

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

PegIntron 50 mikrogramov, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnený v pere
PegIntron 80 mikrogramov, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnený v pere
PegIntron 100 mikrogramov, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnený v pere
PegIntron 120 mikrogramov, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnený v pere
PegIntron 150 mikrogramov, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnený v pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé naplnené pero PegIntronu 50 mikrogramov, 80 mikrogramov, 100 mikrogramov, 120 mikrogramov, 150 mikrogramov obsahuje dostatočné množstvo peginterferónu alfa-2b, stanoveného ako bielkovinná báza, v prášku na injekčný roztok a zodpovedajúce množstvo rozpúšťadla, aby sa poskytlo 50 mikrogramov, 80 mikrogramov, 100 mikrogramov, 120 mikrogramov, 150 mikrogramov peginterferónu alfa-2b v 0,5 ml, ak sa rekonštituuje odporúčaným spôsobom.

Liečivo je kovalentný konjugát rekombinantného interferónu alfa-2b* s monometoxypolyetylén-glykolom. Účinnosť tohto lieku sa nemôže porovnávať s inou pegylovanou alebo nepegylovanou bielkovinou z tej istej terapeutickej skupiny. Viac informácií pozri v časti 5.1.

*vytváraný rDNA technológiou v bunkách baktérie *E. coli*, ktoré majú pomocou genetického inžinierstva zabudovaný plazmidový hybrid obsahujúci gén pre interferón alfa-2b získaný z ľudských leukocytov

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1. PegIntron obsahuje 40 mg sacharózy na 0,5 ml.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnený v pere
Biely prášok.
Číre a bezfarebné rozpúšťadlo.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

PegIntron je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C, ktorí majú zvýšené hodnoty transamináz bez pečenevej dekompenzácie a ktorí majú pozitívnu sérovú HCV-RNA alebo anti-HCV, vrátane predtým neliečených pacientov s HIV koinfekciou v klinicky stabilnom stave (pozri časť 4.4).

Najlepší spôsob použitia PegIntronu v tejto indikácii je v kombinácii s ribavirínom.

Táto kombinácia je indikovaná pre predtým neliečených pacientov, vrátane pacientov s HIV koinfekciou v klinicky stabilnom stave, a pre pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba kombinovanou terapiou interferónom alfa (pegylovaným alebo nepegylovaným) a ribavirínom alebo monoterapiou interferónom alfa (pozri časť 5.1).

Monoterapia interferónom, vrátane liečby PegIntronom, je indikovaná hlavne v prípadoch intolerancie alebo kontraindikácie použitia ribavirínu.

Keď sa má použiť PegIntron v kombinácii s ribavirínom, oboznámte sa, prosím, aj so súhrnom charakteristických vlastností (SPC) lieku obsahujúceho ribavirín.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu PegIntronom musí zahájiť a monitorovať len lekár so skúsenosťami v manažmente pacientov s hepatitídou C.

Dávka, ktorá sa má podať

PegIntron sa musí podávať ako jedna subkutánna injekcia týždenne. Veľkosť dávky závisí od toho, či sa jedná o kombinovanú liečbu s ribavirínom alebo o monoterapiu.

Kombinovaná liečba

PegIntron 1,5 mikrogramu/kg/týždeň v kombinácii s kapsulami ribavirínu.

Zamýšľaná dávka 1,5 µg/kg PegIntronu, ktorá sa použije v kombinácii s ribavirínom, sa môže pre jednotlivé hmotnostné kategórie podať perom/injekčnou liekovkou so silou lieku podľa **tabuľky 1**. Ribavirínové kapsuly sa majú užívať perorálne počas jedla každý deň rozdelené do dvoch dávok (ráno a večer).

Tabuľka 1 – Dávkovanie pre kombinovanú liečbu

Telesná hmotnosť (kg)	PegIntron		Kapsuly ribavirínu	
	Sila v injekčnej liekovke/pere (µg/0,5 ml)	Podat' raz za týždeň (ml)	Celková denná dávka (mg)	Počet kapsúl (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

Trvanie liečby - Predtým neliečení pacienti

Predvídateľnosť pretrvávajúcej virologickej odpovede: U pacientov infikovaných vírusom genotypu 1, ktorí nedosiahli virologickú odpoveď v 12. týždni, je vysoko nepravdepodobné, že dosiahnu pretrvávajúcu virologickú odpoveď (pozri tiež časť 5.1).

- **Genotyp 1:** U pacientov, ktorí majú virologickú odpoveď v 12. týždni, má liečba pokračovať ďalších deväť mesiacov (t. j. celkovo 48 týždňov).
V podskupine pacientov s infekciou genotypom 1 a nízkou záťažou vírusom (< 600 000 IU/ml), ktorí sa v 4. týždni liečby stanú HCV-RNA negatívni a sú naďalej HCV-RNA negatívni v 24. týždni, sa liečba môže buď ukončiť po tomto 24-týždňovom liečebnom cykle, alebo predĺžiť o ďalších 24 týždňov (t. j. celkové trvanie liečby 48 týždňov). Celkové trvanie liečby 24 týždňov však môže byť spojené s vyšším rizikom relapsu ako 48 týždňov trvajúca liečba (pozri časť 5.1).
- **Genotypy 2 alebo 3:** Odporúča sa, aby sa všetci pacienti liečili 24 týždňov; výnimkou sú pacienti s HCV/HIV koinfekciou, ktorí majú dostať 48-týždňovú liečbu.
- **Genotyp 4:** Všeobecne sa pacienti infikovaní genotypom 4 považujú za ťažšie liečiteľných a obmedzené údaje zo štúdie (n = 66) naznačujú, že pre nich platí rovnaké trvanie liečby ako pre genotyp 1.

HCV/HIV koinfekcia

Odporúčané trvanie liečby pacientov s HCV/HIV koinfekciou je 48 týždňov bez ohľadu na genotyp.

Predvídateľnosť odpovede resp. neodpovedania na liečbu pri HCV/HIV koinfekcii

Skorá virologická odpoveď do 12. týždňa, definovaná ako zníženie vírusovej záťaže o 2-log alebo nedetegovateľné hladiny HCV-RNA, sa ukázala ako vhodná na predvídanie udržania odpovede. Negatívna prediktívna hodnota pre udržanie odpovede u pacientov s HCV/HIV koinfekciou liečených PegIntronom v kombinácii s ribavirínom bola 99 % (67/68; Štúdia 1) (pozri časť 5.1). Pozitívna prediktívna hodnota, pozorovaná u pacientov s HCV/HIV koinfekciou liečených kombinovanou terapiou, bola 50 % (52/104; Štúdia 1).

Trvanie liečby – Opakovaná liečba

Predvídateľnosť pretrvávajúcej virologickej odpovede: Všetci pacienti bez ohľadu na genotyp, u ktorých bola v 12. týždni HCV-RNA v sére pod hranicou detekcie, majú byť liečení 48-týždňov. U opakovane liečených pacientov, ktorí nedosiahli virologickú odpoveď v 12. týždni, je nepravdepodobné, že dosiahnu pretrvávajúcu virologickú odpoveď po 48-týždňovej liečbe (pozri tiež časť 5.1).

Monoterapia PegIntronom

Dávkovanie PegIntronu pri monoterapii je 0,5 alebo 1,0 mikrogram/kg/týždeň. Najnižšia dostupná sila v injekčnej liekovke alebo v pere je 50 µg/0,5 ml; preto sa musí pacientom s predpísanou dávkou 0,5 µg/kg/týždeň dávka upraviť objemom tak, ako uvádza **tabuľka 2**. Pre dávku 1,0 µg/kg sa môžu urobiť podobné úpravy dávkovania objemom alebo sa môžu použiť injekčné liekovky s inými silami ako uvádza **tabuľka 2**. Monoterapia PegIntronom sa neštudovala u HCV/HIV koinfikovaných pacientov.

Tabuľka 2 – Dávkovanie pri monoterapii

Telesná hmotnosť (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	Sila v injekčnej liekovke/pere (µg/0,5 ml)	Podat' raz za týždeň (ml)	Sila v injekčnej liekovke/pere (µg/0,5 ml)	Podat' raz za týždeň (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

* Musí sa použiť injekčná liekovka. Minimálny objem, ktorý možno podať z pera je 0,3 ml.
** Pre pacientov > 120 kg použite injekčnú liekovku so silou lieku 80 µg/0,5 ml.

Trvanie liečby

U pacientov, ktorí majú v 12. týždni virologickú odpoveď, musí liečba pokračovať aspoň ďalšie tri mesiace (t.j. celkovo šesť mesiacov). Rozhodnutie predĺžiť liečbu na jeden rok sa musí urobiť na základe prognostických faktorov (napr. genotyp, vek > 40 rokov, mužské pohlavie, mostíková fibróza).

Úprava dávky pre všetkých pacientov

Ak počas monoterapie PegIntronom alebo počas liečby kombináciou PegIntron s ribavirínom vzniknú závažné nežiaduce účinky alebo abnormality vo výsledkoch laboratórnych testov, podľa potreby upravte dávkovanie každého lieku, na čas pokým nežiaduci účinok neustúpi. Keďže dodržiavanie liečby môže byť dôležité pre jej výsledok, dávka sa má čo najviac približovať odporúčanej štandardnej dávke. Návod na úpravu dávkovania bol vyvinutý počas klinických štúdií.

Návod na redukcii dávok pre kombinovanú liečbu

Tabuľka 2a Návod na úpravu dávky pre kombinovanú liečbu (s ribavirínom)			
Laboratórne hodnoty	Redukujte len dávku ribavirínu na 600 mg/deň*, ak:	Redukujte len dávku PegIntronu na polovicu dávky, ak:	Ukončite kombinovanú liečbu, ak:
Hemoglobín	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Hemoglobín u: Pacientov s anamnézou stabilného ochorenia srdca	pokles hemoglobínu o ≥ 2 g/dl počas ktoréhokoľvek 4-týždňového obdobia v priebehu liečby (trvalé zníženie dávky)		< 12 g/dl po 4-týždňovom znížení dávky
Leukocyty	-	< $1,5 \times 10^9/l$	< $1,0 \times 10^9/l$
Neutrofilý	-	< $0,75 \times 10^9/l$	< $0,5 \times 10^9/l$
Trombocyty	-	< $50 \times 10^9/l$	< $25 \times 10^9/l$
Bilirubín - priamy	-	-	$2,5 \times \text{HHN}^{**}$
Bilirubín - nepriamy	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (počas > 4 týždňov)
Kreatinín	-	-	> 2,0 mg/dl
ALT/AST	-	-	2 x hodnota pred liečbou a > 10 x HHN ^{**}

* Pacienti, ktorým sa znížila dávka ribavirínu na 600 mg denne, užívajú jednu 200 mg kapsulu ráno a dve 200 mg kapsuly večer.

** Horná hranica normálu

Redukcia dávky PegIntronu sa môže dosiahnuť buď redukcii predpísaného objemu na polovicu alebo použitím lieku s nižšou silou tak, ako uvádza **tabuľka 2b**.

Tabuľka 2b – Redukované dávkovanie PegIntronu pre kombinovanú liečbu				
Telesná hmotnosť (kg)	Cieľová redukovaná dávka (µg)	Sila v injekčnej liekovke/pere (µg/0,5 ml)	Podat' raz za týždeň (ml)	Podané množstvo (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

*Musí sa použiť injekčná liekovka. Minimálny objem, ktorý možno podať z pera je 0,3 ml.

Návod na úpravu dávky pri monoterapii PegIntronom

Návod na modifikáciu dávky pre pacientov, ktorí používajú PegIntron v monoterapii uvádza **tabuľka 3a**.

Tabuľka 3a Návod na modifikáciu dávky pre monoterapiu PegIntronom		
Laboratórne hodnoty	Redukujte dávku PegIntronu <u>na polovičnú dávku</u>, ak:	Prerušte podávanie PegIntronu, ak:
Neutrofily	< 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Trombocyty	< 50 x 10 ⁹ /l	< 25 x 10 ⁹ /l

Redukcia dávky pre pacientov, ktorí používajú PegIntron v dávke 0,5 µg/kg v monoterapii, sa musí urobiť redukciou predpísaného objemu na polovicu. Ak je to nevyhnutné, musí sa použiť injekčná liekovka s liekom so silou 50 µg/0,5 ml, pretože perom je možné podať minimálny objem 0,3 ml.

Pacientom, ktorí používajú PegIntron v dávke 1,0 µg/kg v monoterapii, sa redukcia dávky môže dosiahnuť znížením predpísaného objemu na polovicu alebo použitím lieku s nižšou silou ako uvádza **tabuľka 3b**.

Tabuľka 3b – Schéma redukcie dávky PegIntronu pri monoterapii dávkou 1,0 µg/kg				
Telesná hmotnosť (kg)	Cieľová redukovaná dávka (µg)	Sila v injekčnej liekovke/pere (µg/0,5 ml)	Podat' raz za týždeň (ml)	Podané množstvo (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

*Musí sa použiť injekčná liekovka. Minimálny objem, ktorý možno podať z pera je 0,3 ml.

Špeciálne skupiny pacientov

Použitie pri poškodení funkcie obličiek:

Monoterapia: PegIntron sa má používať opatrne u pacientov so stredne ťažkým až ťažkým poškodením obličiek. U pacientov so stredne ťažkou obličkovou dysfunkciou (klírens kreatinínu 30 - 50 ml/min) sa má úvodná dávka PegIntronu redukovať o 25 %. Pacienti s ťažkou obličkovou dysfunkciou (klírens kreatinínu 15 - 29 ml/min) majú mať úvodnú dávku PegIntronu redukovanú o 50 %. Nie sú dostupné údaje pre použitie PegIntronu u pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min (pozri časť 5.2). Pacienti s ťažkým poškodením obličiek, vrátane dialyzovaných, musia byť starostlivo sledovaní. V prípade, že sa funkcia obličiek zníži počas liečby, liečba PegIntronom sa má ukončiť.

Kombinovaná terapia: Pacienti s klírensom kreatinínu < 50 ml/min sa nesmú liečiť PegIntronom v kombinácii s ribavirínom (pozri tiež SPC lieku s ribavirínom). Ak sa podáva v kombinácii s ribavirínom, pacienti s poruchou funkcie obličiek majú byť starostlivo sledovaní s ohľadom na rozvoj anémie.

Použitie pri poškodení funkcie pečene: Bezpečnosť a účinnosť liečby PegIntronom nebola u pacientov s ťažkou dysfunkciou pečene hodnotená, preto sa u týchto pacientov nesmie PegIntron používať.

Použitie u starších pacientov (≥ 65 rokov): Vek nemá žiadne badateľné vplyvy na farmakokinetiku PegIntronu. Údaje od starších pacientov liečených jednorazovou dávkou PegIntronu naznačujú, že úprava dávky podľa veku nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Použitie u pacientov mladších ako 18 rokov: Nie sú žiadne skúsenosti s použitím u detí (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo ktorýkoľvek interferón alebo na niektorú z pomocných látok;
- Anamnéza závažného už existujúceho ochorenia srdca, vrátane nestabilizovaného alebo nekontrolovaného ochorenia srdca v uplynulých šiestich mesiacoch (pozri časť 4.4);
- Závažné, oslabujúce zdravotné ťažkosti;
- Autoimunitná hepatitída alebo anamnéza autoimunitného ochorenia;
- Závažná dysfunkcia pečene alebo dekompenzovaná cirhóza pečene;
- Už existujúce ochorenie štítnej žľazy, pokiaľ nie je kontrolované konvenčnou liečbou;
- Epilepsia a/alebo zhoršená funkcia centrálného nervového systému (CNS);
- Začatie liečby PegIntronom je kontraindikované u HCV/HIV koinfikovaných pacientov s cirhózou a Child-Pughovým skóre ≥ 6.

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Keď sa PegIntron podáva pacientom s chronickou hepatitídou C v kombinácii s ribavirínom, pozri tiež súhrn charakteristických vlastností (SPC) lieku s ribavirínom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Psychiatrické ochorenia a centrálny nervový systém (CNS): U niektorých pacientov sa pozorovali závažné účinky na CNS, zvlášť depresia, pomýšľanie na samovraždu a pokus o samovraždu, a to počas liečby PegIntronom, a tiež po jej ukončení, hlavne počas 6 mesiacov následného sledovania. Počas liečby interferónmi alfa boli pozorované aj iné účinky na CNS, vrátane agresívneho správania (niekedy namiereného proti druhým), zmätenosti a zmien mentálneho stavu. Pacienti musia byť starostlivo sledovaní, či u nich nevznikajú akékoľvek znaky alebo príznaky psychiatrických porúch. Ak sa takéto symptómy objavia, predpisujúci lekár si musí uvedomiť možnú závažnosť týchto nežiaducich účinkov a je potrebné zvážiť primeraný liečebný manažment. Ak psychiatrické symptómy pretrvávajú alebo sa zhoršujú alebo sa zistí pomýšľanie na samovraždu, odporúča sa liečbu PegIntronom ukončiť a pacienta sledovať, a ak je to potrebné, začať psychiatrickú liečbu.

Pacienti so závažnými psychiatrickými ochoreniami - prebiehajúcimi alebo v anamnéze: Ak sa považuje liečba peginterferónom alfa-2b za potrebnú u pacientov so závažným psychiatrickým ochorením, prebiehajúcim alebo v anamnéze, má sa s ňou začať až po uistení sa o primeranom individualizovanom diagnostickom a terapeutickom zvládnutí psychiatrického ochorenia.

Významnejšie otupenie a kóma, vrátane prípadov encefalopatie, boli pozorované u niektorých pacientov, zvyčajne starších, liečených vyššími dávkami pre onkologické indikácie. Hoci tieto účinky sú všeobecne reverzibilné, u niekoľko málo pacientov si ich úplné vymiznutie vyžiadalo až tri týždne. Veľmi zriedka sa pri vysokých dávkach interferónu alfa vyskytli záchvaty.

V štúdiách s chronickou hepatitídou C sa pred zaradením do štúdie všetkým pacientom urobila biopsia pečene, ale v určitých prípadoch (t.j. pacienti s genotypom 2 a 3) je liečba možná aj bez histologického potvrdenia. Potreba biopsie pečene pred začatím liečby sa musí konzultovať so súčasnými liečebnými postupmi.

Akútna precitlivosť: Počas liečby interferónom alfa-2b sa reakcie akútnej precitlivenosti zaznamenali zriedkavo (napr. urtikária, angioedém, bronchokonstrikcia, anafylaxia). Ak sa takáto reakcia rozvinie počas liečby PegIntronom, prerušte liečbu a okamžite zahájte vhodnú liečebnú terapiu. Prechodné vyrážky nevyžadujú prerušenie liečby.

Kardiovaskulárny systém: Tak ako pri interferóne alfa-2b pacienti s anamnézou kongestívneho zlyhania srdca, infarktu myokardu a/alebo s predchádzajúcimi alebo súčasnými poruchami rytmu,

ktorí dostávajú PegIntron, vyžadujú starostlivé pozorovanie. Pacientom s už existujúcimi nepravidelnosťami srdca sa odporúča urobiť elektrokardiografické vyšetrenie pred začatím a počas liečby. Srdcové arytmie (primárne supraventrikulárne) zvyčajne odpovedajú na konvenčnú liečbu, ale môžu si vyžiadať aj ukončenie liečby PegIntronom.

Funkcia pečene: Tak ako pri všetkých interferónoch prerušte liečbu PegIntronom u pacientov, u ktorých dôjde k predĺženiu hodnôt koagulačných parametrov, čo môže byť znakom dekompenzácie pečene.

Horúčka: Keďže horúčka môže byť spojená s flu-like syndrómom, bežne hláseným pri liečbe interferónom, musia sa vylúčiť iné príčiny pretrvávajúcej horúčky.

Hydratácia: U pacientov liečených PegIntronom sa musí udržiavať adekvátne hydratácia, pretože u niektorých pacientov liečených interferónmi alfa sa pozorovala hypotenzia v dôsledku deplécie tekutín. Môže byť potrebná náhrada tekutín.

Pľúcne zmeny: Zriedkavo boli u pacientov liečených interferónom alfa pozorované pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, vzácne so smrteľnými následkami. Každému pacientovi, u ktorého sa objaví horúčka, kašeľ, dyspnoe alebo iné respiračné symptómy, sa musí urobiť RTG vyšetrenie hrudníka. Ak sa na RTG vyšetrení zistí prítomnosť pľúcnych infiltrátov alebo ak sú viditeľné dôkazy zhoršenia funkcie pľúc, pacienta treba starostlivo sledovať, a ak je to vhodné, prerušiť podávanie interferónu alfa. Zdá sa, že včasné prerušenie podávania interferónu alfa a liečba kortikosteroidmi, súvisí s ústupom pľúcnych nežiaducich udalostí.

Autoimunitné ochorenie: Počas liečby interferónmi alfa bola hlásená tvorba autoprotilátok a vznik autoimunitných porúch. Pacienti s predispozíciou pre vývoj autoimunitných porúch môžu mať väčšie riziko. Pacienti so znakmi alebo symptómami zodpovedajúcimi autoimunitným poruchám, sa musia starostlivo zhodnotiť a musí sa prehodnotiť prínos pokračujúcej liečby interferónom oproti jej rizikám (pozri tiež časť 4.4 Zmeny funkcie štítnej žľazy a 4.8).

Očné zmeny: Po liečbe interferónmi alfa boli v zriedkavých prípadoch hlásené oftalmologické poruchy, zahŕňajúce krvácania do sietnice, vatovité škvryny a obštrukciu sietnicovej tepny alebo žily (pozri časť 4.8). Všetkým pacientom sa musí urobiť pred začiatkom liečby očné vyšetrenie. Každý pacient, ktorý sa sťažuje na očné príznaky, vrátane straty ostrosti zraku alebo zúženia zorného poľa, sa musí podrobiť bezodkladnému a kompletnému očnému vyšetreniu. Počas liečby PegIntronom sa odporúča vykonávať pravidelné očné vyšetrenia, obzvlášť u pacientov s poruchami, ktoré sa môžu spájať s retinopatiou, ako sú diabetes mellitus alebo hypertenzia. U pacientov, u ktorých sa objavia nové alebo sa zhoršia existujúce očné poruchy sa musí zvážiť ukončenie liečby PegIntronom.

Zmeny funkcie štítnej žľazy: Nie často sa u pacientov liečených interferónom alfa pre chronickú hepatitídu C vyvinuli abnormality štítnej žľazy, buď hypotyroidizmus, alebo hypertyroidizmus. Ak sa u pacienta počas liečby rozvinú príznaky novej dysfunkcie štítnej žľazy, zistíte hladinu tyreoidu stimulujúceho hormónu (TSH). Liečba PegIntronom môže pri dysfunkcii štítnej žľazy pokračovať, ak je liekmi možné udržať hodnoty TSH v normálnom rozmedzí.

Poruchy metabolizmu: Pozorovala sa hypertriglyceridémia a zhoršenie hypertriglyceridémie, v niektorých prípadoch závažné. Preto sa odporúča sledovanie hladín lipidov.

HCV/HIV koinfekcia

Mitochondriálna toxicita a laktátová acidóza:

Pacienti, ktorí sú koinfikovaní vírusom HIV a liečení vysoko účinnou antiretrovírusovou liečbou (Highly Active Anti-Retroviral Therapy - HAART), môžu mať zvýšené riziko vzniku laktátovej acidózy. Pri pridaní PegIntronu a ribavirínu k HAART liečbe sa musí postupovať so zvýšenou opatrnosťou (pozri SPC lieku obsahujúceho ribavirín).

Okrem toho, u pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou terapiou PegIntron s ribavirínom a zidovudínom, je zvýšené riziko rozvoja anémie.

Hepatálna dekompenzácia u pacientov s HCV/HIV koinfekciou s pokročilou cirhózou:

Koinfikovaní pacienti s pokročilou cirhózou, ktorí sú liečení HAART, môžu mať zvýšené riziko vzniku dekompenzácie pečene a smrti. Riziko môže u tejto podskupiny pacientov zvýšiť prídanie liečby alfa interferónmi v monoterapii alebo v kombinácii s ribavirínom. Ďalšie vstupné faktory, ktoré môžu byť u koinfikovaných pacientov spojené s vyšším rizikom pečenej dekompenzácie, zahŕňajú liečbu didanozínom a zvýšenú koncentráciu bilirubínu v sére.

Koinfikovaní pacienti liečení oboma typmi terapie, antiretrovírusovou (ARV) a protihepatitídovou, majú byť starostlivo monitorovaní s vyhodnocovaním Child-Pughovho skóre. U pacientov, u ktorých dôjde k progresii pečenej dekompenzácie, sa má okamžite prerušiť ich protihepatitídová liečba a má sa prehodnotiť ARV terapia.

Hematologické abnormality u pacientov s HCV/HIV koinfekciou:

Pacienti s HCV/HIV koinfekciou liečení peginterferónom alfa-2b/ribavirínom a HAART môžu byť, v porovnaní s pacientami, ktorí majú monoinfekciu HCV, vo zvýšenej miere ohrození vývojom hematologických abnormalít (ako sú neutropénia, trombocytopenia a anémia). Aj keď sa to u väčšiny z nich dá zvládnuť redukciami dávky, v tejto populácii pacientov je potrebné vykonávať starostlivé sledovanie hematologických parametrov (pozri časť 4.2 a nižšie „Laboratórne testy“ a časť 4.8).

Pacienti s nízkym počtom CD4:

Dostupné informácie týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti u pacientov s koinfekciou HCV/HIV, ktorí majú hladiny CD4 nižšie ako 200 buniek/ μ l, sú obmedzené (n = 25). Z tohto dôvodu je pri liečbe pacientov s nízkym počtom CD4 potrebná zvýšená opatrnosť.

Oboznámte sa, prosím, aj s príslušným súhrnom charakteristických vlastností antiretrovírusových liekov, ktoré sa používajú súběžne s liečbou HCV, aby ste sa dozvedeli potrebné informácie a ako zvládať toxicitu špecifické pre každý z liekov a možné prekryvanie sa toxicít s PegIntronom a ribavirínom.

Poruchy zubov a ďasien: U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu PegIntronom a ribavirínom, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou PegIntronu a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Pacienti si majú dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne absolvovať zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracat'. Ak sa takáto reakcia objaví, treba im poradiť, aby si po vracaní dôkladne vypláchli ústa.

Príjemcovia orgánových transplantátov: Bezpečnosť a účinnosť samotného PegIntronu alebo v kombinácii s ribavirínom v liečbe hepatitídy C nebola skúmaná u príjemcov orgánových transplantátov pečene alebo iných orgánov. Predbežné údaje ukazujú, že liečba interferónom alfa môže byť spojená so zvýšeným výskytom odmietnutia štepu obličky. Hlásené bolo aj odmietnutie štepu pečene.

Iné: Na základe údajov, že interferón alfa spôsobuje exacerbáciu už existujúcej psoriázy a sarkoidózy, u pacientov s psoriázou alebo sarkoidózou, sa použitie PegIntronu odporúča len v prípadoch, keď možný prínos preváži možné riziko.

Laboratórne testy: Predtým, ako sa začne s liečbou PegIntronom, sa musia u všetkých pacientov vykonať štandardné hematologické vyšetrenia, biochemické vyšetrenia a testy funkcie štítnej žľazy. Prijateľné hodnoty pred začatím liečby, ktoré možno považovať za smerodajné, sú:

- Trombocyty $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Počet neutrofilov $\geq 1\,500/\text{mm}^3$
- Hladina TSH musí byť v rozmedzí normálnych hodnôt

Laboratórne hodnotenia sa musia urobiť po 2 a 4 týždňoch liečby a potom pravidelne podľa klinickej potreby.

Dôležité informácie o niektorých zložkách PegIntronu:

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 0,7 ml, t. j. v podstate sa v ňom sodík nenachádza.

Pacienti so zriedkavými dedičnými ochoreniami, ako sú intolerancia fruktózy, glukózo-galaktózová malabsorpcia alebo insuficiencia sacharózo-izomaltázy, nemajú tento liek užívať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Výsledky prieskumnej štúdie s viacnásobnou dávkou stanovujúcej substráty P450 u pacientov s chronickou hepatitídou C, ktorí dostávali jedenkrát týždenne PegIntron (1,5 µg/kg) počas 4 týždňov, preukázali zvýšenie aktivít CYP2D6 a CYP2C8/9. Nepozorovali sa zmeny aktivít CYP1A2, CYP3A4 alebo N-acetyltransferázy.

Opatrne sa musí postupovať pri podávaní peginterferónu alfa-2b s liekmi metabolizovanými CYP2D6 a CYP2C8/9, hlavne, ak majú úzke terapeutické okno, ako sú warfarín a fenytoín (CYP2C9) a flekainid (CYP2D6).

Tieto nálezy môžu sčasti súvisieť so zlepšením metabolickej schopnosti, spôsobenej redukciou zápalu pečene, u pacientov podstupujúcich liečbu PegIntronom. Preto sa odporúča opatrnosť, keď sa s liečbou PegIntronom začína u pacientov s chronickou hepatitídou, ktorí sa už liečia liekmi s úzkym terapeutickým oknom a ktoré sú citlivé na mierne metabolické poškodenie pečene.

Vo farmakokinetickej štúdii s viacnásobnou dávkou neboli medzi PegIntronom a ribavirínom pozorované žiadne farmakokinetické interakcie.

Metadón: U pacientov s chronickou hepatitídou C, ktorí boli nastavení na stabilnú dávku metadónu v rámci udržiavacej liečby a neboli ešte liečení peginterferónom alfa-2b, spôsobilo pridanie PegIntronu v dávke 1,5 mikrogramu/kg/týždeň subkutánne počas 4 týždňov zvýšenie AUC R-metadónu o približne 15 % (95 % CI pre AUC v rozpätí 103 – 128 %). Klinická významnosť tohto nálezu nie je známa; pacientov je však potrebné sledovať, či sa u nich nevyvíjajú znaky a príznaky zvýšeného sedatívneho účinku alebo respiračná depresia. Je potrebné myslieť na riziko predĺženia QTc intervalu, predovšetkým u pacientov nastavených na vysokú dávku metadónu.

HCV/HIV koinfekcia

Nukleozidové analógy: Používanie nukleozidových analógov, či už samotných, alebo v kombinácii s inými nukleozidmi, spôsobilo laktátovú acidózu. Farmakologicky ribavirín *in vitro* zvyšuje hladiny fosforylovaných metabolitov purínových nukleozidov. Tento účinok môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy indukovanej analógmi purínových nukleozidov (napr. didanozín alebo abakavir). Súbežné používanie ribavirínu a didanozínu sa neodporúča. Boli hlásené prípady mitochondriálnej toxicity, hlavne laktátovej acidózy a pankreatitídy, z ktorých niektoré boli smrteľné (pozri SPC lieku s ribavirínom).

4.6 Gravidita a laktácia

Použitie PegIntronu u žien v plodnom veku sa odporúča len vtedy, keď počas liečby používajú účinnú antikoncepciu.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití interferónu alfa-2b u gravidných žien. Štúdie na zvieratách ukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ukázalo sa, že interferón alfa-2b spôsobuje potraty u primátov. Je pravdepodobné, že PegIntron má tiež takýto účinok.

Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. PegIntron možno použiť počas gravidity iba vtedy, keď očakávaný prínos opodstatňuje možné riziká pre plod.

Laktácia: Nie je známe, či sa zložky tohto lieku vylučujú do materského mlieka. Dojčenie sa má pred začatím liečby prerušiť vzhľadom na možné nežiaduce reakcie u dojčených detí.

Kombinovaná liečba s ribavirínom:

Ribavirín spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Liečba ribavirínom je kontraindikovaná u žien, ktoré sú tehotné. Mimoriadna opatrnosť sa musí venovať zabráneniu otehotnenia pacientiek alebo partneriek pacientov, ktorí používajú PegIntron v kombinácii s ribavirínom. Ženy v plodnom veku a ich partneri musia obaja počas liečby a 4 mesiace po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. Pacienti mužského pohlavia a ich partnerky musia obaja počas liečby a po dobu 7 mesiacov po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu (pozri SPC lieku obsahujúceho ribavirín).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov, u ktorých sa počas liečby PegIntronom objaví únava, somnolencia alebo zmätenosť, je potrebné upozorniť, že sa musia vyhnúť vedeniu vozidla alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie nežiaduce reakcie spojené s liečbou, ktoré sa hlásili počas klinických skúšaní s PegIntronom v kombinácii s ribavirínom, pozorované u viac než polovice jedincov zaradených do štúdie, boli bolesť hlavy, únava a reakcia v mieste podania injekcie. Ďalšie dôležité nežiaduce reakcie, ktoré sa hlásili u viac než 25 % jedincov zahŕňali myalgiu, horúčku, asténiu, alopeciu, nauzeu, anorexiu, zníženie hmotnosti, depresiu, podráždenosť a nespavosť. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli väčšinou mierne až stredne závažné a boli kontrolovateľné bez potreby upravenia dávok alebo prerušenia liečby. Únava, alopecia, pruritus, nauzea, anorexia, zníženie hmotnosti, podráždenosť a nespavosť sa vyskytujú v značne nižšej miere u pacientov liečených PegIntronom v monoterapii v porovnaní s tými, ktorí sa liečia kombinovanou liečbou (pozri **tabuľka 4**).

Počas liečby PegIntronom sa hlásili nasledovné nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou. Tieto účinky sú uvedené v **tabuľke 4** podľa triedy orgánových systémov a frekvencie (veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) alebo neznáme.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4 Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaníach alebo počas skúseností po uvedení lieku na trh u pacientov liečených interferónom alfa-2b vrátane monoterapie PegIntronom alebo PegIntronom + ribavirínom.

Infekcie a nákazy Veľmi časté:	Vírusová infekcia*
Časté:	Mykotická infekcia, bakteriálna infekcia, herpes simplex, otitis media
Ochorenia krvi a lymfatického systému Časté:	Anémia, leukopénia, trombocytopénia, lymfadenopatia
Veľmi zriedkavé:	Aplastická anémia
Frekvencia nie je známa:	Čistá aplázia červených krviniek
Poruchy imunitného systému Veľmi zriedkavé:	Sarkoidóza alebo exacerbácia sarkoidózy
Frekvencia nie je známa:	Anafylaktické reakcie vrátane anafylaktického šoku, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura, systémový lupus erythematosus, vaskulitída, reumatoidná artritída a zhoršenie reumatoidnej artritídy
Poruchy endokrinného systému	

Časté:	Hypotyreóza, hypertyreóza
Zriedkavé:	Diabetes
Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté:	Zníženie hmotnosti
Časté:	Hypokalcémia, hyperurikémia, smäd
Psychiatrické poruchy a ochorenia Veľmi časté:	Depresia, podráždenosť, insomniá, úzkosť*, narušená koncentrácia, emočná labilita*
Časté:	Agresívne správanie, porucha správania, agitácia, nervozita, somnolencia, porucha spánku, abnormálne sny, znížené libido, apatia, zvýšená chuť do jedla
Menej časté:	Pokus o samovraždu, samovražedné myšlienky
Zriedkavé:	Psychóza, halucinácie
Poruchy nervového systému Veľmi časté:	Bolesť hlavy, sucho v ústach*
Časté:	Konfúzia, tremor, ataxia, neuralgia, vertigo, parestézia, hypoestézia, hyperestézia, hypertónia, migréna, zvýšené potenie
Zriedkavé:	Záchvaty, periférna neuropatia
Veľmi zriedkavé:	Cerebrovaskulárna hemorágia, cerebrovaskulárna ischemia, encefalopatia
Frekvencia nie je známa:	Ochrnutie tváre, neuropatie, mononeuropatie
Ochorenia oka Časté:	Konjunktivitída, neostré videnie, porucha slznej žľazy, bolesť očí
Zriedkavé:	Strata ostrého videnia alebo zorného poľa, retinálna hemorágia, retinopatia, retinálna arteriálna obštrukcia, retinálna venózna obštrukcia, očná neuritída, papilloedém, makulárny edém, škvrny pred očami podobné bavlneným chumáčom
Ochorenia ucha a labyrintu Časté:	Zhoršenie/strata sluchu, tinitus
Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti Časté:	Palpitácia, tachykardia
Zriedkavé:	Arytmia
Veľmi zriedkavé:	Infarkt myokardu, ischemia srdca
Frekvencia nie je známa:	Kardiomyopatia
Cievne poruchy Časté:	Hypotenzia, hypertenzia, synkopa, návaly
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Veľmi časté:	Dyspnoe*, faryngitída*, kašeľ*

Časté:	Sinusitída, bronchitída, dysfónia, epistaxa, rinitída, porucha dýchania, nazálna kongescia, nádcha, neproduktívny kašeľ
Veľmi zriedkavé:	Intersticiálne pľúcne ochorenie
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu Veľmi časté:	Vracanie*, nauzea, abdominálna bolesť, hnačka, anorexia
Časté:	Dyspepsia, gastroezofágový reflux, stomatitída, ulceratívna stomatitída, krvácanie d'asiem, riedka stolica, konstipácia, flatulencia, hemoroidy, gingivitída, glositída, dehydratácia, zmena chute
Zriedkavé:	Pankreatitída
Veľmi zriedkavé:	Ischemická kolitída, ulceratívna kolitída
Poruchy pečene a žlčových ciest Časté:	Hepatomegália, hyperbilirubinémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva Veľmi časté:	Alopécia, pruritus*, suchá koža*, vyrážka*
Časté:	Psoriáza, fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, dermatitída, tvárový alebo periférny edém, erytematózna vyrážka, ekzém, akné, furunkulóza, erytém, urtikária, abnormálna textúra vlasov, porucha nechtov
Veľmi zriedkavé:	Stevens-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, nekróza v mieste injekcie, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva Veľmi časté:	Myalgia, artralgia, muskuloskeletálna bolesť
Časté:	Artritída
Zriedkavé:	Rabdomyolýza, myozitída
Poruchy obličiek a močovej sústavy Časté:	Časté močenie, abnormálny moč
Zriedkavé:	Zlyhanie obličiek, renálna nedostatočnosť
Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov Časté:	Amenorea, impotencia, bolesť prsníkov, menorágia, porucha menštruácie, porucha vaječníkov, vaginálna porucha, sexuálna dysfunkcia (nešpecifikovaná), prostatitída
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania Veľmi časté:	Zápál v mieste injekcie, reakcia v mieste injekcie*, závrat, únava, zimnica, horúčka, symptómy podobné chrípke, asténia
Časté:	Bolesť v hrudníku, bolesť RUQ, nevoľnosť, bolesť v mieste injekcie

*Tieto nežiaduce reakcie boli časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) v klinických skúšaníach u pacientov, ktorí sa liečili PegIntronom v monoterapii.

Väčšina prípadov neutropénie a trombocytopenie bola mierna (1. alebo 2. stupeň podľa WHO). U pacientov liečených odporúčanými dávkami PegIntronu v kombinácii s ribavirínom sa vyskytlo niekoľko prípadov závažnejšej neutropénie (3. stupeň podľa WHO: 39 zo 186 [21 %] a 4. stupeň podľa WHO: 13 zo 186 [7 %]).

V klinickej štúdií hlásilo približne 1,2 % pacientov liečených PegIntronom alebo interferénom alfa-2b v kombinácii s ribavirínom počas liečby život ohrozujúce psychiatrické udalosti. Tieto udalosti zahŕňali myšlienky na samovraždu a pokus o samovraždu (pozri časť 4.4).

Kardiovaskulárne (KVS) nežiaduce udalosti, obzvlášť arytmia, sa javili ako súvisiace najmä s už predtým existujúcim KVS ochorením a s predchádzajúcou liečbou kardiotoxickými látkami (pozri časť 4.4). Kardiomyopatia, ktorá môže byť reverzibilná po prerušení liečby interferénom alfa, bola zriedkavo hlásená u pacientov bez predchádzajúcich známkov srdcového ochorenia.

Zriedkavo boli pri interferónoch hlásené očné poruchy, zahŕňajúce retinopatie (vrátane makulárneho edému), krvácania do sietnice, obštrukciu sietnicovej artérie alebo žily, „cotton-wool“ škvrny (škvrny podobné chumáču bavlny), stratu zrakovej ostrosti alebo výpadok v zornom poli, neuritída zrakového nervu a papilloedém (pozri časť 4.4).

V súvislosti s alfa interferónmi bola hlásená široká škála autoimunitných porúch a porúch súvisiacich s imunitným systémom, vrátane porúch štítnej žľazy, systémového lupus erytematosus, reumatoidnej artritídy (novej alebo zhoršená existujúcej), idiopatickej a trombotickej trombocytopenickej purpury, vaskulitídy, neuropatií, zahŕňajúcich mononeuropatie (pozri tiež časť 4.4, **Autoimunitné poruchy**).

HCV/HIV koinfikovaní pacienti

U pacientov s koinfekciou HCV/HIV liečených PegIntronom v kombinácii s ribavirínom boli v štúdiách hlásené ďalšie nežiaduce účinky (ktoré neboli hlásené u pacientov s jednou infekciou) s frekvenciou > 5 %: orálna kandidóza (14 %), získaná lipodystrofia (13 %), znížené CD4 lymfocyty (8 %), znížená chuť do jedla (8 %), zvýšená gamaglutamyltransferáza (9 %), bolesť chrbta (5 %), zvýšená amyláza v krvi (6 %), zvýšená hladina kyseliny mliečnej v krvi (5 %), cytolytická hepatitída (6 %), zvýšená lipáza (6 %) a bolesť končatín (6 %).

Mitochondriálna toxicita:

U HIV-pozitívnych pacientov liečených NRTI režimom súbežne s ribavirínom pre HCV koinfekciu bola hlásená mitochondriálna toxicita a laktátová acidóza (pozri časť 4.4).

Laboratórne hodnoty u pacientov s HCV/HIV koinfekciou

Aj keď sa hematologické toxicity ako neutropénia, trombocytopenia a anémia vyskytovali u pacientov s HCV/HIV koinfekciou častejšie, vo väčšine prípadov sa dajú zvládnuť úpravou dávky, zriedkavo bolo potrebné predčasne ukončiť liečbu (pozri časť 4.4). Hematologické abnormality boli hlásené častejšie u pacientov liečených PegIntronom v kombinácii s ribavirínom ako u pacientov, ktorí dostávali interferón alfa-2b v kombinácii s ribavirínom. V štúdií 1 (pozri časť 5.1) sa pokles absolútneho počtu neutrofilov pod 500 buniek/mm³ pozoroval u 4 % (8/194) pacientov a pokles trombocytov pod 50 000/mm³ u 4 % (8/194) pacientov liečených PegIntronom v kombinácii s ribavirínom. Anémia (hemoglobín < 9,4 g/dl) bola hlásená u 12 % (23/194) pacientov liečených PegIntronom v kombinácii s ribavirínom.

Pokles CD4 lymfocytov:

Liečba PegIntronom v kombinácii s ribavirínom bola spojená so znížením absolútneho počtu CD4+ buniek počas prvých 4 týždňov bez zníženia percenta CD4+ buniek. Pokles počtu CD4+ buniek bol reverzibilný po znížení dávky alebo ukončení liečby. Používanie PegIntronu v kombinácii s ribavirínom nemalo pozorovateľný negatívny vplyv na kontrolu HIV virémie počas liečby alebo následného sledovania. Údaje o bezpečnosti u pacientov s koinfekciou, ktorí majú hladiny CD4+ < 200/μl, sú obmedzené (n = 25) (pozri časť 4.4).

Oboznámte sa, prosím, aj s príslušným súhrnom charakteristických vlastností antiretrovirusových liekov, ktoré sa používajú súbežne s liečbou HCV, aby ste sa dozvedeli potrebné informácie a ako

zvládať toxicity špecifické pre každý z liekov a možné prekryvanie sa toxicít s PegIntronom v kombinácii s ribavirínom.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách boli hlásené prípady náhodného predávkovania nikdy nepresahujúce dvojnásobok predpísanej dávky. Nevyskytli sa žiadne závažné reakcie. Nežiaduce účinky ustúpili počas pokračujúceho podávania PegIntronu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulanciá, Cytokíny a imunomodulátory, Interferóny, Peginterferón alfa-2b, ATC kód: L03A B10.

Rekombinantný interferón alfa-2b je kovalentne konjugovaný s monometoxypolyetylenglykolom s priemerným stupňom substitúcie 1 molu polyméru/mol proteínu. Priemerná molekulová hmotnosť je približne 31 300, z čoho podiel bielkoviny tvorí približne 19 300.

Interferón alfa-2b

Štúdie *in vitro* a *in vivo* poukazujú na to, že biologická aktivita PegIntronu pochádza z podielu interferónu alfa-2b v ňom.

Interferóny uskutočňujú svoje bunkové aktivity väzbou na špecifické membránové receptory na povrchu buniek. Štúdie s inými interferónmi dokázali druhovú špecifickosť. Avšak určité druhy opíc, napr. opice makak Rhesus, sú vnímavé na farmakodynamickú stimuláciu po vystavení ľudskému interferónu typu 1.

Po naviazaní na bunkovú membránu interferón spustí komplex za sebou nasledujúcich intracelulárnych pochodov, vrátane indukcie určitých enzýmov. Predpokladá sa, že tento proces je, aspoň čiastočne, zodpovedný za rôzne bunkové odpovede na interferón, zahŕňajúce inhibíciu replikácie vírusu vo vírusom infikovaných bunkách, supresiu bunkovej proliferácie a také imunomodulačné aktivity, ako je zlepšenie fagocytárnej aktivity makrofágov a zvýšenie špecifickej cytotoxicity lymfocytov voči cieľovým bunkám. Na terapeutických účinkoch interferónu sa môže podieľať každá z týchto aktivít alebo všetky tieto aktivity.

Rekombinantný interferón alfa-2b tiež inhibuje replikáciu vírusu *in vitro* a *in vivo*. Hoci nie je známy presný spôsob jeho antivírusového účinku, zdá sa, že mení metabolizmus hostiteľskej bunky. Tento proces inhibuje replikáciu vírusu alebo ak replikácia nastane, spôsobuje, že progénne virióny nie sú schopné opustiť bunku.

PegIntron

Farmakodynamika PegIntronu bola stanovovaná v štúdiu na zdravých jedincoch, ktorým sa podávali stúpajúce jednorazové dávky a zisťovali sa zmeny teploty v ústnej dutine, koncentrácie efektorových proteínov, ako je sérový neopterin a 2'5'-oligoadenylátsyntetáza (2'5'-OAS), ako aj počty bielych krviniek a neutrofilov. U jedincov liečených PegIntronom sa objavilo mierne zvýšenie telesnej teploty, závislé od dávky. Po podaní jednorazových dávok PegIntronu medzi 0,25 a 2,0 mikrogramy/kg/týždeň došlo ku zvýšeniu sérových koncentrácií neopterinu závislému od veľkosti dávky. Redukcie počtu neutrofilov a bielych krviniek na konci 4. týždňa korelovali s dávkou PegIntronu.

Klinické štúdie s PegIntronom - Predtým neliečení pacienti

Vykonal sa dve kľúčové štúdie, jedna (C/I97-010) s monoterapiou PegIntronom; druhá (C/I98-580) s terapiou PegIntronom v kombinácii s ribavirínom. Pacienti vhodní pre zaradenie do týchto štúdií mali chronickú hepatitídu C potvrdenú pozitívnou HCV-RNA vyšetrenú reťazovou polymerázovou

reakciou (polymerase chain reaction - PCR) (> 30 IU/ml), výsledok biopsie pečene zodpovedajúci histologickej diagnóze chronickej hepatitídy nespôsobenej inou príčinou a abnormálnu sérovú ALT.

V štúdií s monoterapiou PegIntronom bolo celkove zaradených 916 pacientov s chronickou hepatitídou C bez predchádzajúcej liečby interferónom. Pacienti sa liečili PegIntronom (0,5; 1,0 alebo 1,5 mikrogramu/kg/týždeň) počas jedného roku a následne boli sledovaní ešte šesť mesiacov. Navyše, pre porovnanie dostávalo 303 pacientov interferón alfa-2b (3 milióny medzinárodných jednotiek [MIU] 3-krát týždenne). Táto štúdia ukázala, že PegIntron bol účinnejší ako interferón alfa-2b (**tabuľka 5**).

V kombinovanej štúdií s PegIntronom bolo liečených 1 530 predtým neliečených pacientov počas jedného roku jedným z nasledujúcich kombinovaných režimov:

- PegIntron (1,5 mikrogramu/kg/týždeň) + ribavirín (800 mg/deň), (n = 511).
- PegIntron (1,5 mikrogramu/kg/týždeň po dobu 1 mesiaca a potom 0,5 mikrogramu/kg/týždeň po dobu 11 mesiacov) + ribavirín (1 000/1 200 mg/deň), (n = 514).
- Interferón alfa-2b (3 MIU 3-krát za týždeň) + ribavirín (1 000/1 200 mg/deň), (n = 505).

V tejto štúdií bola kombinácia PegIntronu (1,5 mikrogramu/kg/týždeň) a ribavirínu významne účinnejšia ako kombinácia interferónu alfa-2b a ribavirínu (**tabuľka 5**), zvlášť u pacientov infikovaných genotypom 1 (**tabuľka 6**). Pretrvávajúca odpoveď bola stanovovaná výskytom odpovede na liečbu šesť mesiacov po jej ukončení.

Genotyp HCV a záťaž vírusom tesne pred začiatkom liečby sú prognostické faktory, o ktorých je známe, že ovplyvňujú častosť odpovede. V tejto štúdií sa však ukázalo, že častosť odpovede je závislá aj na dávke ribavirínu, ktorý sa podával v kombinácii s PegIntronom alebo s interferónom alfa-2b. Bez ohľadu na genotyp a záťaž vírusom, bola u pacientov, ktorí dostávali > 10,6 mg/kg ribavirínu (dávka 800 mg u typického 75 kg pacienta), častosť odpovede významne vyššia ako u pacientov, ktorí dostávali ≤ 10,6 mg/kg ribavirínu (**tabuľka 6**). U pacientov, ktorí dostávali > 13,2 mg/kg ribavirínu, bola častosť odpovede ešte vyššia.

Tabuľka 5 Pretrvávajúca virologická odpoveď (% HCV negatívnych pacientov)							
Liečebný režim	Monoterapia PegIntronom				PegIntron + ribavirín		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Počet pacientov	304	297	315	303	511	514	505
Odpoveď na konci liečby	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Pretrvávajúca odpoveď	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 Interferón alfa-2b 3 milióny IU
P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrogramu/kg) + ribavirín (800 mg)
P 0,5/R PegIntron (1,5 až 0,5 mikrogramu/kg) + ribavirín (1 000/1 200 mg)
I/R Interferón alfa-2b (3 milióny IU) + ribavirín (1 000/1 200 mg)
* p < 0,001 P 1,5 oproti I
** p = 0,0143 P 1,5/R oproti I/R

Tabuľka 6 Častosti pretrvávajúcej odpovede pri kombinácii PegIntron + ribavirín (podľa dávky ribavirínu, genotypu a záťaže vírusom)				
Genotyp HCV	Dávka ribavirínu (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Všetky genotypy	Všetci	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %

	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotyp 1	Všetci	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotyp 1 ≤ 600 000 IU/ml	Všetci	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotyp 1 > 600 000 IU/ml	Všetci	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	Všetci	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrogramu/kg) + ribavirín (800 mg)
P 0,5/R PegIntron (1,5 až 0,5 mikrogramu/kg) + ribavirín (1 000/1 200 mg)
I/R Interferón alfa-2b (3 milióny IU) + ribavirín (1 000/1 200 mg)

Celkovo bola v štúdií s monoterapiou PegIntronom kvalita života menej ovplyvnená dávkou 0,5 mikrogramu/kg PegIntronu ako dávkou 1,0 mikrogramu/kg PegIntronu raz týždenne alebo dávkou interferónu alfa-2b 3 MIU trikrát do týždňa.

V jednom skúšaní dostávalo 224 pacientov s genotypom 2 alebo 3 PegIntron v dávke 1,5 mikrogramu/kg subkutánne jedenkrát týždenne v kombinácii s 800 mg - 1 400 mg ribavirínu p. o. (na základe telesnej hmotnosti, iba traja pacienti s hmotnosťou > 105 kg dostávali dávku 1 400 mg); pacienti boli liečení 6 mesiacov (**Tabuľka 7**). Dvadsaťštyri % pacientov malo mostíkovú fibrózu alebo cirhózu pečene (Knodell 3/4).

Tabuľka 7. Virologická odpoveď na konci liečby, pretrvávajúca virologická odpoveď a relaps podľa genotypu HCV a záťaže vírusom*

	PegIntron 1,5 µg/kg raz týždenne plus ribavirín 800 – 1 400 mg/deň		
	Odpoveď na konci liečby	Pretrvávajúca virologická odpoveď	Relaps
Všetci pacienti	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)	5 % (1/20)
	> 600 000 IU/ml	100 % (22/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
	≤ 600 000 IU/ml	93 % (92/99)	8 % (7/91)
	> 600 000 IU/ml	93 % (77/83)	23 % (17/75)

* Každý subjekt, ktorý mal pri návšteve v 12. týždni sledovania nedetekovateľnú hladinu HCV-RNA a pri návšteve v 24. týždni sledovania mal chýbajúce údaje, bol považovaný za subjekt s pretrvávajúcou odpoveďou. Každý subjekt, u ktorého chýbali údaje v 12. týždni sledovania a neskôr, sa pokladal za neodpovedajúceho v 24. týždni sledovania.

V tomto skúšaní bola 6-mesačná liečba lepšie tolerovaná ako jednoročná liečba počas kľúčového kombinovaného skúšania; prerušenie liečby 5 % oproti 14 %, zmeny dávky 18 % oproti 49 %.

V neporovnávacom skúšaní 235 pacientov s genotypom 1 a nízkou záťažou vírusom (< 600 000 IU/ml) dostávalo PegIntron 1,5 mikrogramu/kg subkutánne raz týždenne v kombinácii s ribavirínom v dávke upravenej podľa telesnej hmotnosti. Celková častota pretrvávajúcej odpovede bola po 24-týždňovej liečbe 50 %. Štyridsaťjeden percent jedincov (97/235) malo v 4. a v 24. týždni liečby nedetekovateľné plazmatické hladiny HCV-RNA. V tejto podskupine bola častota pretrvávajúcej virologickej odpovede 92 % (89/97). Vysoká častota pretrvávajúcej odpovede v tejto

podskupine pacientov sa zistila pri predbežnej analýze (n = 49) a bola prospektívne potvrdená (n = 48).

Obmedzené údaje z minulosti ukazujú, že 48-týždňová liečba môže byť spojená s vyššou častotou pretrvávajúcej odpovede (11/11) a s nižším rizikom relapsu (0/11 v porovnaní so 7/96 po 24-týždňovej liečbe).

Predvídateľnosť udržania virologickej odpovede - Predtým neliečení pacienti

Virologická odpoveď do 12. týždňa, definovaná ako zníženie vírusovej záťaže o 2-log alebo nedetegovateľné hladiny HCV-RNA, sa ukázala ako vhodná na predvídanie udržania odpovede (**Tabuľka 8**).

Tabuľka 8 Predvídateľnosť udržania odpovede podľa virologickej odpovede v 12. týždni a genotypu*				
Liečba	Genotyp	Virologická odpoveď v 12. týždni	Udržanie odpovede	Negatívna prediktívna hodnota
PegIntron 1,5 + ribavirín (> 10,6 mg/kg) 48 týždňová liečba	1	Áno 75 % (82/110)	71 % (58/82)	----
		Nie 25 % (28/110)	0 % (0/28)	100 %
PegIntron 1,5 + ribavirín 800 – 1 400 mg 24 týždňová liečba	2 a 3	Áno 99 % (213/215)	83 % (177/213)	----
		Nie 1 % (2/215)	50 % (1/2)	50 %

* odzrkadľuje pacientov, u ktorých boli k dispozícii údaje z 12 týždňov

Negatívna prediktívna hodnota pre udržanie odpovede bola u pacientov liečených PegIntronom v monoterapii 98 %.

Pacienti s HCV/HIV koinfekciou

U pacientov koinfikovaných vírusmi HIV a HCV sa uskutočnili dve skúšania. Odpoveď na liečbu v oboch týchto skúšaniach je uvedená v **tabuľke 9**. Štúdia 1 (RIBAVIC; P01017) bola randomizovaná, multicentrická štúdia, do ktorej bolo zaradených 412 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C a HIV koinfekciou. Pacienti boli randomizovaní buď na liečbu PegIntronom (1,5 µg/kg/týždeň) plus ribavirínom (800 mg/deň), alebo na liečbu interferónom alfa-2b (3 MIU TIW) plus ribavirínom (800 mg/deň); liečba trvala 48 týždňov s následným sledovaním 6 mesiacov. Štúdia 2 (P02080) bola randomizovaná štúdia v jednom centre, do ktorej bolo zaradených 95 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C a HIV koinfekciou. Pacienti boli randomizovaní buď na liečbu PegIntronom (100 alebo 150 µg/týždeň na základe telesnej hmotnosti) plus ribavirínom (800 - 1 200 mg/deň na základe telesnej hmotnosti), alebo na liečbu interferónom alfa-2b (3 MIU TIW) plus ribavirínom (800 – 1 200 mg/deň na základe telesnej hmotnosti). Dĺžka liečby bola 48 týždňov s následným sledovaním 6 mesiacov, s výnimkou pacientov infikovaných genotypmi 2 alebo 3 a s vírusovou záťažou < 800 000 IU/ml (Amplicor), ktorí boli liečení 24 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním.

Tabuľka 9 Pretrvávajúca virologická odpoveď po liečbe PegIntronom v kombinácii s ribavirínom u pacientov s HCV/HIV koinfekciou na základe genotypu						
	Štúdia 1 ¹			Štúdia 2 ²		
	PegIntron (1,5 µg/kg/týždeň) + ribavirín	Interferón alfa-2b (3 MIU TIW) + ribavirín	hodnota p ^a	PegIntron (100 alebo 150 µg/týždeň) + ribavirín	Interferón alfa-2b (3 MIU TIW) + ribavirín	hodnota p ^b

	(800 mg)	(800 mg)		(800 – 1 200 mg) ^d	(800 – 1 200 mg) ^d	
Spolu	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 medzinárodných jednotiek; TIW = trikrát týždenne.

a: hodnota p založená na Cochran-Mantel Haenszelovom Chi square teste.

b: hodnota p založená na chi-square teste.

c: účastníci < 75 kg dostávali PegIntron v dávke 100 µg/týždeň a účastníci ≥ 75 kg dostávali PegIntron v dávke 150 µg/týždeň.

d: dávkovanie ribavirínu bolo 800 mg u pacientov < 60 kg, 1 000 mg u pacientov 60 - 75 kg a 1 200 mg u pacientov > 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 odpoveď

V štúdiu 1 sa pred liečbou a po liečbe vykonávali biopsie pečene; výsledky boli dostupné od 210 z 412 účastníkov (51 %). U účastníkov liečených PegIntronom v kombinácii s ribavirínom pokleslo ako Metavir skóre, tak Ishak stupeň. Tento pokles bol významný u odpovedajúcich pacientov (-0,3 pre Metavir a -1,2 pre Ishak) a stabilný (-0,1 pre Metavir a -0,2 pre Ishak) u neodpovedajúcich pacientov. Čo sa týka aktivity ochorenia, približne u jednej tretiny pacientov s pretrvávajúcou odpoveďou došlo k zlepšeniu a u žiadneho pacienta sa nepozorovalo zhoršenie. V tejto štúdiu sa nepozorovalo žiadne zlepšenie pokiaľ ide o fibrózu. Steatóza sa významne zlepšila u pacientov infikovaných vírusom HCV genotypu 3.

Opakovaná liečba PegIntronom/ribavirínom po zlyhaniach predchádzajúcej liečby

V rámci nekomparatívneho skúšania bolo 1336 pacientov so stredne závažnou až závažnou fibrózou, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba kombináciou alfa interferónu s ribavirínom, opakovane liečených podkožne aplikovaným PegIntronom v dávke 1,5 mikrogramu/kg 1x týždenne v kombinácii s ribavirínom, ktorého dávka bola upravená podľa telesnej hmotnosti. Zlyhanie predchádzajúcej liečby bolo definované ako relaps alebo žiadna odpoveď (pozitivita HCV-RNA na konci najmenej 12-týždňovej liečby).

Pacienti, u ktorých bola zaznamenaná negativita na HCV-RNA v 12. týždni liečby pokračovali v liečbe ďalších 48 týždňov a ich stav sa sledoval ešte 24 týždňov po liečbe. Reakcia na liečbu bola definovaná ako nedetegovateľná hladina HCV-RNA počas 24 týždňov po liečbe (**Tabuľka 10**).

Tabuľka 10 Miera reakcií na opakovanú liečbu po zlyhaniach predchádzajúcej liečby				
	interferón alfa-2b/Ribavirin		peginterferón alfa-2b/Ribavirin	
	SVR %(n)	99 % CI	SVR %(n)	99 % CI
Celkovo	25 (255/1,030)	21, 28	16 (48/299)	11, 22
Predchádzajúca reakcia				
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)	-

Skóre METAVIR 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
Východisková vírusová záťaž				
HVL ($\geq 600,000$ IU/ml)	21 (128/622)	16, 25	9 (17/192)	4, 14
LVL ($< 600,000$ IU/ml)	31 (127/406)	25, 37	29 (30/105)	17, 40

Pozn.: Pacienti nereagujúci na liečbu (non-responder) sú definovaní sérovou/plazmatickou pozitivitou HCV-RNA na konci najmenej 12-týždňovej liečby.

Sérová hladina HCV-RNA sa stanovuje v centrálnom laboratóriu experimentálnou kvantitatívnou analýzou polymerázovej reťazovej reakcie.

Celkovo sa týmto experimentálnym vyšetrením v 12. týždni liečby zistili nedetegovateľné plazmatické hladiny HCV-RNA u približne 37 % pacientov (limit detekcie 125 IU/ml). V tejto podskupine sa zaznamenalo 57 % prípadov (282/499) zachovanej miery virologickej odpovede. U pacientov, u ktorých už skôr zlyhala liečba nepegylovanými interferónmi či pegylovanými interferónmi pri negativite v 12. týždni, sa zaznamenalo 59 %, respektíve 47% prípadov zachovanej miery odpovede. U pacientov s > 2 log znížením vírusovej záťaže, avšak detegovateľnými hladinami vírusu v 12. týždni bol celkový odhad SVR približne 6 %.

U pacientov nereagujúcich na predchádzajúcu liečbu pegylovanými interferónmi/ribavirinom (non-responders) bola nižšia pravdepodobnosť odpovede na opakovanú liečbu ako u pacientov nereagujúcich na predchádzajúcu liečbu nepegylovanými interferónmi/ribavirinom (4 % oproti 17 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

PegIntron je dobre charakterizovaný polyetylén glykolom modifikovaný („pegylovaný“) derivát interferónu alfa-2b a je predominantne zložený z monopegylovaných molekúl. Plazmatický polčas PegIntronu je v porovnaní s nepegylovaným interferónom alfa-2b predĺžený. PegIntron má schopnosť depegylovať sa na voľný interferón alfa-2b. Biologická aktivita pegylovaných izomérov je kvalitatívne podobná, ale slabšia ako aktivita voľného interferónu alfa-2b.

Po subkutánnom podaní sa maximálne sérové koncentrácie objavia medzi 15 - 44 hodinami po podaní a pretrvávajú až 48 – 72 hodín po podaní dávky.

Hodnoty C_{max} a AUC PegIntronu narastajú v závislosti na dávke. Priemerný zdanlivý distribučný objem je 0,99 l/kg.

Po opakovanom podaní dochádza k akumulácii imunoreaktívnych interferónov. Biologické vyšetrenia však ukázali, že napriek tomu dochádza len k miernemu nárastu biologickej aktivity.

Priemerný (SD) polčas vylučovania PegIntronu je približne 40 hodín (13,3 hodín) so zdanlivým klírensom 22,0 ml/hod.kg. Mechanizmus uplatňujúci sa pri klírense interferónov u človeka zatiaľ nebol úplne objasnený. Vylučovanie obličkami sa však podieľa na menšej časti (približne 30 %) zdanlivého klírensu PegIntronu.

Funkcia obličiek: Obličkový klírens zrejme predstavuje 30 % celkového klírensu PegIntronu. V štúdií s jednou dávkou (1,0 mikrogram/kg) u pacientov s poruchou funkcie obličiek C_{max} , AUC a polčas narastali v závislosti na stupni poškodenia obličiek.

Po viacnásobných dávkach PegIntronu (1,0 mikrogram/kg podávaný subkutánne každý týždeň počas 4 týždňov) u pacientov so stredne ťažkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu 30 - 49 ml/min) je klírens PegIntronu znížený priemerne o 17 % a u pacientov s ťažkým poškodením obličiek (klírens

kreatinínu 15 - 29 ml/min) priemerne o 44 %, v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek. Na základe údajov s jednorazovou dávkou, bol klírens podobný u pacientov s ťažkým poškodením obličiek, ktorí neboli dialyzovaní, a u pacientov, ktorí dialyzovaní boli. Dávka PegIntronu pre monoterapiu sa má u pacientov so stredne ťažkým alebo ťažkým poškodením obličiek redukovať (pozri časti 4.2 a 4.4). Pacienti s klírensom kreatinínu < 50 ml/min sa nesmú liečiť PegIntronom v kombinácii s ribavirínom (pozri časť 4.3).

Kvôli výraznej interindividuálnej variabilite farmakokinetiky interferónu sa odporúča, aby boli pacienti s ťažkým poškodením obličiek počas liečby PegIntronom starostlivo sledovaní (pozri časť 4.2).

Funkcia pečene: U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nebola farmakokinetika PegIntronu hodnotená.

Starší pacienti vo veku \geq 65 rokov: Farmakokinetika PegIntronu po jednorazovej subkutánnej dávke 1,0 mikrogram/kg nebola ovplyvnená vekom. Tieto údaje naznačujú, že so zvyšujúcim sa vekom nie je úprava dávky PegIntronu potrebná.

Pacienti mladší ako 18 rokov: V tejto skupine pacientov nebolo vykonané špecifické farmakokinetické hodnotenie. PegIntron je indikovaný na liečbu chronickej hepatitídy C len u pacientov vo veku 18 a viac rokov.

Interferón neutralizujúce faktory: Testy stanovujúce interferón neutralizujúce faktory sa vykonali na vzorkách séra od pacientov, ktorí dostávali PegIntron v rámci klinického skúšania. Interferón neutralizujúce faktory sú protilátky, ktoré neutralizujú protivírusovú aktivitu interferónu. Klinická incidencia neutralizujúcich faktorov u pacientov, ktorí dostávali PegIntron v dávke 0,5 mikrogramu/kg, je 1,1 %.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

PegIntron: V štúdiách toxicity u opíc neboli zistené žiadne iné nežiaduce účinky ako v klinických štúdiách. Tieto štúdie mali kvôli výskytu anti-interferónových protilátok u väčšiny opíc obmedzené trvanie 4 týždne.

Reprodukčné štúdie sa s PegIntronom nerobili. Bolo preukázané, že interferón alfa-2b je abortívum u primátov. PegIntron pravdepodobne tiež spôsobuje tento účinok. Vplyvy na fertilitu neboli stanovené. Nie je známe, či sa zložky tohto lieku vylučujú v experimente do mlieka zvierat alebo do materského mlieka (pozri časť 4.6 pre príslušné informácie pre ľudí o gravidite a dojčení). U PegIntronu sa nepreukázal genotoxický potenciál.

Relatívna netoxickosť monometoxypolyetylénglykolu (mPEG), ktorý sa uvoľňuje z PegIntronu pri jeho metabolizovaní *in vivo*, sa dokázala v predklinických štúdiách akútnej a subchronickej toxicity u hlodavcov a opíc, v štandardných štúdiách embryofetálneho vývoja a v *in vitro* skúškach mutagenity.

PegIntron v kombinácii s ribavirínom: Keď sa PegIntron použil v kombinácii s ribavirínom, nespôsobil žiadne účinky, ktoré by sa neboli vyskytli pri použití každého liečiva samostatne. Najväčšou, s liečbou spojenou zmenou, bola reverzibilná, mierna až stredne ťažká anémia, závažnosť ktorej bola väčšia, než závažnosť anémie spôsobenej ktoroukoľvek z jednotlivých účinných látok samostatne.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok na injekčný roztok:

Hydrogénfosforečnan sodný bezvodý,
Dihydrát dihydrogénfosforečnanu sodného,
Sacharóza,
Polysorbát 80.

Rozpúšťadlo na parenterálne použitie:

Voda na injekciu.

Objem, ktorý možno podať z naplneného pera = 0,5 ml.

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa musí rekonštituovať len dodávaným rozpúšťadlom (pozri časť 6.6). Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po rekonštitúcii:

- Bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita počas používania 24 hodín pri 2 °C - 8°C.
- Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije ihneď, čas a podmienky uchovávania počas používania a pred vlastným použitím sú zodpovednosťou používateľa. Normálne by tento čas nemal prekročiť 24 hodín pri 2 °C - 8°C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchovávajúte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok a rozpúšťadlo sú obsiahnuté v dvojkomorovej náplni z kremičitého skla typu I, ktorého komory sú oddelené bromobutylovým gumovým piestom. Náplň je uzatvorená na jednom konci polypropylénovým viečkom s bromobutylovým gumovým tesnením a na druhom konci bromobutylovým gumovým piestom.

PegIntron 50 mikrogramov, 80 mikrogramov, 100 mikrogramov, 120 mikrogramov, 150 mikrogramov sa dodáva ako:

- 1 pero obsahujúce prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, 1 injekčná ihla a 2 čistiace tampóny;
- 4 perá obsahujúce prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, 4 injekčné ihly a 8 čistiacich tampónov;
- 6 pier obsahujúcich prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, 6 injekčných ihli a 12 čistiacich tampónov;
- 12 pier obsahujúcich prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, 12 injekčných ihli a 24 čistiacich tampónov.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Naplnené pero PegIntron obsahuje prášok peginterferónu alfa-2b v sile 50 mikrogramov, 80 mikrogramov, 100 mikrogramov, 120 mikrogramov, 150 mikrogramov a rozpúšťadlo na prípravu roztoku na jednorazové použitie. Obsah každého pera sa rekonštituuje rozpúšťadlom (voda na injekciu) dodaným v dvojkomorovej náplni tak, aby sa mohlo podať až 0,5 ml roztoku. Malé množstvo sa stratí pri príprave PegIntronu na injekčné podanie, keď sa dávka meria a injikuje. Z tohto dôvodu každé pero obsahuje nadbytočné množstvo rozpúšťadla aj prášku PegIntron, čím sa zaistí podanie nominálnej dávky v 0,5 ml injekčného roztoku PegIntron. Rekonštituovaný roztok má

koncentráciu 50 mikrogramov v 0,5 ml, 80 mikrogramov v 0,5 ml, 100 mikrogramov v 0,5 ml, 120 mikrogramov v 0,5 ml, 150 mikrogramov v 0,5 ml.

Po rekonštitúcii prášku podľa návodu, po upevnení injekčnej ihly a nastavení predpísanej dávky sa PegIntron injikuje subkutánne. Úplný a ilustrovaný súbor pokynov sa dodáva ako príloha k Písomnej informácii pre používateľov.

Pred podávaním vyberte naplnené pero PegIntron z chladničky, umožníte tak rozpúšťadlu dosiahnuť izbovú teplotu (nie viac ako 25 °C).

Ako pri všetkých parenterálnych liekoch, pred podaním zrakom skontrolujte rekonštituovaný roztok. Rekonštituovaný roztok má byť číry a bezfarebný. Ak má roztok zmenenú farbu alebo sú v ňom prítomné pevné častičky, liek nepoužite. Po podaní dávky naplnené pero aj s akýmkoľvek nepoužitým roztokom v ňom odhod'te.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

PegIntron 50 mikrogramov, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnený v pere

EU/1/00/131/031

EU/1/00/131/032

EU/1/00/131/033

EU/1/00/131/034

PegIntron 80 mikrogramov, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnený v pere

EU/1/00/131/035

EU/1/00/131/036

EU/1/00/131/037

EU/1/00/131/038

PegIntron 100 mikrogramov, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnený v pere

EU/1/00/131/039

EU/1/00/131/040

EU/1/00/131/041

EU/1/00/131/042

PegIntron 120 mikrogramov, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnený v pere

EU/1/00/131/043

EU/1/00/131/044

EU/1/00/131/045

EU/1/00/131/046

PegIntron 150 mikrogramov, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnený v pere

EU/1/00/131/047

EU/1/00/131/048

EU/1/00/131/049

EU/1/00/131/050

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 6. február 2002

Dátum posledného predĺženia: 25. máj 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

30/10/2007

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>