interferonem byly hlášeny případy Vogtova-Koyanagiho-Haradova (VKH) syndromu. Jedná se o granulomatózní zánětlivé onemocnění postihující oči, sluchový aparát, mozkomíšni pleny a kůži. Při podezření na VKH syndrom by se měla antivirová léčba vysadit a zvážit terapie kortikosteroidy (viz bod 4.8).

Poruchy zraku: Vzácně byly uváděny po terapii interferony alfa poruchy zraku (viz bod 4.8), včetně krvácení do sítnice, retinálních exsudátů a okluze 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 ostrosti 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. diabetes 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 dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C léčených interferony alfa se zřídka objeví abnormality funkce štítné žlázy, ať už jde o hypotyreózu či hypertyreózu. Přibližně u 21 % dětí léčených kombinovanou léčbou PegIntron/ribavirin došlo ke zvýšení thyreotropního hormonu (TSH). U dalších přibližně 2 % nastal přechodný pokles pod dolní limit normálu. Před začátkem léčby přípravkem PegIntron musí být zhodnoceny hladiny TSH a jakékoli v této době zjištěné abnormality štítné žlázy musí být léčeny konvenční léčbou. Pokud se u pacienta v průběhu léčby vyskytnou symptomy, odpovídající možné dysfunkci štítné žlázy, vyšetřete hladiny TSH. V přítomnosti této dysfunkce lze v podávání přípravku PegIntron pokračovat jen tehdy, lze-li pomocí léku udržet hodnoty TSH v rámci normálního rozmezí. Pro zjištění dysfunkce štítné žlázy by děti a mladiství pacienti měli být monitorováni každé 3 měsíce (např. TSH).

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

#### Koinfekce HCV/HIV

##### *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).

##### *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 koncentraci 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).

U pacientů léčených zidovudinem a kombinovanou terapií přípravku PegIntron s ribavirinem a zidovudinem je zvýšeno riziko rozvoje anemie, současně užívání této kombinace se zidovudinem se proto nedoporučuje (viz bod 4.5).

##### *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/ $\mu$ 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. V průběhu léčby by se měla periodicky měřit HCV-RNA (viz bod 4.2).

#### **Důležité informace o některých složkách přípravku PegIntron:**

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

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

#### **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 µg/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).

U ribavirinu byla hlášena exacerbace anémie, pokud se jako součást léčebného schématu HIV podával zidovudin, přesný mechanismus tohoto jevu však zatím není vysvětlen. Současné užívání ribavirinu se zidovudinem se nedoporučuje kvůli zvýšenému riziku anémie (viz bod 4.4). Je třeba zvážit nahrazení zidovudinu v kombinačním schématu již zavedené antiretrovirové terapie (ART). Je to obzvláště důležité u pacientů s anamnézou anémie navozené zidovudinem.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

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

#### *Kombinovaná léčba s ribavirinem:*

U pacientek nebo u partnerek mužských pacientů, kteří užívají PegIntron v kombinaci s ribavirinem, je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění. Ženy ve fertilním 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).

### Těhotenství

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 známé. PegIntron by se měl používat v těhotenství pouze tehdy, jestliže potenciální prospěch ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

#### *Kombinovaná léčba s ribavirinem:*

Ribavirin podávaný v průběhu těhotenství působí závažné vrozené vady, proto je u těhotných žen léčba ribavirinem kontraindikována.

### Kojení

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

## 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

### Dospělí

Nejčastějšími nežádoucími účinky ve vztahu k léčbě hlášenými v průběhu klinických hodnocení přípravku PegIntron v kombinaci s ribavirinem u dospělých, pozorovanými u více než poloviny hodnocených subjektů, byly únava, bolest hlavy a reakce v místě vpichu. Další nežádoucí účinky hlášené u více než 25 % subjektů zahrnovaly nevolnost, zimnici, nespavost, anemii, pyrexii, bolest svalů, slabost, bolest, vypadávání vlasů, anorexii, pokles tělesné hmotnosti, depresi, vyrážku a podrážděnost. 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 klinických hodnoceních nebo během sledování po uvedení na trh byly u pacientů léčených peginterferonem alfa-2b, včetně monoterapie přípravkem PegIntron nebo kombinace PegIntron/ribavirin 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 není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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 peginterferonem alfa-2b, včetně monoterapie přípravkem PegIntron nebo kombinace PegIntron + ribavirin**

<b>Infekce a infestace</b>	
Velmi časté:	Virové infekce*, faryngitida*
Časté:	Bakteriální infekce (včetně sepse), mykotická infekce, chřipka, infekce horních cest dýchacích, bronchitida, herpes simplex, sinusitida, zánět středouší, rinitida
Méně časté:	Infekce v místě vpichu injekce, infekce dolních cest dýchacích
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Velmi časté:	Anemie, neutropenie
Časté:	Hemolytická anemie, leukopenie, trombocytopenie, lymfadenopatie
Velmi vzácné:	Aplastická anemie
Není známo:	Čistá aplazie červené řady
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Méně časté:	Přecitlivělost na léky
Vzácné:	Sarkoidóza
Není známo:	Akutní reakce přecitlivělosti včetně angioedému, anafylaxe a anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura, systémový lupus erythematos
<b>Endokrinní poruchy</b>	
Časté:	Hypotyreóza, hypertyreóza
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Velmi časté:	Anorexie
Časté:	Hypokalcémie, hyperurikémie, dehydratace, zvýšená chuť k jídlu
Méně časté:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridémie
Vzácné:	Diabetická ketoacidóza
<b>Psychiatrické poruchy</b>	

Velmi časté:	Deprese, úzkost*, emoční labilita*, narušené soustředění, nespavost
Časté:	Agresivita, agitace, hněv, změna nálady, abnormální chování, nervozita, porucha spánku, snížené libido, apatie, abnormální sny, pláč
Méně časté:	Sebevražda, pokus o sebevraždu, sebevražedné myšlenky, psychóza, halucinace, panická ataka
Vzácné:	Bipolární poruchy
Není známo:	Vražedné myšlenky, mánie
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté:	Bolest hlavy, závrať
Časté:	Amnézie, porucha paměti, synkopa, migréna, ataxie, zmatenost, neuralgie, parestézie, hypestezie, hyperestezie, hypertonie, spavost, porucha pozornosti, třes, dysgeuzie
Méně časté:	Neuropatie, periferní neuropatie
Vzácné:	Konvulze
Velmi vzácné:	Cerebrovaskulární krvácení, cerebrovaskulární ischemie, encefalopatie
Není známo:	Obrna lícního nervu, mononeuropatie
<b>Poruchy oka</b>	
Časté:	Poruchy zraku, rozmazané vidění, fotofobie, konjunktivitida, podráždění oka, porucha slz, bolest oka, suché oko
Méně časté:	Retinální exsudáty
Vzácné:	Zhoršení zrakové ostrosti nebo výpadek v zorném poli, krvácení do sítnice, retinopatie, okluze retinální tepny, okluze retinální žíly, neuritida optiku, edém papily, makulární edém
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Časté:	Narušení/ztráta sluchu, tinitus, vertigo
Méně časté:	Bolest ucha
<b>Srdeční poruchy</b>	
Časté:	Palpitace, tachykardie
Méně časté:	Infarkt myokardu
Vzácné:	Městnavé srdeční selhání, kardiomyopatie, arytmie, perikarditida
Velmi vzácné:	Srdeční ischemie
Není známo:	Perikardiální výpotek
<b>Cévní poruchy</b>	
Časté:	Hypotenze, hypertenze, zrudnutí
Vzácné:	Vaskulitida
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Velmi časté:	Dušnost*, kašel*
Časté:	Dysfonie, epistaxe, respirační porucha, kongesce dýchacích cest, kongesce vedlejších nosních dutin, nosní kongesce, rýma, zvýšená sekrece v horních cestách dýchacích, faryngolaryngeální bolest
Velmi vzácné:	Intersticiální plicní choroba
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté:	Zvracení*, nevolnost, bolest břicha, průjem, sucho v ústech*
Časté:	Dyspepsie, gastroezofageální refluxní choroba, stomatitida, ulcerace v ústech, glosodynie, krvácení z dásní, zácpa, plynatost, hemoroidy, cheilitida, abdominální distenze, gingivitida, glositida, porucha zubů
Méně časté:	Pankreatitida, bolest v ústech
Vzácné:	Ischemická kolitida
Velmi vzácné:	Ulcerózní kolitida
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	

Časté:	Hyperbilirubinemie, hepatomegalie
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Velmi časté:	Alopecie, svědění*, suchá kůže*, vyrážka*
Časté:	Psoriáza, reakce fotosenzitivity, makulopapulární exantém, dermatitida, erytematózní exantém, ekzém, noční pocení, hyperhidróza, akné, furunkl, erytém, urtikárie, abnormální struktura vlasů, porucha nehtů
Vzácné:	Kožní sarkoidóza
Velmi vzácné:	Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	
Velmi časté:	Myalgie, arthralgie, muskuloskeletální bolest
Časté:	Artritida, bolest zad, svalové spazmy, bolest v končetině
Méně časté:	Bolest kostí, svalová slabost
Vzácné:	Rhabdomyolýza, myositida, revmatoidní artritida
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Časté:	Časté močení, polyurie, abnormalita moči
Vzácné:	Selhání ledvin, renální insuficience
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Časté:	Amenorea, bolest prsu, menoragie, menstruační porucha, ovariální porucha, vaginální porucha, sexuální dysfunkce, prostatitida, erektilní dysfunkce
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté:	Reakce v místě vpichu injekce*, zánět v místě vpichu injekce, únava, slabost, podráždění, zimnice, pyrexie, onemocnění podobné chřipce, bolest
Časté:	Bolest na hrudi, hrudní dyskomfort, bolest v místě vpichu injekce, malátnost, otok tváře, periferní otok, abnormální pocit, žízeň
Vzácné:	Nekróza v místě vpichu injekce
<b>Vyšetření</b>	
Velmi časté:	Úbytek tělesné hmotnosti

\*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, okluze retinální arterie nebo žíly, retinální exsudáty, zmenšení ostroty 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 a Vogtova-Koyanagiho-Haradova syndromu (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-positivních 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/mm<sup>3</sup> a u 4 % (8/194) pokles krevních destiček pod 50 000/mm<sup>3</sup>. 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 zaznamatelný 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.

#### Pediatričtí pacienti

V klinickém hodnocení se 107 dětmi a mladistvými pacienty (ve věku 3 až 17 let) léčenými kombinací přípravku PegIntron a ribavirinem byla potřebná úprava dávky u 25 % pacientů, nejčastěji kvůli anemii, neutropenii a poklesu tělesné hmotnosti. Profil nežádoucích účinků u dětí a mladistvých byl zpravidla podobný jako u dospělých, jsou však specifické pediatrické obavy týkající se inhibice růstu. V průběhu kombinované léčby přípravkem PegIntron a ribavirinem trávající až 48 týdnů bývá pozorována inhibice růstu, jejíž reverzibilita není jistá (viz bod 4.4). Ke snížení tělesné hmotnosti a inhibici růstu docházelo v průběhu léčby velmi často (na konci léčby bylo průměrné snížení od vstupních hodnot hmotnostního a výškového percentilu o 15 percentilů, respektive o 8 percentilů) a byla inhibována rychlost růstu (< 3. percentil u 70 % pacientů).

Na konci 24. týdne následného sledování po léčbě bylo průměrné snížení od vstupních hodnot hmotnostního a výškového percentilu o 3 percentily, respektive 7 percentilů, a u 20 % dětí pokračovala inhibice růstu (rychlost růstu < 3. percentil). Podle předběžných údajů z části tohoto



klinického hodnocení s dlouhodobým následným sledováním došlo u 22 % dětí (16/74) ke snížení výškového percentilu o > 15 percentilů, z toho u 3 dětí (4 %) došlo ke snížení o > 30 percentilů navzdory tomu, že už uplynul více než 1 rok od vysazení léčby. Snížení průměrného výškového percentilu během 1 roku dlouhodobého následného sledování bylo nejzřetelnější u dětí v prepubertálním věku (viz bod 4.4).

V tomto klinickém hodnocení byly u všech subjektů nejvíce převládajícími nežádoucími účinky pyrexie (80 %), bolest hlavy (62 %), neutropenie (33 %), únava (30 %), anorexie (29 %) a zarudnutí v místě vpichu injekce (29 %). Pouze u jednoho subjektu byla léčba přerušena v důsledku nežádoucího účinku (trombocytopenie). Většina nežádoucích účinků hlášených v klinickém hodnocení byla mírného nebo středního stupně závažnosti. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 7 % (8/107) všech subjektů a zahrnovaly bolest v místě vpichu injekce (1 %), bolest v končetině (1 %), bolest hlavy (1 %), neutropenii (1 %) a pyrexii (4 %). Významnými nežádoucími účinky vyplývajícími z léčby, ke kterým docházelo v této populaci pacientů, byly nervozita (8 %), agrese (3 %), hněv (2 %), deprese/depresivní nálada (4 %) a hypotyreóza (3 %) a 5 subjektů užívalo léčbu levotyroxinem pro hypotyreózu/zvýšení TSH.

V klinickém hodnocení u dětí a mladistvých pacientů léčeným přípravkem PegIntron v kombinaci s ribavirinem byly hlášeny následující nežádoucí účinky související s léčbou. Tyto účinky jsou seřazeny v **Tabulce 5** 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 není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé třídě četnosti jsou nežádoucí účinky uspořádány podle klesající závažnosti.

<b>Tabulka 5 Nežádoucí účinky hlášené velmi často, často a méně často v klinickém hodnocení u dětí a mladistvých pacientů léčených přípravkem PegIntron v kombinaci s ribavirinem</b>	
<b>Infekce a infestace</b>	
Časté:	Mykotická infekce, chřipka, orální herpes, otitis media, streptokoková faryngitida, nasofaryngitida, sinusitida
Méně časté:	Pneumonie, askaridóza, enterobiáza, herpes zoster, flegmóna, infekce močových cest, gastroenteritida
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Velmi časté:	Anemie, leukopenie, neutropenie
Časté:	Trombocytopenie, lymfadenopatie
<b>Endokrinní poruchy</b>	
Časté:	Hypotyreóza
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Velmi časté:	Anorexie, snížení chuti k jídlu
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Časté:	Deprese, agrese, emoční labilita, hněv, agitace, úzkost, změna nálady, neklid, nervozita, nespavost
Méně časté:	Abnormální chování, depresivní nálada, emoční porucha, strach, noční můra
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté:	Bolest hlavy, závrať
Časté:	Dysgeuzie, synkopa, narušení pozornosti, spavost, špatná kvalita spánku
Méně časté:	Neuralgie, letargie, parestezie, hypestezie, psychomotorická hyperaktivita, třes
<b>Poruchy oka</b>	
Časté:	Bolest oka
Méně časté:	Krvácení do spojivky, svědění oka, keratitida, rozmazané vidění, fotofobie
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Časté:	Vertigo

<b>Srdeční poruchy</b>	
Časté:	Palpitace, tachykardie
<b>Cévní poruchy</b>	
Časté:	Zrudnutí
Méně časté:	Hypotenze, bledost
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Časté:	Kašel, epistaxe, faryngolaryngeální bolest
Méně časté:	Sípání, nosní dyskomfort, rinorea
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté:	Bolest břicha, bolest horní části břicha, zvracení, nevolnost
Časté:	Průjem, aftózní stomatitida, cheilóza, ulcerace v ústech, žaludeční dyskomfort, bolest úst
Méně časté:	Dyspepsie, gingivitida
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Méně časté:	Hepatomegalie
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Velmi časté:	Alopecie, suchá kůže
Časté:	Svědění, vyrážka, erytematózní vyrážka, ekzém, akné, erytém
Méně časté:	Reakce fotosenzitivity, makulopapulózní vyrážka, odlupování kůže, porucha pigmentace, atopická dermatitida, odbarvení kůže
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Velmi časté:	Myalgie, artralgie
Časté:	Muskuloskeletální bolest, bolest v končetině, bolest zad
Méně časté:	Svalová kontraktura, svalové záškuby
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Méně časté:	Proteinurie
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Méně časté:	Ženy: Dysmenorea
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté:	Zarudnutí v místě vpichu injekce, únava, pyrexie, třesavka, onemocnění podobné chřipce, slabost, bolest, nevolnost, podrážděnost
Časté:	Reakce v místě vpichu injekce, svědění v místě vpichu injekce, vyrážka v místě vpichu injekce, bolest v místě vpichu injekce, pocit chladu
Méně časté:	Bolest na hrudi, hrudní dyskomfort, bolest obličeje
<b>Vyšetření</b>	
Velmi časté	Pokles tělesné hmotnosti
Časté:	Zvýšení thyreotropního hormonu v krvi, zvýšený tyreoglobulin
Méně časté:	Pozitivní protilátky proti štítné žláze
<b>Zranění, otravy a komplikace léčebného postupu</b>	
Méně časté:	Pohmoždění

Většina změn laboratorních hodnot v klinickém hodnocení PegIntron/ribavirin byla mírného nebo středního stupně. Pokles hemoglobinu, bílých krvinek, destiček, neutrofilů a zvýšení bilirubinu může vyžadovat snížení dávky nebo trvalé vysazení léčby (viz bod 4.2). U některých pacientů léčených v klinickém hodnocení přípravkem PegIntron v kombinaci s ribavirinem byly pozorovány změny v laboratorních hodnotách, tyto hodnoty se však během několika málo týdnů po ukončení léčby vrátily k výchozímu stavu.

#### 4.9 Předávkování

Byly hlášeny případy aplikace dávky přesahující preskripční dávku až 10,5-krát. Maximální hlášená dávka podaná v jednom dni byla 1 200 µg. Nežádoucí účinky zaznamenané u případů předávkování, které se týkaly přípravku PegIntron, jsou konzistentní se známým profilem bezpečnosti přípravku PegIntron; závažnost těchto příhod však může být vyšší. U standardních metod podpory eliminace

léku, např. dialýzy, se neprokázala efektivita. K přípravku PegIntron není k dispozici žádné specifické antidotum; v případech předávkování se proto doporučuje symptomatická léčba a pečlivé sledování pacienta. Těm, kteří přípravek předepisují, se doporučuje obracet se na toxikologické centrum, pokud je dostupné.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Interferony, ATC kód: L03AB10.

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 – dospělí

##### - 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 6**).

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 6**), a to především u pacientů infikovaných genotypem 1 (**Tabulka 7**). 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 7**), zatímco počet příznivých odpovědí u pacientů léčených dávkami ribavirinu > 13,2 mg/kg byl dokonce ještě vyšší.

<b>Tabulka 6 Setrvalá virologická odezva na léčbu (% pacientů HCV negativních)</b>							
<b>Dávkování</b>	<b>Monoterapie přípravkem PegIntron</b>				<b>PegIntron + ribavirin</b>		
	<b>P 1,5</b>	<b>P 1,0</b>	<b>P 0,5</b>	<b>I</b>	<b>P 1,5/R</b>	<b>P 0,5/R</b>	<b>I/R</b>
<b>Počet pacientů</b>	304	297	315	303	511	514	505
<b>Odezva na konci léčby</b>	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
<b>Setrvalá odezva</b>	<b>23 %*</b>	<b>25 %</b>	<b>18 %</b>	<b>12 %</b>	<b>54 %**</b>	<b>47 %</b>	<b>47 %</b>

P 1,5 PegIntron 1,5 mikrogramu/kg

P 1,0 PegIntron 1,0 mikrogram/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

<b>Tabulka 7 Počet setrvalých odpovědí na léčbu kombinací PegIntron + ribavirin (v závislosti na dávce ribavirinu, genotypu a virovém zatížení)</b>				
<b>Genotyp HCV</b>	<b>Dávka ribavirinu (mg/kg)</b>	<b>P 1,5/R</b>	<b>P 0,5/R</b>	<b>I/R</b>
<b>Všechny genotypy</b>	<b>Všechny</b>	<b>54 %</b>	<b>47 %</b>	<b>47 %</b>
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
<b>Genotyp 1</b>	<b>Všechny</b>	<b>42 %</b>	<b>34 %</b>	<b>33 %</b>
	≤ 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 %
<b>Genotyp 2/3</b>	<b>Všechny</b>	<b>82 %</b>	<b>80 %</b>	<b>79 %</b>
	≤ 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 hmotosti, pouze tři pacienti vážící > 105 kg dostali dávku 1 400 mg) (**Tabulka 8**). Dvacet čtyři % mělo přemostující fibrózu nebo cirhózu (Knodell 3/4).

<b>Tabulka 8 Virologická odpověď na konci léčby, setrvalá virologická odpověď a relaps podle genotypu HCV a virového zatížení*</b>				
	PegIntron 1,5 µg/kg jednou týdně + ribavirin 800-1 400 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; přerušení 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 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).

Velké randomizované klinické hodnocení porovnávalo bezpečnost a účinnost 48-týdenní léčby dvěma režimy s přípravkem PegIntron/ribavirinem [PegIntron 1,5 µg/kg a 1 µg/kg podkožně jednou týdně, oba v kombinaci s ribavirinem 800 až 1 400 mg p.o. denně (ve dvou rozdělených dávkách)] a peginterferonem alfa-2a 180 µg podkožně jednou týdně s ribavirinem 1 000 až 1 200 mg p.o. denně (ve dvou rozdělených dávkách) u 3 070 dosud neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C genotypu 1. Odpověď na léčbu byla měřena pomocí setrvalé virologické odpovědi (Sustained Virologic Response, SVR) definované nedetekovatelnou hladinou HCV-RNA ve 24. týdnu po léčbě (viz **Tabulka 9**).

<b>Tabulka 9 Virologická odpověď ve 12. týdnu léčby, odpověď na konci léčby, frekvence relapsů * a setrvalá virologická odpověď (SVR)</b>			
Terapeutická skupina	% (počet) pacientů		
	PegIntron 1,5 µg/kg + ribavirin	PegIntron 1 µg/kg + ribavirin	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirin
Nedetekovatelná hladina HCV-RNA ve 12. týdnu léčby	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Odpověď na konci léčby	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Relaps	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (406/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
SVR u pacientů s nedetekovatelnou hladinou HCV-RNA ve 12. týdnu léčby	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

\*HCV-RNA PCR analýza, s dolním limitem kvantifikace 27 IU/ml  
Nedostatečná časná virologická odpověď ve 12. týdnu léčby (detekovatelná hladina HCV-RNA s poklesem < 2 log<sub>10</sub> proti výchozí hodnotě) byla kritériem přerušení léčby.

Ve všech třech terapeutických skupinách byl počet setrvalých virologických odpovědí podobný. U pacientů afroamerického původu (což je známý špatný prognostický faktor eradikace HCV) vedla kombinovaná léčba přípravkem PegIntron (1,5 µg/kg)/ribavirin k vyššímu počtu setrvalých virologických odpovědí než při užívání přípravku PegIntron v dávce 1 µg/kg. Při dávce přípravku PegIntron 1,5 µg/kg v kombinaci s dávkou ribavirinu byl počet setrvalých virologických odpovědí nižší u pacientů s cirhózou, u pacientů s normálními hladinami ALT, u pacientů se vstupní virovou zátěží > 600 000 IU/ml a u pacientů ve věku > 40 let. Pacienti běloši měli vyšší poměr setrvalých virologických odpovědí než Afroameričani. Mezi pacienty s nedetekovatelnou hladinou HCV-RNA na konci léčby byl poměr relapsů 24 %.

#### *Předvídatelnost setrvalé virologické odpovědi - Dosud neléčení pacienti*

Virologická odpověď ve 12. týdnu je definovaná jako minimálně 2-log pokles virové zátěže nebo nedetekovatelné hladiny HCV-RNA. Virologická odpověď ve 4. týdnu je definovaná jako minimálně

1-log pokles virové zátěže nebo nedetekovatelné hladiny HCV-RNA. Tyto časové body (4. týden léčby a 12. týden léčby) se ukazují jako prediktivní pro setrvalou odpověď pacienta (**Tabulka 10**).

<b>Tabulka 10 Prediktivní hodnota virologické odpovědi v průběhu léčení kombinovanou léčbou přípravky PegIntron 1,5 µg/kg/ribavirin 800-1 400 mg</b>						
	Negativní			Pozitivní		
	Bez odpovědi v léčebném týdnu	Bez setrvalé odpovědi	Negativní prediktivní hodnota	Odpověď v léčebném týdnu	Setrvalá odpověď	Pozitivní prediktivní hodnota
<b>Genotyp 1*</b>						
<b>Ve 4. týdnu*** (n=950)</b>						
HCV-RNA negativní	834	539	<b>65 %</b> (539/834)	116	107	<b>92 %</b> (107/116)
HCV-RNA negativní nebo snížení virové zátěže ≥ 1 log	220	210	<b>95 %</b> (210/220)	730	392	<b>54 %</b> (392/730)
<b>Ve 12. týdnu*** (n=915)</b>						
HCV-RNA negativní	508	433	<b>85 %</b> (433/508)	407	328	<b>81 %</b> (328/407)
HCV-RNA negativní nebo snížení virové zátěže ≥ 2 log	206	205	<b>N/A†</b>	709	402	<b>57 %</b> (402/709)
<b>Genotyp 2, 3**</b>						
<b>Ve 12. týdnu (n= 215)</b>						
HCV-RNA negativní nebo snížení virové zátěže ≥ 2 log	2	1	<b>50 %</b> (1/2)	213	177	<b>83 %</b> (177/213)

\*Genotyp 1 dostává 48 týdenní léčbu

\*\*Genotyp 2, 3 dostává 24 týdenní léčbu

\*\*\*Uvedené výsledky jsou z pohledu z jednoho časového bodu. Pacienti nemuseli být přítomni nebo mohli mít odlišné výsledky ve 4. týdnu nebo ve 12. týdnu.

† V protokole byla použita tato kritéria: Jestliže ve 12. týdnu byla hladina HCV-RNA pozitivní a snížení od vstupních hodnot < 2log<sub>10</sub>, byla léčba u pacientů zastavena. Jestliže byla ve 12. týdnu hladina HCV-RNA pozitivní a snížení od vstupních hodnot ≥ 2log<sub>10</sub>, potom se hladina HCV-RNA testovala znovu ve 24. týdnu a jestliže byla pozitivní, byla léčba u pacientů zastavena.

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 11**. 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.

<b>Tabulka 11 Setrvalá virologická odpověď na přípravek PegIntron v kombinaci s ribavirinem u pacientů infikovaných současně HCV/HIV v závislosti na genotypu</b>						
	<b>Klinické hodnocení 1<sup>1</sup></b>			<b>Klinické hodnocení 2<sup>2</sup></b>		
	PegIntron (1,5 µg/kg/týden) + ribavirin (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 MIU 3x týdně) + ribavirin (800 mg)	hodnota p <sup>a</sup>	PegIntron (100 nebo 150 <sup>c</sup> µg/týden) + ribavirin (800-1 200 mg) <sup>d</sup>	Interferon alfa-2b (3 MIU 3x týdně) + ribavirin (800-1 200 mg) <sup>d</sup>	hodnota p <sup>b</sup>
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.

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

<sup>2</sup>Laguno 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 2 293 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 ve 12. týdnu byla definována jako nedetekovatelná HCV-RNA po 12 týdnech léčby. Setrvalá virologická odpověď (SVR) je definována jako nedetekovatelná HCV-RNA 24 týdnů po léčbě (**Tabulka 12**).



**Tabulka 12 Míry odpovědi na opětovnou léčbu u případů, kde předchozí terapie selhala**

	Pacienti s nedetekovatelnou HCV-RNA ve 12. týdnu léčby a SVR po opětovné léčbě				Celkem populace*
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		
	Odpověď ve 12. týdnu % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % interval spolehlivosti	Odpověď ve 12. týdnu % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % interval spolehlivosti	SVR % (n/N) 99 % interval spolehlivosti
Celkem	38,6 (549/1 423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2 293) 19,5; 23,9
Předchozí odpověď					
Relaps	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotyp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1 385) 11,2; 15,9
Genotyp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1 242) 7,7; 12,1
Genotyp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotyp					
1	30,2 (343/1 135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1 846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR Skóre fibrózy					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Vstupní virová nálož					
Vysoká virová nálož (>600 000 IU/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1 441) 14,1; 19,1
Nízká virová nálož (≤600 000 IU/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Non-respondér definovaný pozitivitou sérové/plazmatické HCV-RNA na závěr léčby trvající minimálně 12 týdnů.

Plazmatická HCV-RNA se měří v ústřední laboratoři pomocí výzkumné kvantitativní polymerázové řetězové reakce.

\*Záměr léčit populaci zahrnuje 7 pacientů, u kterých nemohla být předchozí terapie po dobu alespoň 12 týdnů potvrzena.

Celkem přibližně 36 % (821/2 286) 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 56 % (463/823). U pacientů se selháním předchozí léčby nepegylovaným či pegylovaným interferonem a negativitou ve 12. týdnu činila míra setrvalé odpovědi 59 %, respektive 50 %. Ze skupiny 480 pacientů se snížením virové nálože > 2 log, ale s detekovatelným virem ve 12. týdnu, pokračovalo v léčbě celkem 188 pacientů. U těchto pacientů byla setrvalá virologická odpověď (SVR) 12 %.

U pacientů, kteří neodpovídali na předchozí terapii pegylovaným interferonem alfa/ribavirinem, byla nižší pravděpodobnost toho, že budou ve 12. týdnu odpovídat na opětovnou léčbu, než u těch, kteří neodpovídali na nepegylovaný interferon alfa/ribavirin (12,4 % vs. 28,6 %). Avšak, pokud ve 12. týdnu dosáhli odpovědi, byl jen malý rozdíl v SVR bez ohledu na předchozí léčbu nebo předchozí odpověď.

#### - Údaje o dlouhodobé účinnosti

Velké dlouhodobé pokračující klinické hodnocení zahrnovalo 567 pacientů po léčbě přípravkem PegIntron (s ribavirinem nebo bez ribavirinu) v rámci předchozího klinického hodnocení. Cílem tohoto klinického hodnocení bylo posoudit trvání setrvalé virologické odpovědi (sustained virologic response, SVR) a vliv pokračující virové negativity na klinické výsledky. Alespoň 5 lety dlouhodobého následného sledování prošlo 327 pacientů a pouze u 43 ze 366 setrvalých respondérů došlo v průběhu klinického hodnocení k relapsu.

Kaplan-Meierův odhad pro pokračující setrvalou 5-letou odpověď u všech pacientů je 99 % (95 % interval spolehlivosti: 98-100 %). SVR po léčbě chronické virové hepatitidy typu C přípravkem PegIntron (s ribavirinem nebo bez ribavirinu) vede k dlouhodobé eradikaci viru a tím k ústupu jaterní infekce a klinickému “vyléčení” chronické virové hepatitidy C. Tímto se však nevylučuje výskyt jaterních příhod u pacientů s cirhózou (včetně hepatocelulárního karcinomu).

#### Klinické studie s přípravkem PegIntron – pediatričtí pacienti

Děti a mladiství ve věku od 3 do 17 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a měřitelnými hladinami HCV-RNA byli zařazeni do multicentrického klinického hodnocení a užívali ribavirin v dávce 15 mg/kg denně a přípravek PegIntron v dávce 60 µg/m<sup>2</sup> jednou za týden po dobu 24 nebo 48 týdnů, podle genotypu HCV a vstupní virové nálože. Všichni pacienti byli sledováni po 24 týdnů po léčbě. Léčeno bylo celkem 107 pacientů, ze kterých bylo 52 % dívek, 89 % bělochů, 67 % s genotypem HCV 1 a 63 % ve věku < 12 let. Zařazená populace se skládala převážně z dětí s hepatitidou C mírného až středního stupně. Vzhledem k nedostatku údajů od dětí s těžkou progresí onemocnění a k potenciálu nežádoucích účinků je třeba v této populaci pečlivě zvažovat poměr přínosu a rizika kombinace přípravku PegIntron s ribavirinem (viz body 4.1, 4.4 a 4.8). Výsledky studie jsou shrnuty v **Tabulce 13**.

**Tabulka 13 Frekvence setrvalé virologické odpovědi (n<sup>a,b</sup> (%)) u dětí a mladistvých bez předchozí léčby podle genotypu a trvání léčby – všechny subjekty  
n = 107**

	24 týdnů	48 týdnů
Všechny genotypy	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Odpověď na léčbu byla definována jako nedetekovatelná HCV-RNA za 24 týdnů po léčbě, spodní limit detekce = 125 IU/ml.

b: n = počet subjektů s odpovědí/počet subjektů s daným genotypem a přiřazeným trváním léčby

c: Pacienti s genotypem 3 a nízkou virovou náloží (< 600 000 IU/ml) měli léčbu užívat po 24 týdnů, zatímco pacienti s genotypem 3 a vysokou virovou náloží (≥ 600 000 IU/ml) měli léčbu užívat po 48 týdnů.

## 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. Mechanizmy 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.

Pediatričtí pacienti: Farmakokinetické vlastnosti přípravku PegIntron a ribavirinu (tobolek a perorálního roztoku) podávaných ve více dávkách u dětí a mladistvých pacientů s chronickou hepatitidou C byly hodnoceny v klinickém hodnocení. U dětí a mladistvých pacientů užívajících dávku přípravku PegIntron stanovenou podle tělesného povrchu, 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{týden}$ , je předpokládáný odhad logaritmičticky transformovaného koeficientu expozice během dávkovacího intervalu o 58 % (90 % CI: 141-177 %) vyšší než u dospělých užívajících dávku 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{týden}$ .

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 netoxicity 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.

Nebyly provedeny žádné studie sledující u mladých zvířat vliv léčby přípravku PegIntron na růst, vývoj, sexuální dospívání a chování. Předklinické výsledky juvenilní toxicity prokázaly méně významné s dávkou související snížení celkového růstu u novorozenech potkanů, kterým byl podáván ribavirin (viz bod 5.3 SPC přípravku Rebetol, pokud je přípravek PegIntron podáván v kombinaci s ribavirinem).

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

*Prášek pro přípravu injekčního roztoku:*

- Hydrogenfosforečnan sodný
- Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
- Sacharosa
- Polysorbát 80

*Rozpouštědlo:*

- 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

*Před rekonstitucí:*

3 roky.

*Po rekonstituci:*

- 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.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Prášek a rozpouštědlo jsou oba obsaženy v dvoukomorové zásobní vložce (Typ I flint ze skla), 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 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.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

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 120 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 se musí PegIntron předplněné pero vyndat z chladničky, aby rozpouštědlo získalo pokojovou teplotu (do 25°C).

Podobně jako u všech ostatních přípravků pro parenterální aplikaci, musí být rekonstituovaný injekční roztok před podáním vizuálně zkontrolován. Rekonstituovaný roztok by měl být čirý a bezbarvý. Pokud je rekonstituovaný roztok zbarvený nebo jsou přítomné cizí částice, nesmí se použít. Po podání dávky musí být PegIntron předplněné pero a všechn nepoužitý roztok v něm obsažený zlikvidován.

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

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

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

Datum první registrace: 25. května 2000  
Datum posledního prodloužení:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU** 5. května 2010

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