

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Léčivý přípravek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PegIntron 50 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
PegIntron 80 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
PegIntron 100 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
PegIntron 120 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
PegIntron 150 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

PegIntron 50 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 50 mikrogramů peginterferonu alfa-2b podle měření proteinové báze.
Po rozpuštění podle návodu obsahuje jedna injekční lahvička 50 mikrogramů/0,5 ml peginterferonu alfa-2b.

PegIntron 80 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 80 mikrogramů peginterferonu alfa-2b podle měření proteinové báze.
Po rozpuštění podle návodu obsahuje jedna injekční lahvička 80 mikrogramů/0,5 ml peginterferonu alfa-2b.

PegIntron 100 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mikrogramů peginterferonu alfa-2b podle měření proteinové báze.
Po rozpuštění podle návodu obsahuje jedna injekční lahvička 100 mikrogramů/0,5 ml peginterferonu alfa-2b.

PegIntron 120 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 120 mikrogramů peginterferonu alfa-2b podle měření proteinové báze.
Po rozpuštění podle návodu obsahuje jedna injekční lahvička 120 mikrogramů/0,5 ml peginterferonu alfa-2b.

PegIntron 150 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 150 mikrogramů peginterferonu alfa-2b podle měření proteinové báze.
Po rozpuštění podle návodu obsahuje jedna injekční lahvička 150 mikrogramů/0,5 ml peginterferonu alfa-2b.

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

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

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 40 mg sacharózy na 0,5 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Bílý prášek.

Čiré a bezbarvé rozpouštědlo.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí (trojkombinace)

Přípravek PegIntron v kombinaci s ribavirinem a boceprevirem (trojkombinace) je určen k léčbě infekce chronickou hepatitidou C (CHC) genotypu 1 u dospělých pacientů (18 let a více) s kompenzovaným onemocněním jater, kteří nebyli dříve léčeni, nebo u kterých selhala předchozí léčba (viz bod 5.1).

Pokud budete užívat přípravek PegIntron v kombinaci s těmito léky, prostudujte si, prosím, souhrny údajů o přípravku (SPC) ribavirinu a bocepreviru.

Dospělí (dvojkombinace a monoterapie)

Přípravek PegIntron je určen k léčbě dospělých pacientů (18 let a více) s CHC, 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).

Přípravek PegIntron v kombinaci s ribavirinem (dvojkombinace) je určen k léčbě infekce CHC u dospělých pacientů, kteří nebyli dříve léčeni, včetně pacientů s klinicky stabilní HIV koinfekcí a u dospělých pacientů, u kterých selhala předchozí léčba interferonem alfa (pegylovaným nebo nepegylovaným) v kombinaci s ribavirinem nebo monoterapií interferonem alfa (viz bod 5.1).

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

Pokud budete užívat přípravek PegIntron v kombinaci s ribavirinem, prostudujte si, prosím, SPC ribavirinu.

Pediatrická populace (dvojkombinace)

Přípravek PegIntron je indikován v kombinaci s ribavirinem k léčbě chronické hepatitidy C u dětí ve věku 3 let a starších a dospívajících, 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, která může být u některých pacientů ireverzibilní. Rozhodnutí pro zahájení léčby by se mělo učinit individuálně, případ od případu (viz bod 4.4).

Pokud budete užívat přípravek PegIntron v kombinaci s ribavirinem, prostudujte si, prosím, 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.

Dávkování

Přípravek PegIntron by měl být podáván subkutánní injekcí jednou týdně. Podávaná dávka u dospělých závisí na tom, zda se používá v kombinované léčbě (dvojkombinaci nebo trojkombinaci) nebo jako monoterapie.

Kombinovaná léčba přípravkem PegIntron (dvojkombinace nebo trojkombinace)

Dvojkombinace (přípravek PegIntron s ribavirinem): uplatňuje se u všech dospělých pacientů a pediatrických pacientů ve věku 3 let a starších.

Trojkombinace (přípravek PegIntron s ribavirinem a boceprevirem): uplatňuje se u dospělých pacientů s CHC genotypu 1.

Dospělí - Doporučená dávka

V kombinaci s tobolkami ribavirinu se přípravek 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 přípravku PegIntron podle kategorií tělesné hmotnosti jak uvádí **tabulka 1**. Tobolky ribavirinu se užívají perorálně každý den, ve dvou dílčích dávkách, při jídle (ráno a večer).

Tabulka 1 Dávkování při kombinované terapii*

Tělesná hmotnost (kg)	PegIntron		Ribavirin tobolky	
	Síla přípravku PegIntron (µg/0,5 ml)	Podávejte jednou týdně (ml)	Celková denní dávka ribavirinu (mg)	Počet tobolek (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4
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 - 80	120	0,5	1 000	5 ^b
81 - 85	120	0,5	1 200	6 ^c
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

* Pro podrobné informace o dávkování bocepreviru při užívání trojkombinaci si prosím prostudujte SPC bocepreviru.

Dospělí - Trvání léčby - Dosud neléčení pacienti

Trojkombo: Prostudujte si prosím SPC bocepreviru.

Dvojkombinace: 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).
 - U pacientů s detekovatelnou hladinou HCV-RNA, ale s jejím poklesem ≥ 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 (t.j. celkem 48 týdnů). Pokud je však hladina HCV-RNA ve 24. týdnu stále detekovatelná, mělo by se zvážit přerušení 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 trvající 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 dvojkombinací 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 dvojkombinací genotypu 1.

Dospělí - Trvání léčby – Koinfekce HCV/HIV

Dvojkombinace: Doporučená délka léčby dvojkombinací 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 dvojkombinací byla pozorována pozitivní prediktivní hodnota 50 % (52/104; klinické hodnocení 1).

Dospělí - Trvání léčby – Znovu léčení pacienti

Trojkomboinace: Prostudujte si prosím SPC bocepreviru.

Dvojkombinace: 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 dvojkombinací 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.

Pediatriká populace (pouze dvojkombinace) – Doporučená dávka

Dávkování pro děti ve věku 3 let a starší a mladistvé pacienty se u přípravku PegIntron odvozuje z povrchu těla a u ribavirinu z tělesné hmotnosti. Doporučená dávka přípravku PegIntron je 60 µg/m²/týden subkutánně, v kombinaci s ribavirinem 15 mg/kg/den perorálně ve dvou rozdělených dávkách podávaných s jídlem (ráno a večer).

Pediatriká populace (pouze dvojkombinace) - Trvání léčby

- Genotyp 1:
Doporučená délka trvání léčby dvojkombinací 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 dospívajících 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 dvojkombinací je 24 týdnů.
- Genotyp 4:
V klinickém hodnocení bylo kombinací PegIntron/ribavirin léčeno pouze 5 dětí a dospívajících s genotypem 4. Doporučená délka trvání léčby dvojkombinací je 1 rok. Doporučuje se, aby u dětí a dospívajících 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

Doporučená dávka

Pro monoterapii přípravkem PegIntron platí dávkovací schéma 0,5 nebo 1,0 µg/kg/týden. Nejvyšší dostupná síla přípravku PegIntron je 50 µg/0,5 ml; vzhledem k tomu u pacientů, jimž je předepsáno 0,5 µg/kg/týden, musejí být dávky objemově upraveny, jak ukazuje **tabulka 2**. Pro dávku

1,0 µg/kg je možno provést obdobné objemové úpravy, nebo je možno užít jiné síly, jak ukazuje **tabulka 2**. Monoterapie přípravkem PegIntron nebyla studována u pacientů s koinfekcí HCV/HIV.

Tabulka 2 Dávkování při monoterapii

Tělesná hmotnost (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	Síla přípravku PegIntron (µg/0,5 ml)	Podávejte jednou týdně (ml)	Síla přípravku PegIntron (µg/0,5 ml)	Podávejte jednou týdně (ml)
30 - 35	50*	0,15	80	0,2
36 - 45	50*	0,2	50	0,4
46 - 56	50*	0,25	50	0,5
57 - 72	80	0,2	80	0,4
73 - 88	50	0,4	80	0,4
89 - 106	50	0,5	100	0,5
107 - 120**	80	0,4	120	0,5

Minimální možná dávka při podání perem je 0,2 ml.

* Nutno použít injekční lahvičku.

** Pro pacienty > 120 kg se dávka přípravku PegIntron musí vypočítat na základě individuální hmotnosti pacienta. K tomu může být potřeba kombinovat různé síly a objemy přípravku PegIntron.

Trvání léčby

U pacientů, kde se dostavila virologická odpověď ve 12. týdnu, by měla léčba pokračovat po dobu dalších nejméně tři 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 (monoterapie a kombinovaná léčba)

Pokud se během podávání přípravku PegIntron v monoterapii nebo kombinované léčbě projeví závažné nežádoucí účinky nebo abnormality laboratorních testů, dávkování přípravku PegIntron a/nebo ribavirinu se musí podle potřeby upravit tak, aby nežádoucí účinky opět vymizely. Snížení dávky bocepreviru se nedoporučuje. Boceprevir nesmí být podáván bez přípravku PegIntron a ribavirinu. Protože dodržování režimu léčby může být významné pro její výsledek, měla by být dávka přípravku PegIntron a ribavirinu udržována pokud možno co nejbližší doporučené standardní dávce. Pro úpravu dávek byly v klinických studiích vypracovány pokyny.

Pokyny pro redukci dávek při kombinované terapii

Tabulka 2a Pokyny pro úpravu dávek při kombinované terapii na základě laboratorních parametrů

Laboratorní hodnoty	Snižte pouze denní dávku ribavirinu (viz poznámka 1), pokud:	Snižte pouze dávku přípravku PegIntron (viz poznámka 2), pokud:	Přerušete kombinovanou terapii, pokud:
Hemoglobin	≥ 8,5 g/dl a < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Dospělí: Hemoglobin u pacientů se stabilním srdečním onemocněním v anamnéze Děti a dospívající: 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	-	≥ 1,0 x 10 ⁹ /l a < 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1,0 x 10 ⁹ /l

Neutrofilly	-	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ $a < 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocyty	-	$\geq 25 \times 10^9/l$ $a < 50 \times 10^9/l$ (dospělí) $\geq 50 \times 10^9/l$ $a < 70 \times 10^9/l$ (děti a dospívající)	$< 25 \times 10^9/l$ (dospělí) $< 50 \times 10^9/l$ (děti a dospívající)
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 nebo 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 na 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 tabletu 200 mg ráno a dvě tablety 200 mg večer.

U dětí a dospívajících 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 dávky v monoterapii.

U dětí a dospívajících pacientů je první snížení dávky přípravku PegIntron na 40 µg/m²/týden a druhé snížení dávky přípravku PegIntron na 20 µg/m²/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 dospívajících dosahuje dvoustupňovou úpravou doporučené dávky z původní počáteční dávky 60 µg/m²/týden na 40 µg/m²/týden a pak na 20 µg/m²/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 (µg/0,5 ml)	Podané množství přípravku u PegIntro n (µg)	Podaný objem přípravku u PegIntro n (ml)	Tělesná hmotnost (kg)	Síla přípravku PegIntron (µg/0,5 ml)	Podané množství přípravku u PegIntro n (µg)	Podaný objem přípravku u PegIntro n (ml)
< 40	50	35	0.35	< 40	50	20	0.2
40 – 50	120	48	0.2	40 – 50	50	25	0.25
51 – 64	80	56	0.35	51 – 64	80	32	0.2
65 – 75	100	70	0.35	65 – 75	50	35	0.35
76 – 85	80	80	0.5	76 – 85	120	48	0.2

86 - 105	120	96	0.4	86 – 105	50	50	0.5
> 105	150	105	0.35	> 105	80	64	0.4

Pokyny pro redukci dávkování přípravku PegIntron v monoterapii u dospělých

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

Tabulka 3a Pokyny pro úpravu 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:
Neutrofilů	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ a $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocyty	$\geq 25 \times 10^9/l$ a $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

U dospělých pacientů užívajících 0,5 µg/kg přípravku PegIntron v monoterapii lze snížení dávky provést snížením předepsaného objemu o polovinu, jak je uvedeno v **tabulce 3b**.

Tabulka 3b Redukovaná dávka přípravku PegIntron (0,25 µg/kg) při schématu 0,5 µg/kg v monoterapii u dospělých

Tělesná hmotnost (kg)	Síla přípravku PegIntron (µg/0,5ml)	Podávané množství přípravku PegIntron (µg)	Podávaný objem přípravku PegIntron (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

Minimální možná dávka při podání perem je 0,2 ml.

* Nutno použít injekční lahvičku.

** Pro pacienty > 20 kg se dávka přípravku PegIntron musí vypočítat na základě individuální hmotnosti pacienta. K tomu může být potřeba kombinovat různé síly a objemy přípravku PegIntron.

U dospělých pacientů užívajících 1,0 µg/kg přípravku PegIntron v monoterapii lze snížení dávky provést snížením předepsaného objemu o polovinu nebo použitím nižší síly, jak je uvedeno v **tabulce 3c**.

Tabulka 3c Redukovaná dávka přípravku PegIntron (0,5 µg/kg) při schématu 1,0 µg/kg v monoterapii u dospělých

Tělesná hmotnost (kg)	Síla přípravku PegIntron (µg/0,5ml)	Podávané množství přípravku PegIntron (µg)	Podávaný objem přípravku PegIntron (ml)
30-35	50*	15	0,15

36-45	50*	20	0,20
46-56	50*	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

Minimální možná dávka při podání perem je 0,2 ml.

* Nutno použít injekční lahvičku.

** Pro pacienty > 120 kg, se dávka přípravku PegIntron musí vypočítat na základě individuální hmotnosti pacienta. K tomu může být potřeba kombinovat různé síly a objemy přípravku PegIntron.

Speciální populace

Poškození funkce ledvin

Monoterapie

Přípravek PegIntron by měl být u pacientů se středně závažným až závažným ledvinovým poškozením používán s opatrností. U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/minutu) by měla být počáteční dávka přípravku PegIntron snížena o 25 %. U pacientů se závažnou poruchou funkce 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 přípravek PegIntron podáván v kombinované léčbě, by měli být sledováni s větší pozorností s ohledem na možný rozvoj anemie.

Poškození 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.

Starší pacienti (≥ 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).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Přípravek PegIntron se má podávat jako subkutánní injekce. Informace o zvláštním zacházení viz bod 5.6. Pokud lékař rozhodne, že je to vhodné mohou si pacienti přípravek PegIntron injikovat sami, s další lékařskou péčí v případě potřeby.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kterýkoli z interferonů nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- 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 ≥ 6 ;
- Kombinace přípravku PegIntron s telbivudinem.

Pediatrická populace

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

Kombinovaná léčba

Prostudujte si také SPC ribavirinu a bocepreviru, pokud je přípravek PegIntron podáván v kombinované léčbě 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 nebo vražedné 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 dospělých 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 vyšetření odpovídajících individuálních diagnostických a terapeutických opatření k léčbě psychiatrického stavu.

- U dětí a dospívajících s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze je užívání přípravku PegIntron kontraindikováno (viz bod 4.3). U dětí a dospívajících 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. depresi, emoční labilitě a spavosti).

Pacienti s užíváním/zneužíváním psychoaktivních látek

U pacientů s infekcí HCV, kteří současně trpí poruchami způsobenými užíváním psychoaktivních látek (alkohol, konopí atd.) je při léčbě interferonem alfa zvýšené riziko rozvoje psychiatrických poruch nebo zhoršení stávajících psychiatrických poruch. Pokud je léčba interferonem alfa kombinována u těchto pacientů za nezbytnou, má být pečlivě posouzena přítomnost psychiatrických komorbidit a rizika užívání jiných psychoaktivních látek. Pokud je to nezbytné, je třeba při vyšetření, léčbě a sledování pacienta zvážit interdisciplinární přístup se zapojením psychiatra nebo odborníka na závislosti. Pacienta je třeba pečlivě sledovat v průběhu léčby a dokonce i po přerušení léčby. Doporučuje se včasný zásah při opětovném nástupu nebo při rozvoji psychiatrických poruch.

Růst a vývoj (dětí a dospívajících)

V průběhu léčby, která trvala až 48 týdnů, byl u pacientů ve věku 3 až 17 let častý pokles tělesné hmotnosti a inhibice růstu. Dlouhodobé údaje dostupné u dětí léčených kombinací pegylovaný interferon/ribavirin naznačují podstatné zpomalení růstu. Třicet dva procent (30/94) subjektů vykázalo 5 let po dokončení léčby pokles o > 15 percentilů v percentilu „výška k věku“ (viz body 4.8 a 5.1).

Individuální hodnocení poměru přínosu/rizika u dětí

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

- Je důležité vzít v úvahu, že kombinovaná léčba navodila inhibici růstu, která u některých pacientů vedla k nižší tělesné výšce.
- Toto riziko by se mělo zvážit oproti charakteristikám onemocnění u dítěte, například známkám progresu 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. I když jsou údaje omezené, nebyly v observační studii s následným pozorováním trvajícím 5 let zaznamenány žádné důkazy dlouhodobých účinků na pohlavní zrání.

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 hepatidou 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, přerušte léčbu a neprodleně zahajte vhodnou terapii. Přechodně se objevující exantémy nevyžadují přerušení 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 přerušení léčby přípravkem PegIntron. Nejsou k dispozici žádné údaje u dětí a dospívajících se srdečním onemocněním v anamnéze.

Selhání jater

Přípravek PegIntron zvyšuje u pacientů s cirhózou riziko dekompenzace jater a smrti. Jako při léčbě všemi interferony, přerušte užívání přípravku PegIntron u těch pacientů, u kterých se prodlužují markery koagulace, což může být známkou jaterní dekompenzace. Jaterní enzymy a jaterní funkce musí být u cirhotických pacientů pečlivě sledovány.

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 Vogtovy Koyanagiho-Haradova (VKH) syndromu. Jedná se o granulomatózní zánětlivé onemocnění postihující oči, sluchový aparát, mozkomíšní 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, serózního odchlípení sítnice 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 změřeny 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 dospívající 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 případech 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 vyladnout 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, současné 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/ μ l. V léčbě pacientů s nízkými počty CD4 je proto nutno postupovat opatrně.

Nahlédněte, prosím, do příslušných SPC 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.

HCV/HBV koinfekce

U pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B a C léčených interferonem byly hlášeny případy reaktivace onemocnění hepatitidou B (některé s vážnými následky). Frekvence takové reaktivace se zdá být nízká.

Před zahájením léčby interferonem u hepatitidy C mají být všichni pacienti vyšetřeni na hepatitidu B; pacienti současně infikovaní virem hepatitidy B a C musí být následně sledováni a léčeni podle současných klinických pokynů.

Onemocnění zubů a periodontie

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 přípravek PegIntron pacientům s psoriázou a sarkoidózou pouze tehdy, převýší-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).

Dlouhodobá udržovací léčba

V klinickém hodnocení bylo prokázáno, že peginterferon alfa-2b podávaný v nízké dávce (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{týden}$) není účinný v dlouhodobé udržovací monoterapii (o střední délce léčby 2,5 roku) za účelem prevence progresu onemocnění u nereagujících pacientů s kompenzovanou cirhózou. V porovnání s neléčenými pacienty nebylo zaznamenáno žádné statisticky významné ovlivnění doby do vzniku prvních klinických příhod (hepatální dekompenzace, hepatocelulární karcinom, úmrtí a/nebo transplantace jater). Přípravek PegIntron by proto neměl být používán k dlouhodobé udržovací terapii.

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. v podstatě je bez sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Telbivudin

Klinická studie hodnotící podávání kombinace telbivudinu 600 mg denně se subkutánně podávaným pegylovaným interferonem alfa-2a v dávce 180 mikrogramů 1x týdně ukazuje, že tato kombinace je spojena se zvýšeným rizikem vzniku periferní neuropatie. Mechanismus vedoucí k těmto příhodám není znám (viz body 4.3, 4.4 a 4.5 SPC telbivudinu). Navíc nebyla prokázána bezpečnost a účinnost telbivudinu v kombinaci s interferonem při léčbě chronické hepatitidy typu B. Z toho důvodu je kombinace přípravku PegIntron s telbivudinem kontraindikována (viz bod 4.3).

Methadon

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 0,5–128 %). 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 zvaženo riziko prodloužení QTc.

Vliv peginterferonu alfa-2b na současně podávané léky

Potenciální interakce peginterferonu alfa-2b (PegIntron) na substráty metabolických enzymů byla hodnocena ve 3 farmakologických studiích s vícenásobnými dávkami. V těchto studiích byly zkoumány vlivy peginterferonu alfa-2b (PegIntron) v režimech s vícenásobnými dávkami u subjektů s hepatitidou C (1,5 $\mu\text{g}/\text{týden}$) nebo na zdravých subjektech (1 $\mu\text{g}/\text{týden}$ nebo 3 $\mu\text{g}/\text{týden}$) (**tabulka 4**). Klinicky významná farmakokinetická interakce mezi peginterferonem alfa-2b (PegIntron) a tolbutamidem, midazolamem nebo dapsonem nebyla pozorována; proto při podávání peginterferonu alfa-2b (PegIntron) spolu s léky metabolizovanými CYP2C9, CYP3A4 a N-acetyltransferázou není nutná žádná úprava dávkování. Současné podávání peginterferonu alfa-2b (PegIntron) s kofeinem

nebo desipraminem mírně zvýšilo expozici kofeinu a desipraminu. Pokud je pacientům podáván PegIntron s léky metabolizovanými CYP1A2 nebo CYP2D6, je nepravděpodobné, že míra poklesu aktivity cytochromu P 450 bude mít klinický význam s výjimkou léků, které mají úzký terapeutický index (tabulka 5).

Tabulka 4 Vliv peginterferonu alfa-2b na současně podávané léky

Současně podávané léky	Dávka peginterferonu alfa-2b	Studovaná populace	Poměr geometrických průměrů (poměr s/bez peginterferonu alfa-2b)	
			AUC (90 % CI)	C _{max} (90 % CI)
Kofein (substrát CYP1A2)	1,5 µg/kg/týden (4 týdny)	Subjekty s chronickou hepatitidou C (N=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 µg/kg/týden (4 týdny)	Zdravé subjekty (N=24)	1,18 (1,07; 1,30)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 µg/kg/týden (2 týdny)	Zdravé subjekty (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamid (substrát CYP2C9)	1,5 µg/kg/týden (4 týdny)	Subjekty s chronickou hepatitidou C (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	NA
	1 µg/kg/týden (4 týdny)	Zdravé subjekty (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	NA
	3 µg/kg/týden (2 týdny)	Zdravé subjekty (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Dextromethorfan hydrobromid (substrát CYP2D6 a CYP3A)	1,5 µg/kg/týden (4 týdny)	Subjekty s chronickou hepatitidou C (N=22)	0,96## (0,73; 1,26)	NA
	1 µg/kg/ týden (4 týdny)	Zdravé subjekty (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	NA
Desipramin (substrát CYP2D6)	3 µg/kg/ týden (2 týdny)	Zdravé subjekty (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Midazolam (substrát CYP3A)	1,5 µg/kg/ týden (4 týdny)	Subjekty s chronickou hepatitidou C (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,33)
	1 µg/kg/ týden (4 týdny)	Zdravé subjekty (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 µg/kg/ týden (2 týdny)	Zdravé subjekty (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)
Dapson (substrát N-acetyltransferázy)	1,5 µg/kg/ týden (4 týdny)	Subjekty s chronickou hepatitidou C (N=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

Vypočteno ze shromážděných dat moči v intervalu 48 hod

Vypočteno ze shromážděných dat moči v intervalu 24 hod

Tabulka 5 Opatření při současném podávání (přípravek PegIntron musí být s následujícími léky podáván s opatrností)

Léky	Známky, příznaky a léčba	Mechanismus a rizikové faktory
Theofylin	Společné podávání theofylinu s přípravkem (PegIntron) může zvýšit koncentrace theofylinu v krvi. Doporučuje se opatrné společné podávání theofylinu s přípravkem (PegIntron). Při společném podávání s přípravkem (PegIntron) je nezbytné prostudovat příbalové informace theofylinu.	Metabolismus theofylinu je potlačen inhibičním účinkem přípravku (PegIntron) na CYP1A2.
Thioridazin	Společné podávání thioridazinu s přípravkem (PegIntron) může zvýšit koncentrace thioridazinu v krvi. Doporučuje se opatrné společné podávání thioridazinu s přípravkem (PegIntron). Při společném podávání s přípravkem (PegIntron) je nezbytné prostudovat příbalové informace thioridazinu.	Metabolismus thioridazinu je potlačen inhibičním účinkem přípravku (PegIntron) na CYP2D6.
Theofylin, antipyrin, warfarin	Při podávání v kombinaci s jinými interferonovými přípravky byla hlášena elevace koncentrací těchto léků v krvi, proto je třeba opatrnosti.	Metabolismus jiných léků v játrech může být potlačen.
Zidovudin	Při podávání v kombinaci s jinými interferonovými přípravky může být zesílen supresivní vliv na funkci kostní dřeně a může se zhoršit redukce krevních buněk jako je pokles leukocytů.	Mechanismus účinku není znám, ale má se za to, že oba léky mají depresivní účinky na kostní dřeň.
Imunosupresivní léčba	Při podávání v kombinaci s jinými interferonovými přípravky může být účinek imunosupresivní léčby u pacientů po transplantaci (ledvin, kostní dřeně, atd.) oslabený.	Má se za to, že mohou být vyvolány reakce rejekce implantátu.

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

Koinfekce HIV/HCV

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 anemie, 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 anemie (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 anemie navozené zidovudinem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Přípravek PegIntron se doporučuje podávat ženám ve fertilním věku pouze, pokud budou používat během léčby účinnou antikoncepci.

Kombinovaná léčba s ribavirinem

U pacientek nebo u partnerek mužských pacientů, kteří užívají přípravek PegIntron v kombinaci s ribavirinem, je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Mužští pacienti nebo 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 přípravek PegIntron bude mít stejný účinek. Potenciální riziko pro člověka není známo. Přípravek 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 vynechávána do mateřského mléka. Vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům na kojené dítě by se kojení mělo před zahájením léčby přerušit.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se potenciálních účinků při léčbě přípravkem PegIntron na mužskou nebo ženskou fertilitu.

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

Trojkombinace

Prostudujte si prosím SPC bocepreviru.

Dvjkombinace a monoterapie

Soubor bezpečnostního profilu

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 6**).

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

V klinických hodnoceních nebo během sledování po uvedení na trh byly u dospělých 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 6** 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 6 Nežádoucí účinky hlášené v klinických hodnoceních nebo během sledování po uvedení na trh u dospělých pacientů léčených peginterferonem alfa-2b, včetně monoterapie přípravkem PegIntron nebo kombinace přípravku PegIntron + ribavirin

Infekce a infestace	
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
Není známo:	Reaktivace onemocnění hepatitidou B u pacientů s infekcí HCV/HBV
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté:	Anemie, neutropenie
Časté:	Hemolytická anemie, leukopenie, trombocytopenie, lymfadenopatie
Velmi vzácné:	Aplastická anemie
Není známo:	Čistá aplazie červené řady
Poruchy imunitního systému	
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 erythematosus
Endokrinní poruchy	
Časté:	Hypotyreóza, hypertyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté:	Anorexie
Časté:	Hypokalcémie, hyperurikémie, dehydratace, zvýšená chuť k jídlu
Méně časté:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridémie
Vzácné:	Diabetická ketoacidóza
Psychiatrické poruchy	
Velmi časté:	Deprese, úzkost*, emoční labilita*, narušené soustředění, nespavost
Časté:	Agresivita, agitovanost, 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
Poruchy nervového systému	
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
Poruchy oka	
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
Není známo:	Serózní odchlípení sítnice
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Narušení/ztráta sluchu, tinitus, vertigo
Méně časté:	Bolest ucha
Srdeční poruchy	
Časté:	Palpitace, tachykardie
Méně časté:	Infarkt myokardu
Vzácné:	Městnavé srdeční selhání, kardiomyopatie, arytmie, perikarditida
Velmi vzácné:	Srdeční ischemie
Není známo:	Perikardiální výpotek
Cévní poruchy	
Časté:	Hypotenze, hypertenze, zvrátnutí
Vzácné:	Vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
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:	metastatická plicní choroba
Není známo:	Plicní fibróza, plicní arteriální hypertenze [#]
Gastrointestinální poruchy	
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
Není známo:	Pigmentace jazyka
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté:	Hyperbilirubinemie, hepatomegalie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
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
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
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
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté:	Časté močení, polyurie, abnormalita moči
Vzácné:	Selhání ledvin, renální insuficience
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté:	Amenorea, bolest prsu, menoragie, menstruační porucha, ovariální porucha, vaginální porucha, sexuální dysfunkce, prostatitida, erektilní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté:	Reakce v místě vpichu injekce*, zánět v místě vpichu injekce, únava, slabost, podráždění, zimnice, pyrexie, onemocnění prsou a 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
Vyšetření	
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.

#Označení třídy pro přípravky obsahující interferon, viz níže ovlivnění arteriální hypertenze.

Popis vybraných nežádoucích účinků u dospělých

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.

U přípravků s interferonem alfa byly hlášeny případy plicní arteriální hypertenze (PAH), zejména u pacientů s rizikovými faktory PAH (např. portální hypertenzí, infekcí HIV, cirhózou). Příhody byly hlášeny v různých časových odstupech, v typickém případě několik měsíců od zahájení léčby interferonem alfa.

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 ostrosti zraku nebo zrakového pole, neuritida zrakového nervu a papilledém (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).

Pacienti koinfikovaní HCV/HIV

Souhrn bezpečnostního profilu

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 %).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Mitochondriální toxicita

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

Laboratorní hodnoty u pacientů koinfikovaných 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 přerušení léčby (viz bod 4.4). Hematologické abnormality byly častěji hlášeny u pacientů, kteří byli léčeni přípravkem PegIntron v kombinaci s ribavirinem, než u pacientů léčených interferonem alfa-2b v kombinaci s ribavirinem. V Klinickém hodnocení 1 (viz bod 5.1) byl u pacientů léčených přípravkem PegIntron v kombinaci s ribavirinem pozorován u 4 % z nich (8/194) pokles absolutních hladin neutrofilů pod 500 buněk/mm³ a u 4 % (8/194) pokles krevních destiček pod 50 000/mm³. Anemie (hemoglobin < 9,4 g/l) byla hlášena u 12 % (23/194) pacientů léčených přípravkem PegIntron v kombinaci s ribavirinem.

Pokles počtu lymfocytů CD4

Léčba přípravkem PegIntron v kombinaci s ribavirinem byla spojena s poklesem absolutních počtů CD4+ buněk během prvních 4 týdnů, aniž by došlo ke snížení procentuálního podílu CD4+ buněk. Pokles počtů CD4+ buněk byl po snížení dávky nebo vyřazení terapie reverzibilní. Užívání přípravku PegIntron v kombinaci s ribavirinem nemělo žádný zaznamenaný negativní dopad na kontrolu HIV viremie v průběhu léčby nebo následného sledování. K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti (N=25) od koinfikovaných pacientů s počty CD4+ buněk < 200/μl (viz bod 4.4).

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

Pediatrická populace

Souhrn bezpečnostního profilu

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 dospívajících byl zpravidla podobný jako u dospělých, jsou však specifické pediatrické obavy týkající se inhibice růstu. V průběhu kombinované léčby přípravkem PegIntron a ribavirinem trvající až 48 týdnů byla pozorována inhibice růstu, která u některých pacientů vedla k nižšímu vzrůstu (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). Do 5leté dlouhodobé studie následného

sledování bylo zařazeno devadesát čtyři ze 107 subjektů. Vliv na růst byl nižší u subjektů, které byly léčeny po dobu 24 týdnů, než u subjektů léčených 48 týdnů. Od doby před léčbou do konce dlouhodobého následného pozorování u subjektů léčených 24 nebo 48 týdnů se snížily percentily „výška k věku“ o 1,3, respektive o 9,0 percentilů. Dvacet čtyři procent subjektů (11/46) léčených po dobu 24 týdnů a 40 % subjektů (19/48) léčených po dobu 48 týdnů mělo pokles „výšky k věku“ mezi dobou před léčbou a koncem dlouhodobého následného pozorování > 15 percentilů v porovnání s výchozím percentilem před léčbou. U jedenácti procent subjektů (5/46) léčených po dobu 24 týdnů a u 13 % subjektů (6/48) léčených po dobu 48 týdnů byl na konci 5letého dlouhodobého následného pozorování pozorován pokles výchozích hodnot o > 30 percentilů „výška k věku“. Ohledně hmotnosti se percentily „váha k věku“ mezi subjekty léčenými po dobu 24 nebo 48 týdnů mezi dobou před léčbou a koncem dlouhodobého pozorování snížily o 1,3, respektive o 5,5 percentilů. Ohledně BMI se percentily „BMI k věku“ mezi subjekty léčenými po dobu 24 nebo 48 týdnů mezi dobou před léčbou a koncem dlouhodobého pozorování snížily o 1,8, respektive o 7,5 percentilů. Snížení průměrného výškového percentilu během 1 roku dlouhodobého následného sledování bylo nejzřetelnější u dětí v prepubertálním věku. Pokles skóre výšky, váhy a BMI Z pozorovaný během léčebné fáze se v porovnání s normativní populací na konci období dlouhodobého pozorování u dětí léčených po dobu 48 týdnů zcela neobnovil (viz bod 4.4).

V léčebné fázi tohoto klinického 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 nevolnost (8 %), agrese (3 %), hněv (2 %), deprese/depresivní nálada (4 %) a hypothyreóza (3 %) a 5 subjektů užívalo léčbu levotyroxinem pro hypothyreózu/zvýšení TSH.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

V klinickém hodnocení u dětí a dospívajících pacientů léčených přípravkem PegIntron v kombinaci s ribavirinem byly hlášeny následující nežádoucí účinky související s léčbou. Tyto účinky jsou seřazeny v **tabulce 7** podle třídy orgánového systému a frekvence (velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$), 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 (od stupňových údajů nelze určit).

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

Tabulka 7 Nežádoucí účinky hlášené velmi často, často a méně často v klinickém hodnocení u dětí a dospívajících pacientů léčených přípravkem PegIntron v kombinaci s ribavirinem

Infekce a infestace	
Časté:	Mykotická infekce, chřipka, orální herpes, otitis media, streptokoková faryngitida, nasofaryngitida, sinusitida
Méně časté:	Pneumonie, askaridóza, enterobiáza, herpes zoster, flegmóna, infekce močových cest, gastroenteritida
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté:	Anemie, leukopenie, neutropenie
Časté:	Trombocytopenie, lymfadenopatie
Endokrinní poruchy	
Časté:	Hypothyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté:	Anorexie, snížení chuti k jídlu
Psychiatrické poruchy	
Časté:	Sebevražedné myšlenky [§] , pokusy o sebevraždu [§] , deprese, agrese, emoční labilita, hněv, agitovanost, úzkost, změna nálady, neklid, nervozita, nespavost

Méně časté:	Abnormální chování, depresivní nálada, emoční porucha, strach, noční můra
Poruchy nervového systému	
Velmi časté:	Bolest hlavy, závrať
Časté:	Dysgeuzie, synkopa, narušení pozornosti, spavost, špatná kvalita spánku
Méně časté:	Neuralgie, letargie, parestezie, hypestezie, psychomotorická hyperaktivita, třes
Poruchy oka	
Časté:	Bolest oka
Méně časté:	Krvácení do spojivky, svědění oka, keratitida, rozmazané vidění, fotofobie
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Vertigo
Srdeční poruchy	
Časté:	Palpitace, tachykardie
Cévní poruchy	
Časté:	Zrudnutí
Méně časté:	Hypotenze, bledost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté:	Kašel, epistaxe, faryngolaryngeální bolest
Méně časté:	Sípání, nosní dyskomfort, rinorea
Gastrointestinální poruchy	
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
Poruchy jater a žlučových cest	
Méně časté:	Hepatomegalie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
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
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté:	Myalgie, artralgie
Časté:	Muskuloskeletální bolest, bolest v končetině, bolest zad
Méně časté:	Svalová kontraktura, svalové záškuby
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté:	Proteinurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté:	Dívky: Dysmenorea
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
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
Vyšetření	
Velmi časté	Zpomalení rychlosti růstu (snížení výšky a/nebo tělesné hmotnosti vzhledem k věku)
Časté:	Zvýšení thyreotropního hormonu v krvi, zvýšený tyreoglobulin
Méně časté:	Pozitivní protilátky proti štítné žláze

Zranění, otravy a komplikace léčebného postupu

Méně časté:

Pohmoždění

³skupinový účinek přípravků s obsahem interferon-alfa – hlášený u dospělých a pediatrických pacientů se standardní léčbou interferonem; hlášený u dospělých pacientů s přípravkem PegIntron

Popis vybraných nežádoucích účinků u dětí a dospívajících

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.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Byly hlášeny případy aplikace dávky přesahující preskripční dávku až 10,5krát. 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: imunitní stimulancia, interferony, ATC kód: L03AB10.

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

Mechanismus účinku

Z *in vitro* a *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. Některé 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.

Farmakodynamické účinky

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.

Klinická účinnost a bezpečnost - Dospělí

Trojkombová léčba přípravkem PegIntron, ribavirinem a boceprevirem
Prostudujte si prosím SPC bocepreviru.

Monoterapie přípravkem PegIntron a dvojkombinace přípravkem PegIntron a ribavirinem

Dosud neléčení pacienti

Byly provedeny dvě počáteční studie. Jedna se zabývala účinky monoterapie přípravkem PegIntron (C/197-010), druhá kombinovanou léčbou přípravkem PegIntron a ribavirinem (C/198-580). Pacienti zahrnuti do studií trpěli chronickou hepatitidou C, potvrzenou pozitivním stanovením HCV-RNA polymerázové řetězové reakce (> 30 IU/ml), biopsií jater nebo číhající 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 přípravek PegIntron má lepší účinky než interferon alfa-2b (**tabulka 8**).

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 8**), a to především u pacientů infikovaných genotypem 1 (**tabulka 9**). 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 9**), zatímco počet příznivých odpovědí u pacientů léčených dávkami ribavirinu > 13,2 mg/kg byl dokonce ještě vyšší.

Tabulka 8 Setrvalá virologická odezva na léčbu (% pacientů HCV negativních)

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

P 1,5 PegIntron 1,5 mikrogramu/kg

P 1,0 PegIntron 1,0 mikrogramu/kg

P 0,5 PegIntron 0,5 mikrogramu/kg

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

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

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

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

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

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

Tabulka 9 Počet setrvalých odpovědí na léčbu kombinací PegIntron + ribavirin (v závislosti na dávce ribavirinu, genotypu a virovém zatížení)

Genotyp HCV	Dávka ribavirinu (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Všechny genotypy	Všechny	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	59 %	48 %	47 %
Genotyp 1	Všechny	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotyp 1 ≤ 600 000 IU/ml	Všechny	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotyp 1 > 600 000 IU/ml	Všechny	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	Všechny	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

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

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

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

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

V samostatné studii byl podáván přípravek PegIntron 224 pacientům s genotypem 2 nebo 3 v dávce 1,5 mikrogramu/kg subkutánně, jednou týdně, v kombinaci s ribavirinem 800 mg – 1 400 mg p.o. po dobu 6 měsíců (dle tělesné hmotnosti, pouze tři pacienti vážící > 105 kg dostali dávku 1 400 mg) (tabulka 10). Dvacet čtyři % mělo přemostující fibrózu nebo cirhózu (Knodell 3/4).

Tabulka 10 Virologická odpověď na konci léčby, setrvalá virologická odpověď a relaps podle genotypu HCV a virového zatížení*

	PegIntron 1,5 µg/kg jednou týdně + ribavirin 800-1 400 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 v 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 přípravek 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 (1/11) 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 11).

Tabulka 11 Virologická odpověď ve 12. týdnu léčby, odpověď na konci léčby, frekvence relapsů a setrvalá virologická odpověď (SVR)

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 $< 2 \log_{10}$ oproti výchozí hodnotě) byla kritériem přerušeni 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 $\mu\text{g/kg}$)/ribavirin k vyššímu počtu setrvalých virologických odpovědí než při užívání přípravku PegIntron v dávce 1 $\mu\text{g/kg}$. Při dávce přípravku PegIntron 1,5 $\mu\text{g/kg}$ 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 12).

Tabulka 12 Prediktivní hodnota virologické odpovědi v průběhu léčby kombinovanou léčbou přípravky PegIntron 1,5 $\mu\text{g/kg}$ /ribavirin 800-1 400 mg

	Negativní			Pozitivní		
	Bez odpovědi v léčebném týdnu	Bez setrvalé odpovědi	Negativní prediktivní hodnota	Odpověď v léčebném týdnu	Setrvalá odpověď	Pozitivní prediktivní hodnota
Genotyp 1*						
Ve 4. týdnu*** (n=950)						
HCV-RNA negativní	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA negativní nebo snížení virové zátěže $\geq 1 \log$	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Ve 12. týdnu* (n=915)						
HCV-RNA negativní	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-RNA negativní nebo snížení virové zátěže $\geq 2 \log$	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Genotyp 2, 3**						
Ve 12. týdnu (n= 215)						

HCV-RNA negativní nebo snížení virové zátěže ≥ 2 log	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (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 $< 2\log_{10}$, byla léčba u pacientů zastavena. Jestliže byla ve 12. týdnu hladina HCV-RNA pozitivní a snížení od vstupních hodnot $\geq 2\log_{10}$, 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 koinfikovaní HCV/HIV

U pacientů infikovaných současně HIV a HCV byla provedena dvě klinická hodnocení. Léčebná odpověď v obou těchto hodnoceních je znázorněna v **tabulce 13**. 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{týden}$) 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 $\mu\text{g}/\text{týden}$ podle tělesné hmotnosti) a ribavirinem (800-1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti) a na skupinu léčenou interferonem alfa-2b (3 MIU třikrát za týden) a ribavirinem (800-1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti). Délka léčby činila 48 týdnů s obdobím následného sledování 6 měsíců, s výjimkou pacientů infikovaných s genotypy 2 nebo 3 a virovou náloží $< 800\,000$ IU/ml (Amplicor), kteří byli léčeni 24 týdnů a 6 měsíců následně sledováni.

Tabulka 13 Setrvalá virologická odpověď na přípravek PegIntron v kombinaci s ribavirinem u pacientů infikovaných současně HCV/HIV v závislosti na genotypu

	Klinické hodnocení 1 ¹			Klinické hodnocení 2 ²		
	PegIntron (1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{týden}$) + ribavirin (800 mg)	interferon alfa-2b (3 MIU 3x týdně) + ribavirin (800 mg)	hodnota p ^a	PegIntron (100 nebo 150 ^c $\mu\text{g}/\text{týden}$) + ribavirin (800-1 200 mg) ^d	Interferon alfa-2b (3 MIU 3x týdně) + ribavirin (800-1 200 mg) ^d	hodnota p ^b
Všichni	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU: milión mezinárodních jednotek

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

b: hodnota p podle chí kvadrát testu.

c: subjekty < 75 kg byly léčeny přípravkem PegIntron v dávce 100 $\mu\text{g}/\text{týden}$ a subjekty ≥ 75 kg dávkou přípravku PegIntron 150 $\mu\text{g}/\text{týden}$.

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

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

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

Histologická odpověď: Před nasazením léčby a po jejím ukončení byly v klinickém hodnocení 1 prováděny biopsie jater, její výsledky byly dostupné u 210 ze 412 subjektů (51%). Jak Metavir skóre, tak Ishakovův stupeň u subjektů léčených přípravkem PegIntron v kombinaci s ribavirinem poklesly.

Tento pokles byl významný mezi respondéry (-0,3 u Metavir skóre a -1,2 u Ishakova stupně) a stabilní mezi non-respondéry (-0,1 u Metavir skóre a -0,2 u Ishakova stupně). Pokud jde o aktivitu, přibližně jedna třetina setrvalých respondérů vykazovala zlepšení a u nikoho nedošlo ke zhoršení. V tomto klinickém hodnocení nebylo zaznamenáno žádné zlepšení známek fibrózy. Došlo k významnému zlepšení steatózy u pacientů infikovaných HCV s genotypem 3.

Opětovná léčba kombinací PegIntron/ribavirin po selhání předchozí léčby

V nesrovnávacím klinickém hodnocení 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 14).

Tabulka 14 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 (326/547) 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)	50,6 (121/203) 50,1; 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					
1/4	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 (236/1441) 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	30,9 (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 výkonné 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 výkonného vyšetření (hranice detekce 125 IU/ml) nedetekovatelné hladiny plazmatické HCV-RNA. V této podskupině činila míra setrvalé virologické odpovědi 56 % (463/821). 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 - dospělí

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).

Klinická účinnost a bezpečnost – pediatrická populace

Děti a dospívající 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/m² 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 15**.

**Tabulka 15 Frekvence setrvalé virologické odpovědi (n^{a,b} (%)) u dětí a dospívajících 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 ^c	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.

Údaje o dlouhodobé účinnosti – pediatrická populace

Pětiletá, dlouhodobá, observační studie s následným pozorováním zahrnuje 94 pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C po léčbě v multicentrickém klinickém hodnocení. Z nich sedesát tři vykazovalo setrvalou odpověď. Účelem této studie bylo každoroční vyhodnocení trvalosti setrvalé virologické odpovědi (SVR) a vyhodnocení vlivu přetrvávající virové negativity na klinické výsledky pacientů, kteří 24 týdnů po léčbě kombinací peginterferon alfa-2b a ribavirin trvajících 24 nebo 48 týdnů vykazovali setrvalou odpověď. Na konci 5letého období studii dokončilo 85 % (80/94) ze všech zařazených subjektů a 86 % (54/63) subjektů vykazujících setrvalou odpověď. Během 5 let následného pozorování u žádného z pediatrických pacientů s SVR nedošlo k recidivě.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek 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. Přípravek 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 přípravek 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.

Přibližný (SD) poločas eliminace přípravku PegIntron činí přibližně 40 hodin (13,3 hodin), se zdánlivou clearancí 22,0 ml/hod/kg. Mechanismy podílející se na clearanci interferonů u člověka nebyly dosud zcela osvětleny. Nicméně lze předpokládat, že renální eliminace se na zdánlivé clearanci přípravku PegIntron podílí jen v menší míře (přibližně 30 %).

Poškození funkce ledvin

Renální clearance se na celkové clearance 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 clearance kreatininu < 50 ml/minutu nesmějí být léčeni přípravkem PegIntron v kombinaci s ribavirinem (dvojkombinace nebo trojkombinace) (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).

Poškození jater

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

Starší pacienti (≥ 65 let)

Farmakokinetika přípravku PegIntron po jednotlivé subkutánní dávce 1,0 mikrogramu/kg nebyla ovlivněna věkem. Z těchto dat vyplývá, že u pacientů ve vyšším věku není nutná žádná úprava dávkování přípravku PegIntron.

Pediatrická populace

Farmakokinetické vlastnosti přípravku PegIntron a ribavirinu (tobolek a perorálního roztoku) podávaných ve více dávkách u dětí a dospívajících pacientů s chronickou hepatitidou C byly hodnoceny v klinickém hodnocení. U dětí a dospívajících pacientů užívajících dávku přípravku PegIntron stanovenou podle tělesného povrchu, 60 µg/m²/cyklus je předpokládán odhad logaritmičsky transformovaného koeficientu expozice během dávkovacího intervalu o 58 % (90 % CI: 141 - 177 %) vyšší než u dospělých užívajících dávku 1,5 µg/kg/den.

Neutralizační faktory interferonu

Stanovení neutralizačního faktoru interferonu bylo provedeno na vzorcích séra pacientů, kteří užívali přípravek 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 %.

Přestup do semenné tekutiny

Byl zjišťován přestup ribavirinu do semenné tekutiny. V porovnání se sérem je tento přestup 2x vyšší. Byla odhadnuta systémová expozice ribavirinu po pohlavním styku u partnerky muže léčeného touto látkou a v porovnání s terapeutickou koncentrací ribavirinu v plazmě se však dospělo k mimořádně nízkým hodnotám.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Přípravek PegIntron

Nehodnocené 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 přípravek 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 netoxicitu 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.

Přípravek PegIntron plus ribavirin

Pokud je přípravek 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 novorozenečků 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

Hydrogenfosforečnan sodný
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Sacharóza
Polysorbát 80

Rozpouštědlo

Voda na injekci

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 nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými 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 pacienta; 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).

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek pro přípravu injekce je dodáván v injekčních lahvičkách 2 ml (typ I flint ze skla), se zátkou z butylové pryže, s odlupovací aluminiovou povrchovou vrstvou a polypropylenovým krytem. Rozpouštědlo je dodáváno v ampulkách 2 ml (typ I flint ze skla).

Přípravek PegIntron je dodáván jako:

- 1 injekční lahvička prášku pro přípravu injekčního roztoku, 1 ampulka rozpouštědla pro parenterální podání;
- 1 injekční lahvička prášku pro přípravu injekčního roztoku, 1 ampulka rozpouštědla pro parenterální podání, 1 injekční stříkačka, 2 injekční jehly a 1 čistící tampon;
- 4 injekční lahvičky prášku pro přípravu injekčního roztoku, 4 ampulky rozpouštědla pro parenterální podání;
- 4 injekční lahvičky prášku pro přípravu injekčního roztoku, 4 ampulky rozpouštědla pro parenterální podání, 4 injekční stříkačky, 8 injekčních jehel a 4 čistící tampony;
- 6 injekčních lahviček prášku pro přípravu injekčního roztoku, 6 ampulek rozpouštědla pro parenterální podání;
- 12 injekčních lahviček prášku pro přípravu injekčního roztoku, 12 ampulek rozpouštědla pro parenterální podání, 12 injekčních stříkaček, 24 injekčních jehel a 12 čistících tamponů.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

PegIntron 50 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička je určena k rekonstituci s 0,7 ml vody na injekci pro podání roztoku v objemu až 0,5 ml. Ke ztrátě malého množství dojde během přípravy injekčního roztoku přípravku PegIntron, když se dávka odměřuje a injikuje. Proto každá injekční lahvička obsahuje nadbytečné množství rozpouštědla a prášku pro přípravu injekčního roztoku přípravku PegIntron, aby bylo zajištěno dodání označené dávky v 0,5 ml injekčního roztoku přípravku PegIntron. Koncentrace rekonstituovaného roztoku je 50 mikrogramů/0,5 ml.

PegIntron 80 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička je určena k rekonstituci s 0,7 ml vody na injekci pro podání roztoku v objemu až 0,5 ml. Ke ztrátě malého množství dojde během přípravy injekčního roztoku přípravku PegIntron, když se dávka odměřuje a injikuje. Proto každá injekční lahvička obsahuje nadbytečné množství rozpouštědla a prášku pro přípravu injekčního roztoku přípravku PegIntron, aby bylo zajištěno dodání označené dávky v 0,5 ml injekčního roztoku přípravku PegIntron. Koncentrace rekonstituovaného roztoku je 80 mikrogramů/0,5 ml.

PegIntron 100 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička je určena k rekonstituci s 0,7 ml vody na injekci pro podání roztoku v objemu až 0,5 ml. Ke ztrátě malého množství dojde během přípravy injekčního roztoku přípravku PegIntron, když se dávka odměřuje a injikuje. Proto každá injekční lahvička obsahuje nadbytečné množství rozpouštědla a prášku pro přípravu injekčního roztoku přípravku PegIntron, aby bylo zajištěno dodání označené dávky v 0,5 ml injekčního roztoku přípravku PegIntron. Koncentrace rekonstituovaného roztoku je 100 mikrogramů/0,5 ml.

PegIntron 120 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička je určena k rekonstituci s 0,7 ml vody na injekci pro podání roztoku v objemu až 0,5 ml. Ke ztrátě malého množství dojde během přípravy injekčního roztoku přípravku PegIntron, když se dávka odměřuje a injikuje. Proto každá injekční lahvička obsahuje nadbytečné množství rozpouštědla a prášku pro přípravu injekčního roztoku přípravku PegIntron, aby bylo zajištěno dodání označené dávky v 0,5 ml injekčního roztoku přípravku PegIntron. Koncentrace rekonstituovaného roztoku je 120 mikrogramů/0,5 ml.

PegIntron 150 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička je určena k rekonstituci s 0,7 ml vody na injekci pro podání roztoku v objemu až 0,5 ml. Ke ztrátě malého množství dojde během přípravy injekčního roztoku přípravku PegIntron, když se dávka odměřuje a injikuje. Proto každá injekční lahvička obsahuje nadbytečné množství rozpouštědla a prášku pro přípravu injekčního roztoku přípravku PegIntron, aby bylo zajištěno dodání označené dávky v 0,5 ml injekčního roztoku přípravku PegIntron. Koncentrace rekonstituovaného roztoku je 150 mikrogramů/0,5 ml.

Použitím sterilizované injekční stříkačky a injekční jehly vstříkněte do injekční lahvičky s přípravkem PegIntron 0,7 ml vody na injekci. Rozpuštění prášku dosáhnete opatrným a jemným promícháním. Poté již můžete sterilní injekční stříkačkou natáhnout a aplikovat potřebnou dávku léku. Úplný soubor instrukcí je uveden v příloze k příbalové informaci.

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. Všechny nepoužitý materiál musí být zlikvidován.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

PegIntron 50 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

EU/1/00/131/001
EU/1/00/131/002
EU/1/00/131/003
EU/1/00/131/004
EU/1/00/131/005
EU/1/00/131/026

PegIntron 80 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

EU/1/00/131/006
EU/1/00/131/007
EU/1/00/131/008
EU/1/00/131/009
EU/1/00/131/010
EU/1/00/131/027

PegIntron 100 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

EU/1/00/131/011
EU/1/00/131/012
EU/1/00/131/013
EU/1/00/131/014
EU/1/00/131/015
EU/1/00/131/028

PegIntron 120 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

EU/1/00/131/016
EU/1/00/131/017
EU/1/00/131/018
EU/1/00/131/019
EU/1/00/131/020
EU/1/00/131/029

PegIntron 150 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

EU/1/00/131/021
EU/1/00/131/022
EU/1/00/131/023
EU/1/00/131/024
EU/1/00/131/025
EU/1/00/131/030

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. května 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 25. května 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

Léčivý přípravek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PegIntron 50 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
PegIntron 80 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
PegIntron 100 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
PegIntron 120 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
PegIntron 150 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

PegIntron 50 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
Jedno předplněné pero obsahuje 50 mikrogramů peginterferonu alfa-2b, měřeno podle proteinové báze.
Pokud se rekonstruuje podle doporučení, poskytuje jedno předplněné pero 50 mikrogramů/0,5 ml peginterferonu alfa-2b.

PegIntron 80 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
Jedno předplněné pero obsahuje 80 mikrogramů peginterferonu alfa-2b, měřeno podle proteinové báze.
Pokud se rekonstruuje podle doporučení, poskytuje jedno předplněné pero 80 mikrogramů/0,5 ml peginterferonu alfa-2b.

PegIntron 100 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
Jedno předplněné pero obsahuje 100 mikrogramů peginterferonu alfa-2b, měřeno podle proteinové báze.
Pokud se rekonstruuje podle doporučení, poskytuje jedno předplněné pero 100 mikrogramů/0,5 ml peginterferonu alfa-2b.

PegIntron 120 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
Jedno předplněné pero obsahuje 120 mikrogramů peginterferonu alfa-2b, měřeno podle proteinové báze.
Pokud se rekonstruuje podle doporučení, poskytuje jedno předplněné pero 120 mikrogramů/0,5 ml peginterferonu alfa-2b.

PegIntron 150 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
Jedno předplněné pero obsahuje 150 mikrogramů peginterferonu alfa-2b, měřeno podle proteinové báze.
Pokud se rekonstruuje podle doporučení, poskytuje jedno předplněné pero 150 mikrogramů/0,5 ml peginterferonu alfa-2b.

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

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

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedno předplněné pero obsahuje 40 mg sacharózy na 0,5 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Bílý prášek.

Číré a bezbarvé rozpouštědlo.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí (trojkombinace)

Přípravek PegIntron v kombinaci s ribavirinem a boceprevirem (trojkombinace) je určen k léčbě infekce chronickou hepatitidou C (CHC) genotypu 1 u dospělých pacientů (18 let a více) s kompenzovaným onemocněním jater, kteří nebyli dříve léčeni, nebo u kterých selhala předchozí léčba (viz bod 5.1).

Pokud budete užívat přípravek PegIntron v kombinaci s těmito léky, prostudujte si, prosím, souhrny údajů o přípravku (SPC) ribavirinu a bocepreviru.

Dospělí (dvojkombinace a monoterapie)

Přípravek PegIntron je určen k léčbě dospělých pacientů (18 let a více) s CHC, 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).

Přípravek PegIntron v kombinaci s ribavirinem (dvojkombinace) je určen k léčbě infekce CHC u dospělých pacientů, kteří nebyli dříve léčeni, včetně pacientů s klinicky stabilní HIV koinfekcí a u dospělých pacientů, u kterých selhala předchozí léčba interferonem alfa (pegylovaným nebo nepegylovaným) v kombinaci s ribavirinem nebo monoterapií interferonem alfa (viz bod 5.1).

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

Pokud budete užívat přípravek PegIntron v kombinaci s ribavirinem, prostudujte si, prosím, SPC ribavirinu.

Pediatrická populace (dvojkombinace)

Přípravek PegIntron je indikován v kombinaci s ribavirinem k léčbě chronické hepatitidy C u dětí ve věku 3 let a starších a dospívajících, 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, které může být u některých pacientů ireverzibilní. Rozhodnutí pro zahájení léčby by se mělo učinit individuálně, případ od případu (viz bod 4.4).

Pokud budete užívat přípravek PegIntron v kombinaci s ribavirinem, prostudujte si, prosím, SPC ribavirinu pro tobákové 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.

Dávkování

Přípravek PegIntron by měl být podáván subkutánní injekcí jednou týdně. Podávaná dávka u dospělých závisí na tom, zda se používá v kombinované léčbě (dvojkombinaci nebo trojkombinaci) nebo jako monoterapie.

Kombinovaná léčba přípravkem PegIntron (dvojkombinace nebo trojkombinace)

Dvojkombinace (přípravek PegIntron s ribavirinem): uplatňuje se u všech dospělých pacientů a pediatrických pacientů ve věku 3 let a starších.

Trojkombinace (přípravek PegIntron s ribavirinem a boceprevirem): uplatňuje se u dospělých pacientů s CHC genotypu 1.

Dospělí - Doporučená dávka

V kombinaci s tobolkami ribavirinu se přípravek 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 přípravku PegIntron podle kategorií tělesné hmotnosti jak uvádí **tabulka 1**. Tobolky ribavirinu se užívají perorálně každý den, ve dvou dílčích dávkách, při jídle (ráno a večer).

Tabulka 1 Dávkování při kombinované terapii*

Tělesná hmotnost (kg)	PegIntron		Ribavirin tobolky	
	Síla přípravku PegIntron (µg/0,5 ml)	Podávejte jednou týdně (ml)	Celková denní dávka ribavirinu (mg)	Počet tobolek (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1 000	5 ^b
76-80	120	0,5	1 000	5 ^b
81-85	120	0,5	1 200	6 ^c
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

* Pro podrobné informace o dávkování bocepreviru při užívání v trojkombinaci si prosím prostudujte SPC bocepreviru.

Dospělí - Trvání léčby - Dosud neléčené pacienty

Trojkombinace: Prostudujte si prosím SPC bocepreviru.

Dvojkombinace:

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 jim 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 ≥ 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 (t.j. celkem 48 týdnů). Pokud je však hladina HCV-RNA ve 24. týdnu stále detekovatelná, mělo by se zvážit přerušení 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 trvající 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 dvojkombinací 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 dvojkombinací genotypu 1.

Dospělí - Trvání léčby – Koinfekce HCV/HIV

Dvojkombinace: Doporučená délka léčby dvojkombinací 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 dvojkombinací byla pozorována pozitivní prediktivní hodnota 50 % (52/104; klinické hodnocení 1).

Dospělí - Trvání léčby – Znovu léčení pacientů

Trojkombinace: Prostudujte si prosím SPC bocepreviru.

Dvojkombinace: 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 dvojkombinací 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.

Pediatriká populace (pouze dvojkombinace) – Doporučená dávka

Dávkování pro děti ve věku 3 let a starší a mladistvé pacienty se u přípravku PegIntron odvozuje z povrchu těla a u ribavirinu z tělesné hmotnosti. Doporučená dávka přípravku PegIntron je 60 µg/m²/týden subkutánně, v kombinaci s ribavirinem 15 mg/kg/den perorálně ve dvou rozdělených dávkách podávaných s jídlem (ráno a večer).

Pediatriká populace (pouze dvojkombinace) - Trvání léčby

- Genotyp 1:
Doporučená délka trvání léčby dvojkombinací 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 dospívajících užívajících kombinaci PegIntron/ribavirin byla léčba přerušena, pokud ve 12. týdnu jejich léčby HCV-RNA poklesne ve srovnání s obdobím před léčbou o < 2 log₁₀ nebo pokud budou mít ve 24. týdnu léčby detekovatelnou HCV-RNA.
- Genotyp 2 nebo 3:
Doporučená délka trvání léčby dvojkombinací je 24 týdnů.
- Genotyp 4:
V klinickém hodnocení bylo kombinací PegIntron/ribavirin léčeno pouze 5 dětí a dospívajících s genotypem 4. Doporučená délka trvání léčby dvojkombinací je 1 rok. Doporučuje se, aby u dětí a dospívajících užívajících kombinaci PegIntron/ribavirin byla léčba přerušena, pokud ve 12. týdnu jejich léčby HCV-RNA poklesne ve srovnání s obdobím před léčbou o < 2 log₁₀ nebo pokud budou mít ve 24. týdnu léčby detekovatelnou HCV-RNA.

Monoterapie přípravkem PegIntron - Dospělí

Doporučená dávka

Pro monoterapii přípravkem PegIntron platí dávkovací schéma 0,5 nebo 1,0 µg/kg/týden.

Nejnižší dostupná síla přípravku PegIntron je 50 µg/0,5 ml; vzhledem k tomu u pacientů, jimž je předepsáno 0,5 µg/kg/týden, musejí být dávky objemově upraveny, jak ukazuje **tabulka 2**. Pro dávku

1,0 µg/kg je možno provést obdobné objemové úpravy, nebo je možno užít jiné síly, jak ukazuje **tabulka 2**. Monoterapie přípravkem PegIntron nebyla studována u pacientů s koinfekcí HCV/HIV.

Tabulka 2 Dávkování při monoterapii

Tělesná hmotnost (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	Síla přípravku PegIntron (µg/0,5 ml)	Podávejte jednou týdně (ml)	Síla přípravku PegIntron (µg/0,5 ml)	Podávejte jednou týdně (ml)
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50*	0,2	50	0,4
46-56	50*	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Minimální možná dávka při podání perem je 0,2 ml.

* Nutno použít injekční lahvičku.

** Pro pacienty > 120 kg, se dávka přípravku PegIntron musí vypočítat na základě individuální hmotnosti pacienta. K tomu může být potřeba kombinovat různé síly a objemy přípravku PegIntron.

Trvání léčby

U pacientů, kde se dostavila virologická odpověď ve 12. týdnu, by měla léčba pokračovat po dobu dalších nejméně tři 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 (monoterapie a kombinovaná léčba)

Pokud se během podávání přípravku PegIntron v monoterapii nebo kombinované léčbě projeví závažné nežádoucí účinky nebo abnormality laboratorních testů, dávkování přípravku PegIntron a/nebo ribavirinu se musí podle potřeby upravit tak, aby nežádoucí účinky opět vymizely. Snížení dávky bocepreviru se nedoporučuje. Boceprevir nesmí být podáván bez přípravku PegIntron a ribavirinu. Protože dodržování režimu léčby může být významné pro její výsledek, měla by být dávka přípravku PegIntron a ribavirinu udržována pokud možno co nejbližší doporučené standardní dávce. Pro úpravu dávek byly v klinických studiích vypracovány pokyny.

Pokyny pro redukci dávek při kombinované terapii

Tabulka 2a Pokyny pro úpravu dávek při kombinované terapii na základě laboratorních parametrů

Laboratorní hodnoty	Snízte pouze denní dávku ribavirinu (viz poznámka 1), pokud:	Snízte pouze dávku přípravku PegIntron (viz poznámka 2), pokud:	Přerušete kombinovanou terapii, pokud:
Hemoglobin	≥ 8,5 g/dl a < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Dospělí: Hemoglobin u pacientů se stabilním srdečním onemocněním v anamnéze Děti a dospívající: 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	-	≥ 1,0 x 10 ⁹ /l a < 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1,0 x 10 ⁹ /l

Neutrofilly	-	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ $a < 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocyty	-	$\geq 25 \times 10^9/l$ $a < 50 \times 10^9/l$ (dospělí) $\geq 50 \times 10^9/l$ a $< 70 \times 10^9/l$ (děti a dospívající)	$< 25 \times 10^9/l$ (dospělí) $< 50 \times 10^9/l$ (děti a dospívající)
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	-	-	Vysad'te ribavirin, pokud je CrCl < 50 ml/min
Alaninaminotransfe- ráza (ALT) nebo aspartátaminotransfe- ráza (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 tabletu 200 mg ráno a dvě tablety 200 mg večer.

U dětí a dospívajících 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 dávky v monoterapii.

U dětí a dospívajících pacientů je první snížení dávky přípravku PegIntron na 40 µg/m²/týden a druhé snížení dávky přípravku PegIntron na 20 µg/m²/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 dospívajících dosahuje dvoustupňovou úpravou doporučené dávky z původní počáteční dávky 60 µg/m²/týden na 40 µg/m²/týden a pak na 20 µg/m²/týden, pokud je třeba.

Tabulka 2b Dvouúrovňová 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 (µg/0,5 ml)	Podané množství přípravku u PegIntro n (µg)	Podaný objem přípravku u PegIntro n (ml)	Tělesná hmotnost (kg)	Síla přípravku PegIntron (µg/0,5 ml)	Podané množství přípravku u PegIntro n (µg)	Podaný objem přípravku u PegIntro n (ml)
< 40	50	35	0.35	< 40	50	20	0.2
40 – 50	120	48	0.2	40 – 50	50	25	0.25
51 – 64	80	56	0.35	51 – 64	80	32	0.2
65 – 75	100	70	0.35	65 – 75	50	35	0.35
76 – 85	80	80	0.5	76 – 85	120	48	0.2
86 - 105	120	96	0.4	86 – 105	50	50	0.5

> 105	150	105	0.35	> 105	80	64	0.4
-------	-----	-----	------	-------	----	----	-----

Pokyny pro redukci dávkování přípravku PegIntron v monoterapii u dospělých

Pokyny pro úpravu dávkování u dospělých pacientů užívajících přípravek PegIntron v monoterapii jsou shrnuty v **tabulce 3a**.

Tabulka 3a Pokyny pro úpravu dávkování přípravku PegIntron v monoterapii u dospělých na základě laboratorních parametrů

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

U dospělých pacientů užívajících 0,5 µg/kg přípravku PegIntron v monoterapii lze snížení dávky provést snížením předepsaného objemu o polovinu, jak je uvedeno v **tabulce 3b**.

Tabulka 3b Redukovaná dávka přípravku PegIntron (0,25 µg/kg) při schématu 0,5 µg/kg v monoterapii u dospělých

Tělesná hmotnost (kg)	Síla přípravku PegIntron (µg/0,5ml)	Podávané množství přípravku PegIntron (µg)	Podávaný objem přípravku PegIntron (ml)
30 - 35	50*	8	0,08
36 - 45	50*	10	0,1
46 - 56	50*	13	0,13
57 - 72	80*	16	0,1
73 - 88	50*	20	0,2
89 - 106	50*	25	0,25
107 - 120**	80	32	0,2

Minimální možná dávka při podání perem je 0,2 ml.

* Nutno použít injekční stříkačku.

** Pro pacienty > 120 kg se dávka přípravku PegIntron musí vypočítat na základě individuální hmotnosti pacienta. K tomu může být potřebné kombinovat různé síly a objemy přípravku PegIntron.

U dospělých pacientů užívajících 1,0 µg/kg přípravku PegIntron v monoterapii lze snížení dávky provést snížením předepsaného objemu o polovinu nebo použitím nižší síly, jak je uvedeno v **tabulce 3c**.

Tabulka 3c Redukovaná dávka přípravku PegIntron (0,5 µg/kg) při schématu 1,0 µg/kg v monoterapii u dospělých

Tělesná hmotnost (kg)	Síla přípravku PegIntron (µg/0,5ml)	Podávané množství přípravku PegIntron (µg)	Podávaný objem přípravku PegIntron (ml)
30 - 35	50*	15	0,15
36 - 45	50*	20	0,20

46 - 56	50*	25	0,25
57 - 72	80	32	0,2
73 - 88	50	40	0,4
89 - 106	50	50	0,5
107 - 120**	80	64	0,4

Minimální možná dávka při podání perem je 0,2 ml.

* Nutno použít injekční lahvičku.

** Pro pacienty > 120 kg, se dávka přípravku PegIntron musí vypočítat na základě individuální hmotnosti pacienta. K tomu může být potřeba kombinovat různé síly a objemy přípravku PegIntron.

Speciální populace

Poškození funkce ledvin

Monoterapie

Přípravek PegIntron by měl být u pacientů se středně závažným až závažným ledvinným poškozením používán s opatrností. U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 - 50 ml/minutu) by měla být počáteční dávka přípravku PegIntron snížena o 25 %. U pacientů se závažnou poruchou funkce 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 kombinované léčbě, by měli být sledováni s větší pozorností s ohledem na možný rozvoj anemie.

Poškození 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.

Starší pacienti (≥ 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).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Přípravek PegIntron se má podávat jako subkutánní injekce. Informace o zvláštním zacházení viz bod 6.4. Pokud lékař rozhodne, že je to vhodné mohou si pacienti přípravek PegIntron injikovat sami, s další lékařskou péčí v případě potřeby.

Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kterýkoli z interferonů nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- 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 ≥ 6 ;
- Kombinace přípravku PegIntron s telbivudinem.

Pediatrická populace

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

Kombinovaná léčba

Prostudujte si také SPC ribavirinu a bocepreviru, pokud je přípravek PegIntron podáván v kombinované léčbě 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 nebo vražedné 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 dospělých 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 dospívajících s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze je užívání přípravku PegIntron kontraindikováno (viz bod 4.3). U dětí a dospívajících 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. depresi, emoční labilitě a spavosti).

Pacienti s užíváním/neužíváním psychoaktivních látek

U pacientů s infekcí HCV, kteří současně trpí poruchami způsobenými užíváním psychoaktivních látek (alkohol, konopí atd.) je při léčbě interferonem alfa zvýšené riziko rozvoje psychiatrických poruch nebo zhoršení stávajících psychiatrických poruch. Pokud je léčba interferonem alfa považována u těchto pacientů za nezbytnou, má být pečlivě posouzena přítomnost psychiatrických komplikací a rizika užívání jiných psychoaktivních látek. Pokud je to nezbytné, je třeba při vyšetření, léčbě a sledování pacienta zvážit interdisciplinární přístup se zapojením psychiatra nebo odborníka na závislosti. Pacienta je třeba pečlivě sledovat v průběhu léčby a dokonce i po přerušení léčby. Doporučuje se včasný zásah při opětovném nástupu nebo při rozvoji psychiatrických poruch.

Růst a vývoj (dětí a dospívající)

V průběhu léčby, která trvala až 48 týdnů, byl u pacientů ve věku 3 až 17 let častý pokles tělesné hmotnosti a inhibice růstu. Dlouhodobé údaje dostupné u dětí léčených kombinací pegylovaný interferon/ribavirin naznačují podstatné zpomalení růstu. Třicet dva procent (30/94) subjektů vykázalo 5 let po dokončení léčby pokles o > 15 percentilů v percentilu „výška k věku“ (viz body 4.8 a 5.1).

Individuální hodnocení poměru přínosu/rizika u dětí

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

- Je důležité vzít v úvahu, že kombinovaná léčba navodila inhibici růstu, která u některých pacientů vedla k nižší tělesné výšce.
- Toto riziko by se mělo zvážit oproti charakteristikám onemocnění u dítěte, například známkám progresu 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. I když jsou údaje omezené, nebyly v observační studii s následným pozorováním trvající 5 let zaznamenány žádné důkazy dlouhodobých účinků na pohlavní zrání.

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. Přebaže většinou jde o účinky reverzibilní, u některých pacientů trvala úprava až tři týdny. Všechny významné 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 dospívajících se srdečním onemocněním v anamnéze.

Selhání jater

Přípravek PegIntron zvyšuje u pacientů s cirhózou riziko dekompenzace jater a smrti. Jako při léčbě všemi interferony, přerušete užívání přípravku PegIntron u těch pacientů, u kterých se prodlužují markery koagulace, což může být známkou jaterní dekompenzace. Jaterní enzymy a jaterní funkce musí být u cirhotických pacientů pečlivě sledovány.

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, mozkomíšní pleny a kůži. Při podezření na VKH syndrom by se měla antivirotická 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, serózního odchlípení sítnice a okluze retinálních tepen či žil. Všichni pacienti by měli mít provedeno základní vyšetření zraku. Také každý léčebný 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 přerušení 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 dospívající 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

Milochovádiální 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 vyladnout 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, současné 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/ μ l. V léčbě pacientů s nízkými počty CD4 je proto nutno postupovat opatrně.

Nahlédněte, prosím, do příslušných SPC 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.

HCV/HBV koinfekce

U pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B a C léčených interferonem byly hlášeny případy reaktivace onemocnění hepatitidou B (některé s vážnými následky). Frekvence takové reaktivace se zdá být nízká.

Před zahájením léčby interferonem u hepatitidy C mají být všichni pacienti vyšetřeni na hepatitidu B; pacienti současně infikovaní virem hepatitidy B a C musí být následně sledováni a léčeni podle současných klinických pokynů.

Onemocnění zubů a periodontie

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 přípravek PegIntron pacientům s psoriázou a sarkoidózou pouze tehdy, převýší-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).

Dlouhodobá udržovací léčba

V klinickém hodnocení bylo prokázáno, že peginterferon alfa-2b podávaný v nízké dávce (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{týden}$) není účinný v dlouhodobé udržovací monoterapii (o střední délce léčby 2,5 roku) za účelem prevence progresu onemocnění u nereagujících pacientů s kompenzovanou cirhózou. V porovnání s neléčenými pacienty nebylo zaznamenáno žádné statisticky významné ovlivnění doby do vzniku prvních klinických příhod (hepatální dekompenzace, hepatocelulární karcinom, úmrtí a/nebo transplantace jater). Přípravek PegIntron by proto neměl být používán k dlouhodobé udržovací terapii.

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. v podstatě je bez sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Telbivudin

Klinická studie hodnotící podávání kombinace telbivudinu 600 mg denně se subkutánně podávaným pegylovaným interferonem alfa-2a v dávce 180 mikrogramů 1x týdně ukazuje, že tato kombinace je spojena se zvýšeným rizikem vzniku periferní neuropatie. Mechanismus vedoucí k těmto příhodám není znám (viz body 4.3, 4.4 a 4.5 SPC telbivudinu). Navíc nebyla prokázána bezpečnost a účinnost telbivudinu v kombinaci s interferonem při léčbě chronické hepatitidy typu B. Z toho důvodu je kombinace přípravku PegIntron s telbivudinem kontraindikována (viz bod 4.3).

Methadon

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 0,5–128 %). 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.

Vliv peginterferonu alfa-2b na současně podávané léky

Potenciální interakce peginterferonu alfa-2b (PegIntron) na substráty metabolických enzymů byla hodnocena ve 3 farmakologických studiích s vícenásobnými dávkami. V těchto studiích byly zkoumány vlivy peginterferonu alfa-2b (PegIntron) v režimech s vícenásobnými dávkami u subjektů s hepatitidou C (1,5 $\mu\text{g}/\text{týden}$) nebo na zdravých subjektech (1 $\mu\text{g}/\text{týden}$ nebo 3 $\mu\text{g}/\text{týden}$) (**tabulka 4**). Klinicky významná farmakokinetická interakce mezi peginterferonem alfa-2b (PegIntron) a tolbutamidem, midazolamem nebo daponem nebyla pozorována; proto při podávání peginterferonu alfa-2b (PegIntron) spolu s léky metabolizovanými CYP2C9, CYP3A4 a N-acetyltransferázou není nutná žádná úprava dávkování. Současné podávání peginterferonu alfa-2b (přípravek PegIntron)

s kofeinem nebo desipraminem mírně zvýšilo expozici kofeinu a desipraminu. Pokud je pacientům podáván přípravek PegIntron s léky metabolizovanými CYP1A2 nebo CYP2D6, je nepravděpodobné, že míra poklesu aktivity cytochromu P 450 bude mít klinický význam s výjimkou léků, které mají úzký terapeutický index (tabulka 5).

Tabulka 4 Vliv peginterferonu alfa-2b na současně podávané léky

Současně podávané léky	Dávka peginterferonu alfa-2b	Studovaná populace	Poměr geometrických průměrů (poměr s/bez peginterferonu alfa-2b)	
			AUC (90 % CI)	C _{max} (90 % CI)
Kofein (substrát CYP1A2)	1,5 µg/kg/týden (4 týdny)	Subjekty s chronickou hepatitidou C (N=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 µg/kg/týden (4 týdny)	Zdravé subjekty (N=24)	1,18 (1,07; 1,30)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 µg/kg/týden (2 týdny)	Zdravé subjekty (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamid (substrát CYP2C9)	1,5 µg/kg/týden (4 týdny)	Subjekty s chronickou hepatitidou C (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	NA
	1 µg/kg/týden (4 týdny)	Zdravé subjekty (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	NA
	3 µg/kg/týden (2 týdny)	Zdravé subjekty (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Dextromethorfan hydrobromid (substrát CYP2D6 a CYP3A)	1,5 µg/kg/týden (4 týdny)	Subjekty s chronickou hepatitidou C (N=22)	0,96## (0,73; 1,26)	NA
	1 µg/kg/týden (4 týdny)	Zdravé subjekty (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	NA
Desipramin (substrát CYP2D6)	3 µg/kg/týden (2 týdny)	Zdravé subjekty (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Midazolam (substrát CYP3A)	1,5 µg/kg/týden (4 týdny)	Subjekty s chronickou hepatitidou C (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,33)
	1 µg/kg/týden (4 týdny)	Zdravé subjekty (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 µg/kg/týden (2 týdny)	Zdravé subjekty (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)
Dapson (substrát N-acetyltransferázy)	1,5 µg/kg/týden (4 týdny)	Subjekty s chronickou hepatitidou C (N=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

Vypočteno ze shromážděných dat moči v intervalu 48 hod

Vypočteno ze shromážděných dat moči v intervalu 24 hod

Tabulka 5 Opatření při současném podávání (přípravek PegIntron musí být s následujícími léky podáván s opatrností)

Léky	Známky, příznaky a léčba	Mechanismus a rizikové faktory
Theofylin	Společné podávání theofylinu s přípravkem (PegIntron) může zvýšit koncentrace theofylinu v krvi. Doporučuje se opatrné společné podávání theofylinu s přípravkem (PegIntron). Při společném podávání s přípravkem (PegIntron) je nezbytné prostudovat příbalové informace theofylinu.	Metabolismus theofylinu je potlačen inhibičním účinkem přípravku (PegIntron) na CYP1A2.
Thioridazin	Společné podávání thioridazinu s přípravkem (PegIntron) může zvýšit koncentrace thioridazinu v krvi. Doporučuje se opatrné společné podávání thioridazinu s přípravkem (PegIntron). Při společném podávání s přípravkem (PegIntron) je nezbytné prostudovat příbalové informace thioridazinu.	Metabolismus thioridazinu je potlačen inhibičním účinkem přípravku (PegIntron) na CYP2D6.
Theofylin, antipyrin, warfarin	Při podávání v kombinaci s jinými interferonovými přípravky byla hlášena elevace koncentrací těchto léků v krvi, proto je třeba opatrnosti.	Metabolismus jiných léků v játrech může být potlačen.
Zidovudin	Při podávání v kombinaci s jinými interferonovými přípravky může být zesílen supresivní vliv na funkci kostní dřeně a může se zhoršit redukce krevních buněk jako je pokles leukocytů.	Mechanismus účinku není znám, ale má se za to, že oba léky mají depresivní účinky na kostní dřeň.
Imunosupresivní léčba	Při podávání v kombinaci s jinými interferonovými přípravky může být účinek imunosupresivní léčby u pacientů po transplantaci (ledvin, kostní dřeně, atd.) oslabený.	Má se za to, že mohou být vyvolány reakce rejekce implantátu.

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

Koinfekce HIV/HCV

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 anemie, 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 anemie (viz bod 4.4). Je třeba zvážit nahrazení zidovudinu v kombináčním schématu již zavedené antiretrovirové terapie (ART). Je to obzvláště důležité u pacientů s anamnézou anemie navozené zidovudinem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Přípravek PegIntron se doporučuje podávat ženám ve fertilním věku pouze, pokud budou používat během léčby účinnou antikoncepci.

Kombinovaná léčba s ribavirinem

U pacientek nebo u partnerek mužských pacientů, kteří užívají přípravek PegIntron v kombinaci s ribavirinem, je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Mužští pacienti nebo 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 přípravek PegIntron bude mít stejný účinek. Potenciální riziko pro člověka není známo. Přípravek 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 vyřazována do mateřského mléka. Vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům na kojené dítě by se kojení mělo před zahájením léčby přerušit.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se potenciálních účinků při léčbě přípravkem PegIntron na mužskou nebo ženskou fertilitu.

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

Trojkombinace

Prostudujte si prosím SPC bocepreviru.

Dvjkombinace a monoterapie

Soubor bezpečnostního profilu

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 6**).

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

V klinických hodnoceních nebo během sledování po uvedení na trh byly u dospělých 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 6** 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 6 Nežádoucí účinky hlášené v klinických hodnoceních nebo během sledování po uvedení na trh u dospělých pacientů léčených peginterferonem alfa-2b, včetně monoterapie přípravkem PegIntron nebo kombinace PegIntron + ribavirin

Infekce a infestace	
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
Není známo:	Reaktivace onemocnění hepatitidou B u pacientů s koinfekcí HCV/HBV
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté:	Anemie, neutropenie
Časté:	Hemolytická anemie, leukopenie, trombocytopenie, lymfadenopatie
Velmi vzácné:	Aplastická anemie
Není známo:	Čistá aplazie červené řady
Poruchy imunitního systému	
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 erythematoses
Endokrinní poruchy	
Časté:	Hypertyreóza, hypertyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté:	Anorexie
Časté:	Hypokalcémie, hyperurikémie, dehydratace, zvýšená chuť k jídlu
Méně časté:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridémie
Vzácné:	Diabetická ketoacidóza
Psychiatrické poruchy	
Velmi časté:	Deprese, úzkost*, emoční labilita*, narušené soustředění, nespavost
Časté:	Agresivita, agitovanost, 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
Poruchy nervového systému	
Velmi časté:	Bolest hlavy, závrať

Časté:	Amnézie, porucha paměti, synkopa, migréna, ataxie, zmatenost, neuralgie, parestézie, hypestézie, hyperestézie, 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
Poruchy oka	
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
Není známo:	Serózní odchlípení sítnice
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Narušení/ztráta sluchu, tinitus, vertigo
Méně časté:	Bolest ucha
Srdeční poruchy	
Časté:	Palpitace, tachykardie
Méně časté:	Infarkt myokardu
Vzácné:	Městnavé srdeční selhání, kardiomyopatie, arytmie, perikarditida
Velmi vzácné:	Srdeční ischemie
Není známo:	Perikardiální výpotek
Cévní poruchy	
Časté:	Hypotenze, hypertenze, zrudnutí
Vzácné:	Vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
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
Není známo:	Plicní fibróza, plicní arteriální hypertenze [#]
Gastrointestinální poruchy	
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
Není známo:	Pigmentace jazyka
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté:	Hyperbilirubinemie, hepatomegalie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
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
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
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
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté:	Časté močení, polyurie, abnormalita moči
Vzácné:	Selhání ledvin, renální insuficience
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté:	Amenorea, bolest prsu, menoragie, menstruační porucha, ovariální porucha, vaginální porucha, sexuální dysfunkce, prostatitida, erektilní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté:	Reakce v místě vpichu injekce [*] , zánět v místě vpichu injekce, únava, slabost, podráždění, zimnice, pyrexie, onemocnění prsou a 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
Vyšetření	
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.

[†]Označení třídy pro přípravky obsahující interferon, viz níže plícní a arteriální hypertenze.

Popis vybraných nežádoucích účinků u dospělých

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.

U přípravků s interferonem alfa byly hlášeny případy plicní arteriální hypertenze (PAH), zejména u pacientů s rizikovými faktory PAH (např. portální hypertenzí, infekcí HIV, cirhózou). Příhody byly hlášeny v různých časových odstupech, v typickém případě několik měsíců od zahájení léčby interferonem alfa.

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 papilledém (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).

Pacienti koinfikovaní HCV/HIV

Souhrn bezpečnostního profilu

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 %).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Mitochondriální toxicita

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

Laboratorní hodnoty u pacientů koinfikovaných 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 přerušení léčby (viz bod 4.4). Hematologické abnormality byly častěji hlášeny u pacientů, kteří byli léčeni přípravkem PegIntron v kombinaci s ribavirinem, než u pacientů léčených interferonem alfa-2b v kombinaci s ribavirinem. V Klinickém hodnocení 1 (viz bod 5.1) byl u pacientů léčených přípravkem PegIntron v kombinaci s ribavirinem pozorován u 4 % z nich (8/194) pokles absolutních hladin neutrofilů pod 500 buněk/mm³ a u 4 % (8/194) pokles krevních destiček pod 50 000/mm³. Anemie (hemoglobin < 9,4 g/l) byla hlášena u 12 % (23/194) pacientů léčených přípravkem PegIntron v kombinaci s ribavirinem.

Pokles počtu lymfocytů CD4

Léčba přípravkem PegIntron v kombinaci s ribavirinem byla spojena s poklesem absolutních počtů CD4+ buněk během prvních 4 týdnů, aniž by došlo ke snížení procentuálního podílu CD4+ buněk. Pokles počtů CD4+ buněk byl po snížení dávky nebo vyřazení terapie reverzibilní. Užívání přípravku PegIntron v kombinaci s ribavirinem nemělo žádný zaznamenaný negativní dopad na kontrolu HIV viremie v průběhu léčby nebo následného sledování. K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti (N=25) od koinfikovaných pacientů s počty CD4+ buněk < 200/μl (viz bod 4.4).

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

Pediatrická populace

Souhrn bezpečnostního profilu

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 dospívajících 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 byla pozorována inhibice růstu, která u některých pacientů vedla k nižšímu vzrůstu (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). Do 5leté dlouhodobé studie následného

sledování bylo zařazeno devadesát čtyři ze 107 subjektů. Vliv na růst byl nižší u subjektů, které byly léčeny po dobu 24 týdnů, než u subjektů léčených 48 týdnů. Od doby před léčbou do konce dlouhodobého následného pozorování u subjektů léčených 24 nebo 48 týdnů se snížily percentily „výška k věku“ o 1,3, respektive o 9,0 percentilů. Dvacet čtyři procent subjektů (11/46) léčených po dobu 24 týdnů a 40 % subjektů (19/48) léčených po dobu 48 týdnů mělo pokles „výšky k věku“ mezi dobou před léčbou a koncem dlouhodobého následného pozorování > 15 percentilů v porovnání s výchozím percentilem před léčbou. U jedenácti procent subjektů (5/46) léčených po dobu 24 týdnů a u 13 % subjektů (6/48) léčených po dobu 48 týdnů byl na konci 5letého dlouhodobého následného pozorování pozorován pokles výchozích hodnot o > 30 percentilů „výška k věku“. Ohledně hmotnosti se percentily „váha k věku“ mezi subjekty léčenými po dobu 24 nebo 48 týdnů mezi dobou před léčbou a koncem dlouhodobého pozorování snížily o 1,3, respektive o 5,5 percentilů. Ohledně BMI se percentily „BMI k věku“ mezi subjekty léčenými po dobu 24 nebo 48 týdnů mezi dobou před léčbou a koncem dlouhodobého pozorování snížily o 1,8, respektive o 7,5 percentilů. Snížení průměrného výškového percentilu během 1 roku dlouhodobého následného sledování bylo nejzřetelnější u dětí v prepubertálním věku. Pokles skóre výšky, váhy a BMI Z pozorovaný během léčebné fáze se v porovnání s normativní populací na konci období dlouhodobého pozorování u dětí léčených po dobu 48 týdnů zcela neobnovil (viz bod 4.4).

V léčebné fázi tohoto klinického 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 hypothyreóza (3 %) a 5 subjektů užívalo léčbu levotyroxinem pro hypothyreózu/zvýšení TSH.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

V klinickém hodnocení u dětí a dospívajících pacientů léčeným přípravkem PegIntron v kombinaci s ribavirinem byly hlášeny následující nežádoucí účinky související s léčbou. Tyto účinky jsou seřazeny v **tabulce 7** podle třídy orgánového systému a frekvence (velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$), 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 (od stupňovaných údajů nelze určit).

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

Tabulka 7 Nežádoucí účinky hlášené velmi často, často a méně často v klinickém hodnocení u dětí a dospívajících pacientů léčených přípravkem PegIntron v kombinaci s ribavirinem

Infekce a infestace	
Časté:	Mykotická infekce, chřipka, orální herpes, otitis media, streptokoková faryngitida, nasofaryngitida, sinusitida
Méně časté:	Pneumonie, askarióza, enterobiáza, herpes zoster, flegmóna, infekce močových cest, gastroenteritida
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté:	Anemie, leukopenie, neutropenie
Časté:	Trombocytopenie, lymfadenopatie
Endokrinní poruchy	
Časté:	Hypothyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté:	Anorexie, snížení chuti k jídlu
Psychiatrické poruchy	
Časté:	Sebevražedné myšlenky [§] , pokusy o sebevraždu [§] , deprese, agrese, emoční labilita, hněv, agitovanost, úzkost, změna nálady, neklid, nervozita, nespavost

Méně časté:	Abnormální chování, depresivní nálada, emoční porucha, strach, noční můra
Poruchy nervového systému	
Velmi časté:	Bolest hlavy, závrať
Časté:	Dysgeuzie, synkopa, narušení pozornosti, spavost, špatná kvalita spánku
Méně časté:	Neuralgie, letargie, parestezie, hypestezie, psychomotorická hyperaktivita, třes
Poruchy oka	
Časté:	Bolest oka
Méně časté:	Krvácení do spojivky, svědění oka, keratitida, rozmazané vidění, fotofobie
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Vertigo
Srdeční poruchy	
Časté:	Palpitace, tachykardie
Cévní poruchy	
Časté:	Zrudnutí
Méně časté:	Hypotenze, bledost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté:	Kašel, epistaxe, faryngolaryngeální bolest
Méně časté:	Sípání, nosní dyskomfort, rinorea
Gastrointestinální poruchy	
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
Poruchy jater a žlučových cest	
Méně časté:	Hepatomegalie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
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
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté:	Myalgie, artralgie
Časté:	Muskuloskeletální bolest, bolest v končetině, bolest zad
Méně časté:	Svalová kontraktura, svalové záškuby
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté:	Proteinurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté:	Dívky: Dysmenorea
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
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
Vyšetření	
Velmi časté	Zpomalení rychlosti růstu (snížení výšky a/nebo tělesné hmotnosti vzhledem k věku)
Časté:	Zvýšení thyreotropního hormonu v krvi, zvýšený tyreoglobulin
Méně časté:	Pozitivní protilátky proti štítné žláze

Zranění, otravy a komplikace léčebného postupu

Méně časté:

Pohmoždění

⁸skupinový účinek přípravků s obsahem interferon-alfa – hlášený u dospělých a pediatrických pacientů se standardní léčbou interferonem; hlášený u dospělých pacientů s přípravkem PegIntron

Popis vybraných nežádoucích účinků u dětí a dospívajících

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.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Byly hlášeny případy aplikace dávky přesahující preskripční dávku až 10,5krát. 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: imunitní stimulancia, interferony, ATC kód: L03AB10.

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

Mechanismus účinku

Z *in vitro* a *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. Některé 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, ztrácí progenové viriony schopnost buňku opustit.

Farmakodynamické účinky

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.

Klinická účinnost a bezpečnost - Dospělí

Trojkombová léčba přípravkem PegIntron, ribavirinem a boceprevirem:

Prostudujte si prosím SPC bocepreviru.

Monoterapie přípravkem PegIntron a dvojkombinace přípravkem PegIntron a ribavirinem:

Dosud neléčení pacienti

Byly provedeny dvě počáteční studie. Jedna se zabývala účinky monoterapie přípravkem PegIntron (C/197-010), druhá kombinovanou léčbou přípravkem PegIntron a ribavirinem (C/198-580). Pacienti zahrnutí do studií trpěli chronickou hepatitidou C, potvrzenou pozitivním stanovením HCV-RNA polymerázové řetězové reakce (> 30 IU/ml), biopsií jater nebo číhající 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 přípravek PegIntron má lepší účinky než interferon alfa-2b (**tabulka 8**).

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 8**), a to především u pacientů infikovaných genotypem 1 (**tabulka 9**). 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 9**), zatímco počet příznivých odpovědí u pacientů léčených dávkami ribavirinu > 13,2 mg/kg byl dokonce ještě vyšší.

Tabulka 8 Setrvalá virologická odezva na léčbu (% pacientů HCV negativních)

	Monoterapie přípravkem	PegIntron + ribavirin
--	------------------------	-----------------------

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

P 1,5 PegIntron 1,5 mikrogramu/kg

P 1,0 PegIntron 1,0 mikrogramu/kg

P 0,5 PegIntron 0,5 mikrogramu/kg

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

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

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

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

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

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

Tabulka 9 Počet setrvalých odpovědí na léčbu kombinací PegIntron + ribavirin (v závislosti na dávce ribavirinu, genotypu a virovém zatížení)

Genotyp HCV	Dávka ribavirinu (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Všechny genotypy	Všechny	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotyp 1	Všechny	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotyp 1 ≤ 600 000 IU/ml	Všechny	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotyp 1 > 600 000 IU/ml	Všechny	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	Všechny	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

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

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

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

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

V samostatné studii byl podáván přípravek PegIntron 224 pacientům s genotypem 2 nebo 3 v dávce 1,5 mikrogramu/kg subkutánně, jednou týdně, v kombinaci s ribavirinem 800 mg – 1 400 mg p.o. po dobu 6 měsíců (dle tělesné hmotnosti, pouze tři pacienti vážící > 105 kg dostali dávku 1 400 mg) (tabulka 10). Dvacet čtyři % mělo přemostující fibrózu nebo cirhózu (Knodell 3/4).

Tabulka 10 Virologická odpověď na konci léčby, setrvalá virologická odpověď a relaps podle genotypu HCV a virového zatížení*

	PegIntron 1,5 µg/kg jednou týdně + ribavirin 800-1 400 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 24. týdnu sledování 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 přípravek 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 podávaná 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 11**).

Tabulka 11 Virologická odpověď ve 12. týdnu léčby, odpověď na konci léčby, frekvence relapsů a setrvalá virologická odpověď (SVR)

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 $< 2 \log_{10}$ oproti 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$)/ribavirin k vyššímu počtu setrvalých virologických odpovědí než při užívání přípravku PegIntron v dávce 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Při dávce přípravku PegIntron 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 (a 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 12).

Tabulka 12 Prediktivní hodnota virologické odpovědi v průběhu léčby kombinovanou léčbou přípravky PegIntron 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /ribavirin 800 - 1 400 mg

	Negativní			Pozitivní		
	Bez odpovědi v léčebném týdnu	Bez setrvalé odpovědi	Negativní prediktivní hodnota	Odpověď v léčebném týdnu	Setrvalá odpověď	Pozitivní prediktivní hodnota
Genotyp 1*						
<i>Ve 4. týdnu***</i> (n=950)						
HCV-RNA negativní	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA negativní nebo snížení virové zátěže ≥ 1 log	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
<i>Ve 12. týdnu***</i> (n=915)						
HCV-RNA negativní	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-RNA negativní nebo snížení virové zátěže ≥ 2 log	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Genotyp 2, 3**						
<i>Ve 12. týdnu</i> (n= 215)						
HCV-RNA negativní nebo snížení virové zátěže ≥ 2 log	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (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 $< 2\log_{10}$, byla léčba u pacientů zastavena. Jestliže byla ve 12. týdnu hladina HCV-RNA pozitivní a snížení od vstupních

hodnot $\geq 2\log_{10}$, 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 koinfikovaní HCV/HIV

U pacientů infikovaných současně HIV a HCV byla provedena dvě klinická hodnocení. Léčebná odpověď v obou těchto hodnoceních je znázorněna v **tabulce 13**. Klinické hodnocení 1 (RIBAVIC; P01017) bylo randomizovanou multicentrickou studií, která zahrnovala 412 dříve neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni na ty, kteří byli léčeni přípravkem PegIntron (1,5 µg/kg/týden) a ribavirinem (800 mg/den), a na ty, kteří byli léčeni interferonem alfa-2b (3 MIU třikrát za týden) a ribavirinem (800 mg denně), všichni po dobu 48 týdnů, s obdobím následného sledování 6 měsíců. Klinické hodnocení 2 (P02080) bylo randomizovanou studií s jedním centrem, která zahrnovala 95 dříve neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni na skupinu léčenou přípravkem PegIntron (100 nebo 150 µg/týden podle tělesné hmotnosti) a ribavirinem (800-1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti) a na skupinu léčenou interferonem alfa-2b (3 MIU třikrát za týden) a ribavirinem (800-1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti). Délka léčby činila 48 týdnů s obdobím následného sledování 6 měsíců, s výjimkou pacientů infikovaných s genotypy 2 nebo 3 a virovou náloží < 800 000 IU/ml (Amplicor), kteří byli léčeni 24 týdnů a 6 měsíců následně sledováni.

Tabulka 13 Setrvalá virologická odpověď na přípravek PegIntron v kombinaci s ribavirinem u pacientů infikovaných současně HCV/HIV v závislosti na genotypu

	Klinické hodnocení 1 ¹			Klinické hodnocení 2 ²		
	PegIntron (1,5 µg/kg/týden) + ribavirin (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 MIU 3x týdně) + ribavirin (800 mg)	hodnota p ^a	PegIntron (100 nebo 150 µg/týden) + ribavirin (800-1 200 mg) ^d	Interferon alfa-2b (3 MIU 3x týdně) + ribavirin (800-1 200 mg) ^d	hodnota p ^b
Všichni	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	45 % (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 \geq 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.

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

² L'gundi 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 14).

Tabulka 14 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	
Celkem	38,6 (549/1 423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,7 (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)	47,1 (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
SHAVIR 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 a 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 - dospělí

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 nevyklučuje výskyt jaterních příhod u pacientů s cirhózou (včetně hepatocelulárního karcinomu).

Klinická účinnost a bezpečnost – pediatriká populace

Děti a dospívající ve věku od 5 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/m² 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 15**.

Tabulka 15 Frekvence setrvalé virologické odpovědi (n^{a,b} (%)) u dětí a dospívajících 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 ^c	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.

Údaje o dlouhodobé účinnosti – pediatrická populace

Pětiletá, dlouhodobá, observační studie s následným pozorováním zahrnuje 94 pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C po léčbě v multicentrickém klinickém hodnocení. Z nich šedesát tři vykazovalo setrvalou odpověď. Účelem této studie bylo každoroční vyhodnocení trvalosti setrvalé virologické odpovědi (SVR) a vyhodnocení vlivu přetrvávající virové negativity na klinické výsledky pacientů, kteří 24 týdnů po léčbě kombinací peginterferon alfa-2b a ribavirin trvajících 24 nebo 48 týdnů vykazovali setrvalou odpověď. Na konci 5letého období studii dokončilo 85 % (80/94) ze všech zařazených subjektů a 86 % (54/63) subjektů vykazujících setrvalou odpověď. Během 5 let následného pozorování u žádného z pediatrických pacientů s SVR nedošlo k recidivě.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek 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. Přípravek 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 přípravek 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 stimulaci 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 0,23 ml/minod/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 %).

Poškození 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 (dvojkombinace nebo trojkombinace) (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).

Poškození jater

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

Starší pacienti (≥ 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.

Pediatrická populace

Farmakokinetické vlastnosti přípravku PegIntron a ribavirinu (tobolek a perorálního roztoku) podávaných ve více dávkách u dětí a dospívajících pacientů s chronickou hepatitidou C byly hodnoceny v klinickém hodnocení. U dětí a dospívajících pacientů užívajících dávku přípravku PegIntron stanovenou podle tělesného povrchu, 60 µg/m²/týden, je předpokládán odhad logaritmičsky transformovaného koeficientu expozice během dávkovacího intervalu o 58 % (90 % CI: 141 - 177 %) vyšší než u dospělých užívajících dávku 1,5 µg/kg/týden.

Neutralizační faktory interferonu

Stanovení neutralizačního faktoru interferonu bylo provedeno na vzorcích séra pacientů, kteří užívali přípravek 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 41 %.

Přestup do semenné tekutiny

Byl zjišťován přestup ribavirinu do semenné tekutiny. V porovnání se sérem je tento přestup 2x vyšší. Byla odhadnuta systémová expozice ribavirinu po hlavním styku u partnerky muže léčeného touto látkou a v porovnání s terapeutickou koncentrací ribavirinu v plazmě se však dospělo k mimořádně nízkým hodnotám.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Přípravek 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 přípravek PegIntron. Účinky na fertilitu nebyly studovány. Není známo, zda se složky tohoto léčivého přípravku vylučují do mléka experimentálních zvířat nebo člověka (viz bod 4.6 pro relevantní údaje o těhotenství a kojení u člověka). U přípravku PegIntron nebyl prokázán žádný genotoxický potenciál.

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

Přípravek PegIntron plus ribavirin

Pokud je přípravek 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 novorozených 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

Hydrogenfosforečnan sodný
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Sacharóza
Polysorbát 80

Rozpouštědlo

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými 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 pacienta; 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).

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah 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 uzavřena polypropylenovým víčkem obsahujícím bromobutylovou pryžovou obrubu a na druhé straně bromobutylovou pryžovou přísavkou.

Přípravek PegIntron je dodáván jako:

- 1 předplněné pero (CLEARCLICK) obsahující prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok, 1 jehla („Push-on-needle“), 2 čisticí tampony;
- 4 předplněná pera (CLEARCLICK) obsahující prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok, 4 jehly („Push-on-needle“), 8 čisticích tamponů;
- 12 předplněných per (CLEARCLICK) obsahujících prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok, 12 jehel („Push-on-needle“), 24 čisticích tamponů.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

PegIntron 50 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero (CLEARCLICK) 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 předplněné pero obsahuje nadsazené množství rozpouštědla a prášku přípravku PegIntron, aby bylo zajištěno dodání označené dávky v 0,5 ml injekčního roztoku přípravku PegIntron. Koncentrace rekonstituovaného roztoku je 50 mikrogramů v 0,5 ml.

PegIntron 80 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero (CLEARCLICK) 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 předplněné pero obsahuje nadsazené množství rozpouštědla a prášku přípravku PegIntron, aby bylo zajištěno dodání označené dávky v 0,5 ml injekčního roztoku přípravku PegIntron. Koncentrace rekonstituovaného roztoku je 80 mikrogramů v 0,5 ml.

PegIntron 100 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero (CLEARCLICK) 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 předplněné pero obsahuje nadsazené množství rozpouštědla a prášku přípravku PegIntron, aby bylo zajištěno dodání označené dávky v 0,5 ml injekčního roztoku přípravku PegIntron. Koncentrace rekonstituovaného roztoku je 100 mikrogramů v 0,5 ml.

PegIntron 120 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero (CLEARCLICK) 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 předplněné pero obsahuje nadsazené množství rozpouštědla a prášku přípravku 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 150 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero (CLEARCLICK) 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 předplněné pero obsahuje nadsazené množství rozpouštědla a prášku přípravku PegIntron, aby bylo zajištěno dodání označené dávky v 0,5 ml injekčního roztoku přípravku PegIntron. Koncentrace rekonstituovaného roztoku je 150 mikrogramů v 0,5 ml.

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

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 přípravek PegIntron předplněné pero a všechny nepoužitý roztok v něm obsažený zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

PegIntron 50 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru

EU/1/00/131/031

EU/1/00/131/032

EU/1/00/131/034

PegIntron 80 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru

EU/1/00/131/035

EU/1/00/131/036

EU/1/00/131/038

PegIntron 100 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru

EU/1/00/131/039

EU/1/00/131/040

EU/1/00/131/042

PegIntron 120 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru

EU/1/00/131/043

EU/1/00/131/044

EU/1/00/131/046

PegIntron 150 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru

EU/1/00/131/047

EU/1/00/131/048

EU/1/00/131/050

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. května 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 25. května 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Brinny)
Brinny
Innishannon
Co. Cork
Irsko

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Další je třeba aktualizovaný RMP předložit:

• na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÉ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička 50 mikrogramů

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PegIntron 50 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
peginterferonum alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička prášku obsahuje 50 mikrogramů peginterferonu alfa-2b a po rozpouštění podle návodu poskytne 50 mikrogramů/0,5 ml peginterferonu alfa-2b.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: hydrogenfosforečnan sodný, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, sacharóza, polysorbát 80. Jedna ampulka rozpouštědla obsahuje 0,7 ml vody na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 injekční lahvička prášku, 1 ampulka rozpouštědla
1 injekční lahvička prášku, 1 ampulka rozpouštědla, 1 injekční stříkačka, 2 injekční jehly, 1 čistící tampon
4 injekční lahvičky prášku, 4 ampulky rozpouštědla
4 injekční lahvičky prášku, 4 ampulky rozpouštědla, 4 injekční stříkačky, 8 injekčních jehel, 4 čistící tampony
6 injekčních lahviček prášku, 6 ampulek rozpouštědla
12 injekčních lahviček prášku, 12 ampulek rozpouštědla, 12 injekčních stříkaček, 24 injekčních jehel, 12 čistících tamponů
50 mikrogramů/0,5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rozpuštění je třeba použít připravený roztok okamžitě nebo nejpozději do 24 hodin, během nichž však musí být uchováván v chladničce (2°C - 8°C).

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Po odebrání dávky musí být zbylý roztok znehodnocen.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/131/001 (1 injekční lahvička prášku, 1 ampulka rozpouštědla)
EU/1/00/131/002 (1 injekční lahvička prášku, 1 ampulka rozpouštědla, 1 injekční stříkačka, 2 injekční jehly, 1 čisticí tampon)
EU/1/00/131/003 (4 injekční lahvičky prášku, 4 ampulky rozpouštědla)
EU/1/00/131/004 (4 injekční lahvičky prášku, 4 ampulky rozpouštědla, 4 injekční stříkačky, 8 injekčních jehel, 4 čisticí tampony)
EU/1/00/131/005 (6 injekčních lahviček prášku, 6 ampulek rozpouštědla)
EU/1/00/131/026 (12 injekčních lahviček prášku, 12 ampulek rozpouštědla, 12 injekčních stříkaček, 24 injekčních jehel, 12 čisticích tamponů)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. PŘÍPRAVA A POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

PegIntron 50 mcg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PegIntron 50 mikrogramů – injekční lahvička prášku

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

PegIntron 50 mikrogramů prášek na injekci
peginterferonum alfa-2b
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

50 mcg/0,5 ml

6. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička 80 mikrogramů

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PegIntron 80 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
peginterferonum alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička prášku obsahuje 80 mikrogramů peginterferonu alfa-2b a po rozpouštění podle návodu poskytne 80 mikrogramů/0,5 ml peginterferonu alfa-2b.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: hydrogenfosforečnan sodný, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, sacharóza, polysorbát 80. Jedna ampulka rozpouštědla obsahuje 0,7 ml vody na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 injekční lahvička prášku, 1 ampulka rozpouštědla
1 injekční lahvička prášku, 1 ampulka rozpouštědla, 1 injekční stříkačka, 2 injekční jehly, 1 čistící tampon
4 injekční lahvičky prášku, 4 ampulky rozpouštědla
4 injekční lahvičky prášku, 4 ampulky rozpouštědla, 4 injekční stříkačky, 8 injekčních jehel, 4 čistící tampony
6 injekčních lahviček prášku, 6 ampulek rozpouštědla
12 injekčních lahviček prášku, 12 ampulek rozpouštědla, 12 injekčních stříkaček, 24 injekčních jehel, 12 čistících tamponů
80 mikrogramů/0,5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rozpuštění je třeba použít připravený roztok okamžitě nebo nejpozději do 24 hodin, během nichž však musí být uchováván v chladničce (2°C - 8°C).

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Po odebrání dávky musí být zbylý roztok znehodnocen.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/131/006 (1 injekční lahvička prášku, 1 ampulka rozpouštědla)
EU/1/00/131/007 (1 injekční lahvička prášku, 1 ampulka rozpouštědla, 1 injekční stříkačka, 2 injekční jehly, 1 čistící tampon)
EU/1/00/131/008 (4 injekční lahvičky prášku, 4 ampulky rozpouštědla)
EU/1/00/131/009 (4 injekční lahvičky prášku, 4 ampulky rozpouštědla, 4 injekční stříkačky, 8 injekčních jehel, 4 čistící tampony)
EU/1/00/131/010 (6 injekčních lahviček prášku, 6 ampulek rozpouštědla)
EU/1/00/131/027 (12 injekčních lahviček prášku, 12 ampulek rozpouštědla, 12 injekčních stříkaček, 24 injekčních jehel, 12 čistících tamponů)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

PegIntron 80 mcg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PegIntron 80 mikrogramů – injekční lahvička prášku

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

PegIntron 80 mikrogramů prášek na injekci
peginterferonum alfa-2b
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

80 mcg/0,5 ml

6. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička 100 mikrogramů

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PegIntron 100 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
peginterferonum alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička prášku obsahuje 100 mikrogramů peginterferonu alfa-2b a po rozpouštění podle návodu poskytně 100 mikrogramů/0,5 ml peginterferonu alfa-2b.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: hydrogenfosforečnan sodný, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, sacharóza, polysorbát 80. Jedna ampulka rozpouštědla obsahuje 0,7 ml vody na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 injekční lahvička prášku, 1 ampulka rozpouštědla
1 injekční lahvička prášku, 1 ampulka rozpouštědla, 1 injekční stříkačka, 2 injekční jehly, 1 čistící tampon
4 injekční lahvičky prášku, 4 ampulky rozpouštědla
4 injekční lahvičky prášku, 4 ampulky rozpouštědla, 4 injekční stříkačky, 8 injekčních jehel, 4 čistící tampony
6 injekčních lahviček prášku, 6 ampulek rozpouštědla
12 injekčních lahviček prášku, 12 ampulek rozpouštědla, 12 injekčních stříkaček, 24 injekčních jehel, 12 čistících tamponů
100 mikrogramů/0,5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rozpuštění je třeba použít připravený roztok okamžitě nebo nejpozději do 24 hodin, během nichž však musí být uchováván v chladničce (2°C - 8°C).

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Po odebrání dávky musí být zbylý roztok znehodnocen.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/131/011 (1 injekční lahvička prášku, 1 ampulka rozpouštědla)
EU/1/00/131/012 (1 injekční lahvička prášku, 1 ampulka rozpouštědla, 1 injekční stříkačka, 2 injekční jehly, 1 čistící tampon)
EU/1/00/131/013 (4 injekční lahvičky prášku, 4 ampulky rozpouštědla)
EU/1/00/131/014 (4 injekční lahvičky prášku, 4 ampulky rozpouštědla, 4 injekční stříkačky, 8 injekčních jehel, 4 čistící tampony)
EU/1/00/131/015 (6 injekčních lahviček prášku, 6 ampulek rozpouštědla)
EU/1/00/131/028 (12 injekčních lahviček prášku, 12 ampulek rozpouštědla, 12 injekčních stříkaček, 24 injekčních jehel, 12 čistících tamponů)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

PegIntron 100 mcg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PegIntron 100 mikrogramů – injekční lahvička prášku

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

PegIntron 100 mikrogramů prášek na injekci
peginterferonum alfa-2b
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

100 mcg/0,5 ml

6. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička 120 mikrogramů

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PegIntron 120 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
peginterferonum alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička prášku obsahuje 120 mikrogramů peginterferonu alfa-2b a po rozpouštění podle návodu poskytně 120 mikrogramů/0,5 ml peginterferonu alfa-2b.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: hydrogenufosforečnan sodný, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, sacharóza, polysorbát 80. Jedna ampulka rozpouštědla obsahuje 0,7 ml vody na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 injekční lahvička prášku, 1 ampulka rozpouštědla
1 injekční lahvička prášku, 1 ampulka rozpouštědla, 1 injekční stříkačka, 2 injekční jehly, 1 čistící tampon
4 injekční lahvičky prášku, 4 ampulky rozpouštědla
4 injekční lahvičky prášku, 4 ampulky rozpouštědla, 4 injekční stříkačky, 8 injekčních jehel, 4 čistící tampony
6 injekčních lahviček prášku, 6 ampulek rozpouštědla
12 injekčních lahviček prášku, 12 ampulek rozpouštědla, 12 injekčních stříkaček, 24 injekčních jehel, 12 čistících tamponů
120 mikrogramů/0,5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rozpuštění je třeba použít připravený roztok okamžitě nebo nejpozději do 24 hodin, během nichž však musí být uchováván v chladničce (2°C - 8°C).

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Po odebrání dávky musí být zbylý roztok znehodnocen.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/131/016 (1 injekční lahvička prášku, 1 ampulka rozpouštědla)
EU/1/00/131/017 (1 injekční lahvička prášku, 1 ampulka rozpouštědla, 1 injekční stříkačka, 2 injekční jehly, 1 čistící tampon)
EU/1/00/131/018 (4 injekční lahvičky prášku, 4 ampulky rozpouštědla)
EU/1/00/131/019 (4 injekční lahvičky prášku, 4 ampulky rozpouštědla, 4 injekční stříkačky, 8 injekčních jehel, 4 čistící tampony)
EU/1/00/131/020 (6 injekčních lahviček prášku, 6 ampulek rozpouštědla)
EU/1/00/131/029 (12 injekčních lahviček prášku, 12 ampulek rozpouštědla, 12 injekčních stříkaček, 24 injekčních jehel, 12 čistících tamponů)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

PegIntron 120 mcg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PegIntron 120 mikrogramů – injekční lahvička prášku

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

PegIntron 120 mikrogramů prášek na injekci
peginterferonum alfa-2b
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

120 mcg/0,5 ml

6. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička 150 mikrogramů

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PegIntron 150 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
peginterferonum alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička prášku obsahuje 150 mikrogramů peginterferonu alfa-2b a po rozpouštění podle návodu poskytně 150 mikrogramů/0,5 ml peginterferonu alfa-2b.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: hydrogenufosforečnan sodný, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, sacharóza, polysorbát 80. Jedna ampulka rozpouštědla obsahuje 0,7 ml vody na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 injekční lahvička prášku, 1 ampulka rozpouštědla
1 injekční lahvička prášku, 1 ampulka rozpouštědla, 1 injekční stříkačka, 2 injekční jehly, 1 čisticí tampon
4 injekční lahvičky prášku, 4 ampulky rozpouštědla
4 injekční lahvičky prášku, 4 ampulky rozpouštědla, 4 injekční stříkačky, 8 injekčních jehel, 4 čisticí tampony
6 injekčních lahviček prášku, 6 ampulek rozpouštědla
12 injekčních lahviček prášku, 12 ampulek rozpouštědla, 12 injekčních stříkaček, 24 injekčních jehel, 12 čisticích tamponů
150 mikrogramů/0,5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rozpuštění je třeba použít připravený roztok okamžitě nebo nejpozději do 24 hodin, během nichž však musí být uchováván v chladničce (2°C - 8°C).

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Po odebrání dávky musí být zbylý roztok znehodnocen.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/131/021 (1 injekční lahvička prášku, 1 ampulka rozpouštědla)
EU/1/00/131/022 (1 injekční lahvička prášku, 1 ampulka rozpouštědla, 1 injekční stříkačka, 2 injekční jehly, 1 čisticí tampon)
EU/1/00/131/023 (4 injekční lahvičky prášku, 4 ampulky rozpouštědla)
EU/1/00/131/024 (4 injekční lahvičky prášku, 4 ampulky rozpouštědla, 4 injekční stříkačky, 8 injekčních jehel, 4 čisticí tampony)
EU/1/00/131/025 (6 injekčních lahviček prášku, 6 ampulek rozpouštědla)
EU/1/00/131/030 (12 injekčních lahviček prášku, 12 ampulek rozpouštědla, 12 injekčních stříkaček, 24 injekčních jehel, 12 čisticích tamponů)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. PŘÍPRAVOK JIŽ NENÍ REGISTROVÁN

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

PegIntron 150 mcg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PegIntron 150 mikrogramů – injekční lahvička prášku

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

PegIntron 150 mikrogramů prášek na injekci
peginterferonum alfa-2b
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

150 mcg/0,5 ml

6. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PegIntron – ampulka rozpouštědla

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rozpouštědlo pro PegIntron
Voda na injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,7 ml

6. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička 50 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PegIntron 50 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
peginterferonum alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje dostatečné množství peginterferonu alfa-2b, aby se po rozpouštění podle návodu získalo 50 mikrogramů v 0,5 ml peginterferonu alfa-2b.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: hydrogenfosforečnan sodný, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, sacharóza, polysorbát 80. Rozpouštědlo: voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
1 pero (CLEARCLICK), 1 injekční jehla a 2 čisticích tampony
4 pera (CLEARCLICK), 4 injekční jehly a 8 čisticích tamponů
12 per (CLEARCLICK), 12 injekčních jehel a 24 čisticích tamponů
50 mikrogramů/0,5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rozpouštění je třeba použít připravený roztok okamžitě nebo nejpozději do 24 hodin, během nichž však musí být uchovávan v chladničce (2°C - 8°C).

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Po aplikaci injekce zlikvidujte pero ve vhodném kontejneru.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/131/031 (1 pero, 1 injekční jehla a 2 čisticí tampony)
EU/1/00/131/032 (4 pera, 4 injekční jehly a 8 čisticích tamponů)
EU/1/00/131/034 (12 per, 12 injekčních jehel a 24 čisticích tamponů)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

PegIntron 10 mcg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

**Štítek pera - PegIntron 50 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
v předplněném peru**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

PegIntron 50 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
peginterferonum alfa-2b
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

50 mcg/0,5 ml

6. JINÉ

Pero (CLEARCLICK)

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička 80 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PegIntron 80 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
peginterferonum alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje dostatečné množství peginterferonu alfa-2b, aby se po rozpouštění podle návodu získalo 80 mikrogramů v 0,5 ml peginterferonu alfa-2b.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: hydrogenfosforečnan sodný, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, sacharóza, polysorbát 80. Rozpouštědlo: voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
1 pero (CLEARCLICK), 1 injekční jehla a 2 čisticí tampony
4 pera (CLEARCLICK), 4 injekční jehly a 8 čisticích tamponů
12 per (CLEARCLICK), 12 injekčních jehel a 24 čisticích tamponů
80 mikrogramů/0,5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rozpouštění je třeba použít připravený roztok okamžitě nebo nejpozději do 24 hodin, během nichž však musí být uchovávan v chladničce (2°C - 8°C).

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Po aplikaci injekce zlikvidujte pero ve vhodném kontejneru.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/131/035 (1 pero, 1 injekční jehla a 2 čisticí tampony)
EU/1/00/131/036 (4 pera, 4 injekční jehly a 8 čisticích tamponů)
EU/1/00/131/038 (12 per, 12 injekčních jehel a 24 čisticích tamponů)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU

PegIntron 80 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

**Štítek pera - PegIntron 80 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
v předplněném peru**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

PegIntron 80 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
peginterferonum alfa-2b
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

80 mcg/0,5 ml

6. JINÉ

Pero (CLEARCLICK)

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička 100 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PegIntron 100 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
peginterferonum alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje dostatečné množství peginterferonu alfa-2b, aby se po rozpouštění podle návodu získalo 100 mikrogramů v 0,5 ml peginterferonu alfa-2b.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: hydrogenfosforečnan sodný, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, sacharóza, polysorbát 80. Rozpouštědlo: voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
1 pero (CLEARCLICK), 1 injekční jehla a 2 čisticích tampony
4 pera (CLEARCLICK), 4 injekční jehly a 8 čisticích tamponů
12 per (CLEARCLICK), 12 injekčních jehel a 24 čisticích tamponů
100 mikrogramů/0,5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rozpouštění je třeba použít připravený roztok okamžitě nebo nejpozději do 24 hodin, během nichž však musí být uchovávan v chladničce (2°C - 8°C).

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Po aplikaci injekce zlikvidujte pero ve vhodném kontejneru.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/131/039 (1 pero, 1 injekční jehla a 2 čisticí tampony)
EU/1/00/131/040 (4 pera, 4 injekční jehly a 8 čisticích tamponů)
EU/1/00/131/042 (12 per, 12 injekčních jehel a 24 čisticích tamponů)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

PegIntron 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

**Štítek pera - PegIntron 100 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
v předplněném peru**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

PegIntron 100 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
peginterferonum alfa-2b
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

100 mcg/0,5 ml

6. JINÉ

Pero (CLEARCLICK)

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička 120 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PegIntron 120 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
peginterferonum alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje dostatečné množství peginterferonu alfa-2b, aby se po rozpouštění podle návodu získalo 120 mikrogramů v 0,5 ml peginterferonu alfa-2b.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: hydrogenfosforečnan sodný, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, sacharóza, polysorbát 80. Rozpouštědlo: voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
1 pero (CLEARCLICK), 1 injekční jehla a 2 čisticích tampony
4 pera (CLEARCLICK), 4 injekční jehly a 8 čisticích tamponů
12 per (CLEARCLICK), 12 injekčních jehel a 24 čisticích tamponů
120 mikrogramů/0,5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rozpouštění je třeba použít připravený roztok okamžitě nebo nejpozději do 24 hodin, během nichž však musí být uchovávan v chladničce (2°C - 8°C).

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Po aplikaci injekce zlikvidujte pero ve vhodném kontejneru.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/131/043 (1 pero, 1 injekční jehla a 2 čisticí tampony)
EU/1/00/131/044 (4 pera, 4 injekční jehly a 8 čisticích tamponů)
EU/1/00/131/046 (12 per, 12 injekčních jehel a 24 čisticích tamponů)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU

PegIntron 120 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

**Štítek pera - PegIntron 120 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
v předplněném peru**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

PegIntron 120 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
peginterferonum alfa-2b
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POŽITELNOST

Lot

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

120 mcg/0,5 ml

6. JINÉ

Pero (CLEARCLICK)

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička 150 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PegIntron 150 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
peginterferonum alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje dostatečné množství peginterferonu alfa-2b, aby se po rozpouštění podle návodu získalo 150 mikrogramů v 0,5 ml peginterferonu alfa-2b.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: hydrogenfosforečnan sodný, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, sacharóza, polysorbát 80. Rozpouštědlo: voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
1 pero (CLEARCLICK), 1 injekční jehla a 2 čisticích tampony
4 pera (CLEARCLICK), 4 injekční jehly a 8 čisticích tamponů
12 per (CLEARCLICK), 12 injekčních jehel a 24 čisticích tamponů
150 mikrogramů/0,5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rozpouštění je třeba použít připravený roztok okamžitě nebo nejpozději do 24 hodin, během nichž však musí být uchovávan v chladničce (2°C - 8°C).

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Po aplikaci injekce zlikvidujte pero ve vhodném kontejneru.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/131/047 (1 pero, 1 injekční jehla a 2 čisticí tampony)
EU/1/00/131/048 (4 pera, 4 injekční jehly a 8 čisticích tamponů)
EU/1/00/131/050 (12 per, 12 injekčních jehel a 24 čisticích tamponů)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

PegIntron 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

**Štítek pera - PegIntron 150 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
v předplněném peru**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

PegIntron 150 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
peginterferonum alfa-2b
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

150 mcg/0,5 ml

6. JINÉ

Pero (CLEARCLICK)

Léčivý přípravek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: informace pro pacienta

PegIntron 50 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
PegIntron 80 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
PegIntron 100 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
PegIntron 120 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
PegIntron 150 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
peginterferonum alfa-2b

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek PegIntron a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PegIntron používat
3. Jak se přípravek PegIntron používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek PegIntron uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek PegIntron a k čemu se používá

Léčivou látkou v tomto přípravku je bílkovina zvaná peginterferon alfa-2b, která patří do třídy léků označovaných jako interferony. Interferony jsou vytvářeny imunitním systémem Vašeho těla, aby pomáhaly bojovat s infekcemi a závažnými onemocněními. Tento lék je aplikován injekcí do Vašeho těla, aby působil společně s Vaším imunitním systémem. Tento léčivý přípravek je užíván k léčbě chronické hepatitidy typu C, virózy infekce jater.

Dospělí

Kombinace tohoto léčivého přípravku, ribavirinu a bocepreviru se doporučuje pro použití u některých typů chronické infekce virem hepatitidy C (rovněž nazývané infekce HCV) u dospělých ve věku 18 let a starších. Může se používat u dospělých, kteří dříve neužívali léčbu HCV infekce, nebo kteří dříve užívali léčbu zvanou „interferony“ nebo „pegylované interferony“.

Kombinace tohoto léčivého přípravku a ribavirinu se doporučuje u dospělých ve věku 18 let a starších, kteří dříve nebyli léčeni těmito léky. Patří k nim také dospělí, kteří jsou současně nakaženi klinicky stabilní infekcí HIV (Human Immunodeficiency Virus – virus lidské imunitní nedostatečnosti). Tuto kombinaci lze také použít při léčbě dospělých, kteří předtím nereagovali na interferon alfa nebo peginterferon alfa v kombinaci s ribavirinem nebo na monoterapii interferonem alfa.

Pokud je vzhledem k Vašemu zdravotnímu stavu užívání ribavirinu nebezpečné, nebo pokud jste již měl(a) potíže s jeho užíváním, Váš lékař Vám pravděpodobně předepíše tento léčivý přípravek samotný.

Máte-li jakékoli další otázky ohledně užívání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se užívá v kombinaci s ribavirinem u dětí a dospívajících ve věku 3 roky a starších, kteří dříve nebyli léčeni na chronickou hepatitidu C.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PegIntron používat

Nepoužívejte přípravek PegIntron

Před zahájením léčby byste měl(a) **informovat svého lékaře**, jestliže Vy nebo dítě, o které pečujete:

- jste **alergičtí** na peginterferon alfa-2b nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jste **alergičtí** na kterýkoliv z interferonů.
- jste trpěli vážnými **srdečními potížemi**.
- máte **onemocnění srdce**, které se v uplynulých 6 měsících nedaří dobře zvládat.
- jste v natolik vážném zdravotním stavu, že jste zeslábli.
- trpíte autoimunitní hepatitidou nebo jinou poruchou **imunitního systému**.
- užíváte jakýkoliv lék potlačující (oslabující) činnost Vašeho imunitního systému.
- trpíte pokročilým, nekontrolovaným **jaterním onemocněním** (jiným než hepatitidou C).
- trpíte **onemocněním štítné žlázy**, které se nedaří kontrolovat pomocí léků.
- trpíte **epilepsií**, onemocněním vyvolávajícím záchvaty (křeče).
- jste léčeni **telbivudinem** (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek PegIntron“).

Přípravek PegIntron **nesmíte** používat, pokud by se Vás nebo dítěte, o které pečujete, týkal některý z výše uvedených stavů.

Dále děti a dospívající **nesmí** užívat tento léčivý přípravek, pokud mají **závažné nervové nebo duševní problémy**, například **těžkou depresi** nebo **myšlenky na sebevraždu**.

Připomínka: Přečtěte si prosím také bod „Neužívejte“ příbalového listu informací **ribavirinu** a **bocepreviru**, než je začnete užívat v kombinaci s tímto léčivým přípravkem.

Upozornění a opatření

V případě závažné alergické reakce (například potíže s dýcháním, sípotu nebo kopřivky) vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc.

Před zahájením léčby se poradte se svým lékařem, jestliže Vy nebo dítě, o které pečujete:

- jste měli v minulosti **závažnou nervovou nebo duševní poruchu** nebo jste v **minulosti zneužíval(a) látky** (např. alkohol nebo drogy).
Užívání tohoto léčivého přípravku u dětí a dospívajících, kteří trpí nebo v minulosti trpěli závažnou psychiatrickou poruchou, není dovoleno (viz bod „Neužívejte přípravek PegIntron“ výše).
- se léčíte s **duševním onemocněním** nebo jste v minulosti byl(a) léčen(a) s jakoukoli jinou nervovou nebo duševní poruchou, včetně **deprese** (jako jsou pocity smutku, sklíčenosti) nebo **sebevražděného nebo vražděného chování** (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- jste kdykoliv v minulosti prodělali **infarkt myokardu** nebo trpěli **srdečními obtížemi**.
- máte **onemocnění ledvin**, Váš lékař může předepsat nižší než obvyklou dávku a během léčby pravidelně sledovat parametry funkce Vašich ledvin ze vzorků krve. Jestliže se tento léčivý přípravek užívá v kombinaci s léčivými přípravky obsahujícími ribavirin, Váš lékař by Vás nebo dítě, o které pečujete, měl sledovat s větší pozorností s ohledem na možný pokles počtu červených krvinek.
- máte **cirhózu** nebo jiné **problémy s játry** (jiné než hepatitidu C).
se u Vás objeví příznaky **nachlazení** nebo jiné infekce dýchacích cest, jako je **horečka, kašel** nebo **dýchací potíže**.
- trpíte **cukrovkou** (diabetem) nebo **vysokým krevním tlakem**, může lékař Vás nebo dítě, o které pečujete, poslat na oční vyšetření.
- trpíte jakýmkoliv **závažným onemocněním ovlivňujícím Váš dýchací systém** nebo **krev**.
- trpíte kožními poruchami, **lupénkou (psoriázou)** nebo **sarkoidózou**, jež se mohou během užívání tohoto léčivého přípravku zhoršit.
- plánujete **otěhotnění**, je nezbytné to prodiskutovat se svým lékařem ještě před zahájením léčby tímto léčivým přípravkem.
- Vám byl **transplantován orgán**, ledvina nebo játra, léčba interferonem může zvýšit riziko jeho odmítnutí. Určitě si o tom promluvte se svým lékařem.

- jste současně léčeni rovněž pro infekci virem **HIV** (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek PegIntron“).
- jestliže v současné době máte nebo jste měl(a) infekci způsobenou virem hepatitidy B, Váš lékař Vás může chtít podrobněji sledovat.

Připomínka: Přečtěte si prosím bod „Upozornění a opatření“ příbalové informace **ribavirinu**, ještě než ho začnete užívat v kombinaci s tímto léčivým přípravkem.

U pacientů užívajících tento léčivý přípravek v kombinaci s ribavirinem byly hlášeny **problémy se zuby a ústní potíže**. Může se u Vás rozvinout **onemocnění dásní**, které by mohlo vést k vypadávání zubů. Může se u Vás objevit **suchost úst** nebo **zvracení**; obojí přitom může poškodit Vaše zuby. Je důležité, abyste si řádně čistil(a) zuby dvakrát denně, vyplachoval(a) ústa, pokud zvracíte, a podstupoval(a) pravidelné zubní prohlídky.

V průběhu léčby může u některých pacientů docházet k **očním problémům** nebo ve vzácných případech ke ztrátě zraku. Před zahájením Vaší léčby by měl Váš lékař provést vyšetření očí. V případě jakékoli změny zraku musíte informovat svého lékaře a podstoupit okamžité a úplné vyšetření očí. Pokud trpíte onemocněním, které by mohlo v budoucnosti vést k problémům s očima (např. cukrovkou nebo vysokým krevním tlakem), měl(a) byste v průběhu léčby podstupovat pravidelná oční vyšetření. Pokud se Vaše oční onemocnění zhorší nebo pokud se u Vás objeví nové oční poruchy, Vaše léčba bude přerušena.

Během léčby přípravkem PegIntron Vám lékař může doporučit, abyste pil(a) více tekutin, a tak pomohl(a) zabránit vzniku nízkého krevního tlaku.

Váš lékař bude před zahájením léčby i během ní vyšetřovat Vaši krev, aby se ujistil, že je Vaše léčba bezpečná a účinná.

Děti a dospívající

Podávání tohoto léčivého přípravku pacientům mladším než 3 roky se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek PegIntron

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud Vy nebo dítě, o které pečujete:

- užíváte nebo jste v nedávné době užívali jakékoli léky nebo vitaminy/výživové doplňky včetně léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.
- jste infikováni **virem lidské imunní nedostatečnosti** (HIV-pozitivní) a současně **virem hepatitidy C** (HCV) a jste léčeni lékem/léky působícími proti HIV– [inhibitorem reverzní transkriptázy nukleosidů (nucleoside reverse transcriptase inhibitor, **NRTI**), a/nebo vysoce aktivní antiretrovirovou léčbu (highly active anti-retroviral therapy, **HAART**)]. Váš lékař bude u Vás sledovat známky a příznaky těchto onemocnění.
 - o Užívání tohoto léku/léků v kombinaci s ribavirinem a léčivým přípravkem (léčivými přípravky) účinkujícími proti HIV může zvyšovat riziko laktátové acidózy, selhání jater a krevních abnormalit: snížení počtu červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček, které srážejí krev. Pacienti s pokročilým onemocněním jater, kteří užívají HAART, mohou mít zvýšené riziko zhoršení funkce jater, proto přidání léčby tímto léčivým přípravkem samotným nebo v kombinaci s ribavirinem může zvyšovat jejich riziko.
 - o U **zidovudinu** či **stavudinu** není jisté, zda ribavirin nezmění způsob fungování těchto léků. Proto Vám budou pravidelně prováděny krevní testy, aby se zjistilo, zda se HIV infekce nezhoršuje. Pokud ke zhoršení dojde, rozhodne Váš lékař, zda je či není třeba léčbu ribavirinem změnit. Navíc by mohlo být u pacientů, kteří jsou léčeni tímto léčivým přípravkem v kombinaci s ribavirinem a **zidovudinem** zvýšeno riziko rozvoje anemie (nízký počet červených krvinek). Užívání zidovudinu s tímto léčivým přípravkem v kombinaci s ribavirinem se proto nedoporučuje.

Připomínka: Přečtěte si prosím bod „Další léčivé přípravky“ příbalové informace **ribavirinu**, ještě než ho začnete užívat v kombinaci s tímto léčivým přípravkem.

- užíváte **telbivudin**. Užíváte-li **telbivudin** s tímto lékem nebo jakýmkoliv typem injekčního interferonového přípravku, je u Vás vyšší riziko vzniku periferní neuropatie (snížená citlivost,

pocit brnění a/nebo pálení rukou a/nebo nohou). Tyto příhody mohou mít také těžší průběh. Z tohoto důvodu nesmíte tento lék užívat souběžně s telbivudinem.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

Ve studiích na březích zvířatech způsobily interferony v některých případech potrat. Účinky tohoto léčivého přípravku na průběh těhotenství u člověka nejsou dosud známy. Dívky nebo ženy, které by mohly otěhotnět, musí v průběhu léčby tímto léčivým přípravkem používat účinnou metodu kontroly početí.

Ribavirin může být velmi škodlivý pro nenarozené dítě. Vy a Váš partner proto musíte být při pohlavních aktivitách **zvláště opatrní**, může-li dojít k otěhotnění:

- jste-li **dívka** nebo **žena** v plodném věku a užíváte ribavirin:

musíte mít negativní těhotenský test před léčbou, každý měsíc během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení. Musíte používat účinnou metodu kontroly početí během užívání ribavirinu a 4 měsíce po ukončení léčby. O tom byste se měla poradit s lékařem.

- jste-li **muž**, který užívá ribavirin:

vyhněte se pohlavnímu styku s těhotnou ženou, pokud **nepoužijete kondom**. Není-li Vaše partnerka v současnosti těhotná, ale je v plodném věku, musí projít těhotenským testem každý měsíc během léčby a po dobu 7 měsíců po jejím ukončení. Musíte během užívání ribavirinu a po dobu 7 měsíců po skončení léčby používat účinnou metodu kontroly početí. O tom byste se měl poradit s lékařem.

Kojení

Zatím není známo, zda se tento léčivý přípravek vylučuje do mateřského mléka. Proto, pokud užíváte tento léčivý přípravek, **nemůžete kojit**. Poradte se se svým lékařem.

Připomínka: Přečtěte si prosím bod „Těhotenství a kojení“ příbalové informace **ribavirinu**, ještě než ho začnete užívat v kombinaci s tímto léčivým přípravkem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se v průběhu léčby tímto léčivým přípravkem cítíte unavení, ospalí nebo zmatení, neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné nástroje nebo stroje.

Přípravek PegIntron obsahuje sacharózu

Tento léčivý přípravek obsahuje sacharózu. Pokud trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, kontaktujte svého lékaře předtím, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

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

3. Jak se přípravek PegIntron používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jisti, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Obecné informace o užívání tohoto léčivého přípravku

Váš lékař stanovil správnou dávku tohoto léčivého přípravku na základě Vaší tělesné hmotnosti nebo tělesné hmotnosti dítěte, o které pečujete. Pokud je to nutné, může se dávka v průběhu léčby změnit.

Tento léčivý přípravek je určen pro podkožní aplikaci. Znamená to, že se podává pomocí krátké jehly do tukové tkáně přímo pod kůži. Pokud si tento lék podáváte injekcí sám/sama, dostanete pokyny, jak injekci připravit a podat. **Podrobné pokyny k podkožní aplikaci jsou na konci této informace (viz bod „Jak si aplikovat injekce přípravku PegIntron“).**

Voda na injekci a prášek přípravku PegIntron jsou dodávány v samostatných lahvičkách. Dávku si připravte přidáním vody na injekci k prášku přípravku PegIntron těsně předtím, než si chcete dávku aplikovat, a ihned ji použijte. Před použitím připravený roztok pečlivě prohleďte. Roztok by měl být čirý a bezbarvý. Roztok nepoužívejte, je-li neobvykle zbarven (změnil barvu oproti původnímu přípravku) nebo pokud jsou v roztoku viditelné částičky. Poté, co si aplikujete injekci, zlikvidujte všechny roztok, který zůstane v lahvičce. Pokyny k likvidaci viz bod 5 „Jak přípravek PegIntron uchovávat“.

Tento léčivý přípravek podávejte v injekci každý týden ve stejný den. Podávání injekce ve stejnou dobu a ve stejný den v týdnu Vám pomůže nezapomenout na dávku.

Tento léčivý přípravek vždy užívejte přesně podle pokynů Vašeho lékaře. Nepřekračujte doporučenou dávku a přípravek užívejte tak dlouho, jak máte předepsáno.

Pokud Vám lékař předepíše tento léčivý přípravek s ribavirinem nebo s ribavirinem a bocepreviridem, přečtěte si prosím příbalové informace ribavirinu a bocepreviru, ještě předtím než zahájíte kombinovanou léčbu.

Použití u dospělých – přípravek PegIntron v kombinované léčbě

Pokud je tento léčivý přípravek užíván spolu s tobolečkami ribavirinu, obvykle se podává v dávce 1,5 mikrogramu na kilogram tělesné hmotnosti jednou týdně. Pokud trpíte onemocněním ledvin, Vaše dávka může být nižší, v závislosti na funkci Vašich ledvin.

Použití u dospělých – přípravek PegIntron samotný

Pokud je tento léčivý přípravek užíván samostatně, obvykle se podává v dávce 0,5 nebo 1,0 mikrogramu na kilogram tělesné hmotnosti jednou týdně. Pokud máte onemocnění ledvin, může být v závislosti na funkci Vašich ledvin Vaše dávka snížena. Správnou dávku Vám určí Váš lékař.

Použití u dětí ve věku 3 roky a starší a u dospívajících

Přípravek PegIntron se bude podávat v kombinaci s ribavirinem. Dávka přípravku PegIntron se určuje výpočtem podle výšky a tělesné hmotnosti. Správnou dávku pro Vás nebo pro dítě, o které pečujete, určí Váš lékař. Vaše léčba nebo léčba dítěte, o které pečujete, trvá až 1 rok, podle zvážení lékaře.

Pro všechny pacienty

Pokud si injekce tohoto léčivého přípravku aplikujete sami, ujistěte se, že dávka, která byla předepsána, je obsažena v balení, které jste obdrželi.

Jestliže jste použili více přípravku PegIntron, než jste měl(a)

Je nutno co nejdříve kontaktovat Vašeho lékaře nebo jiného zdravotníka, či lékaře nebo jiného zdravotníka dítěte, o které pečujete.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek PegIntron

Použijte /odejte dávku tohoto léčivého přípravku, jakmile si vzpomenete, ale pouze pokud od poslední vynechané dávky uběhl 1 - 2 dny. Pokud do Vaší příští injekce zbývá velmi krátká doba, nejdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku, ale pokračujte v léčbě jako obvykle.

Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka, či lékaře nebo lékárníka dítěte, o které pečujete.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. I když ne všechny nežádoucí účinky se musí projevit, pokud k tomu přece jen dojde, mohou vyžadovat lékařskou pomoc. Když se tento léčivý přípravek užívá samotný, některé z těchto účinků se objevují s nižší pravděpodobností a některé se neobjevují vůbec.

Účinky na psychiku a centrální nervový systém:

U některých lidí se vyskytly deprese při užívání tohoto léčivého přípravku samotného nebo při kombinované léčbě s ribavirinem, a v některých případech měli lidé myšlenky na ohrožení života jiných osob, sebevražedné myšlenky nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým). Někteří pacienti dokonce spáchali sebevraždu. Vyhleďte pohotovostní službu, pokud si všimnete, že se u Vás objevuje deprese, nebo máte sebevražedné myšlenky nebo se změní Vaše chování. Požádejte některého člena rodiny nebo blízkého přítele, aby Vám pomohl zůstat ostražitý ke známkám deprese nebo změnám ve Vašem chování.

Obzvláště *děti a dospívající* mají sklon ke vzniku deprese, pokud jsou léčeni tímto léčivým přípravkem a ribavirinem. Neprodleně kontaktujte lékaře nebo vyhledejte léčbu na pohotovosti, jestliže se u nich objeví příznaky neobvyklého chování, pocit deprese nebo pocit, že chtějí ublížit sobě nebo ostatním.

Růst a vývoj (děti a dospívající):

Během jednoho roku léčby tímto léčivým přípravkem v kombinaci s ribavirinem některé děti a dospívající nerostli nebo nepřibývali na hmotnosti tolik, jak se očekávalo. Některé děti nedosáhly během 1 až 5,5 roku po ukončení léčby své předpokládané výšky.

Neprodleně kontaktujte svého lékaře, pokud v průběhu léčby zaznamenáte kterýkoli z následujících vážných nežádoucích účinků:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- dýchací potíže (včetně dušnosti),
- pocity deprese,
- poruchy spánku, myšlení nebo soustředění, zvrát',
- velké bolesti žaludku nebo křeče,
- zvýšená teplota či zimnice po několika týdnech léčby,
- bolestivé nebo zanícené svaly (někdy závažně).

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- bolesti na hrudi, změny srdečního tepu,
- zmatenost,
- potíže zachovat bdělost, nespavost nebo mravenčení,
- bolest v kříži nebo na boku, potíže s močením nebo neschopnost močit,
- problémy s očima, zrakem nebo sluchem,
- silné nebo bolestivé nadutí kůže nebo sliznice,
- silné krvácení z nosu, dásní nebo jiné části těla.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- touha po sebepoškození,
- halucinace.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob):

- záchvaty křečí,
- krev nebo krevní sraženiny ve stolici (neboli černá, dehtovitá stolice).

Nežádoucí účinky s neznámou četností (četnost nelze z dostupných údajů určit):

- touha ublížit ostatním.

Ostatní nežádoucí účinky, které byly hlášené **u dospělých** zahrnují:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- pocity deprese, podrážděnost, potíže s usínáním či spaním, pocity úzkosti nebo nervozity, potíže se soustředěním, výkyvy nálady,

- bolest hlavy, závrať, pocit únavy, třesavka, zvýšená teplota, chřipkové (flu-like) příznaky, virová infekce, slabost,
- potíže s dýcháním, faryngitida (bolest v krku), kašel,
- bolest žaludku, zvracení, nevolnost, průjem, ztráta chuti k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti, suchá ústa,
- vypadávání vlasů, svědění, suchá kůže, vyrážka, podráždění nebo zarudnutí (a vzácně, poškození kůže) v místě vpichu injekce,
- snížení počtu červených krvinek (což může způsobovat únavu, dušnost, závrať), snížení počtu určitých bílých krvinek (což zvyšuje náchylnost k různým infekcím),
- bolesti kloubů a svalů, svalová a kostní bolest.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- snížení počtu krevních destiček srážejících krev, které může vést ke snadné tvorbě modřin a spontánnímu krvácení, nadbytek kyseliny močové (jako u dny) v krvi, snížená hladina vápníku v krvi,
- snížení činnosti štítné žlázy (které může navozovat pocit únavy, deprese, zvýšení citlivosti na chlad a další příznaky), zvýšení činnosti štítné žlázy (které může způsobovat nervozitu, nesnášenlivost tepla a nadměrné pocení, úbytek tělesné hmotnosti, bušení srdce, třesy), zduřelé žlázy (zduřelé mízní uzliny), žízeň,
- změna chování nebo agresivní chování (někdy namířené vůči ostatním), agitovanost (neklid), nervozita, spavost, potíže se spánkem, neobvyklé sny, ztráta zájmu o činnost, ztráta zájmu o sex, potíže s erekcí, zvýšená chuť k jídlu, zmatenost, třes rukou, špatná koordinace, závrať (točení hlavy), necitlivost, bolest nebo brnění, zvýšená nebo snížená citlivost na dotyk, napětí ve svalech, bolest končetin, artritida, migréna, zvýšené pocení,
- infekce nebo bolest oka, rozmazané vidění, suchost nebo svědění očí, změny sluchu/ztráta sluchu, zvonění v uších,
- sinusitida (zánět vedlejších nosních dutin), respirační infekce, ucpaný nos nebo výtok z nosu, potíže s mluvením, krvácení z nosu, opary (herpes simplex), plísňové nebo bakteriální infekce, infekce/bolest ucha,
- špatné trávení (podrážděný žaludek), pálení žáhy, zarudnutí nebo afty v ústech, pocit pálení jazyka, zarudlé nebo krvácející dásně, zácpa, střevní plyny (flatus), nadýmání, hemoroidy, bolest jazyka, změna chuti, potíže se slinivkou, nadměrná ztráta tělesné vody, zvětšená játra,
- lupénka, citlivost na sluneční záření, vyrážka s vyvýšenými tečkovitými lézemi, zarudnutí kůže nebo kožní problémy, otok obličeje, otok rukou nebo nohou, ekzém (zánět, zarudnutí, svědění a suchost kůže s možnými mokvavými lézemi), akné, kopřivka, abnormální struktura vlasů, porucha nehtů, bolest v místě vpichu injekce,
- bolestivé, nepravidelné nebo chybějící menstruační krvácení, abnormálně silné a dlouhé menstruační krvácení, problémy postihující vaječník nebo pochvu, bolest prsů, sexuální problémy, podráždění prostatické žlázy, zvýšená potřeba močení,
- bolest na hrudi, bolest na pravé straně pod žebry, celková nevolnost, nízký nebo vysoký krevní tlak, pocit na omdlení, zrudnutí, palpitate (bušení srdce), rychlá srdeční frekvence.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- sebevražda, pokus o sebevraždu, myšlenky na ohrožení vlastního života, panická ataka, klamy, halucinace,
- reakce přecitlivělosti na léky, srdeční záchvat, zánět slinivky břišní, bolest v kostech a diabetes mellitus (cukrovka),
vatovité skvrny (bílá depozita na sítnici).

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob):

- diabetická ketoacidóza (lékařsky naléhavý případ vzniklý v důsledku hromadění ketonických látek v krvi jako výsledek nekontrolované cukrovky),
- křeče (konvulze) a bipolární poruchy (poruchy nálady charakterizované střídajícími se epizodami smutku a vzrušení),
- oční problémy včetně změn zraku, poškození sítnice, ucpaní sítnicové tepny, zánětu očního nervu, otoku oka,

- městnavé srdeční selhání, poruchy srdečního rytmu, perikarditida (zánět osrdečníku), zánět a degenerace svalové tkáně a periferních nervů, problémy s ledvinami,
- sarkoidóza (onemocnění charakterizované přetrvávající horečkou, úbytkem tělesné hmotnosti, bolestí a otokem kloubů, poškozením kůže a otokem žláz).

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 000 osob):

- aplastická anemie, mozková mrtvice (cévní mozkové příhody), toxická epidermální nekrolýza/Stevens Johnsonův syndrom/erythema multiforme (celá řada vyrážek různého stupně závažnosti včetně smrtelného průběhu, které mohou být spojeny s puchýři v ústech, v nose, na očích a dalších sliznicích a olupováním postižených oblastí kůže),
- velmi vzácně se s alfa interferony objevila ztráta vědomí, většinou u pacientů ve vyšším věku léčených vysokými dávkami.

Nežádoucí účinky s neznámou četností (četnost nelze z dostupných údajů určit):

- čistá aplazie červených krvinek (onemocnění, u kterého se v těle zastavuje nebo snižuje tvorba červených krvinek). Způsobuje to závažnou anemii, jejíž příznaky mohou zahrnovat neobvyklou únavu a ztrátu energie.
- ochrnutí obličeje (slabost a poklesnutí na jedné straně tváře), závažné alergické reakce, jako jsou angioedém (alergické kožní onemocnění charakterizované ohraničenými okrasky otoku postihujícího kůži a její podkožní vrstvy, sliznice a někdy vnitřní orgány), marle (nadměrné nebo neopodstatněné nadšení), perikardiální výpotek (hromadění tekutiny mezi perikardem (osrdečníkem) a samotným srdcem), Vogtův-Koyanagiho-Haradův syndrom (autoimunitní zánětlivé onemocnění postihující oči, kůži a ušní bubínky, mozek a míchu), změna barvy jazyka.
- myšlenky na ohrožení života jiných osob.
- plicní fibróza (zjizvení plic).
- plicní arteriální hypertenze – onemocnění typické způsobené zúžením krevních cév v plicích, což následně vede k vysokému krevnímu tlaku v krevních cévách, kterými proudí krev ze srdce do plic. Může k němu dojít zejména u pacientů s rizikovými faktory, např. infekcí HIV nebo závažnými problémy s játry (cirhózou). Nežádoucí účinek se může rozvinout v různých časových odstupech od začátku léčby přípravkem PegIntron, obvykle během několika měsíců.
- reaktivace onemocnění hepatitidou B u pacientů s koinfekcí HCV/HBV (návrat onemocnění hepatitidou B).

Pokud jste **pacient(ka) infikovaný/á** **současně HCV/HIV a užíváte HAART**, přidání tohoto léčivého přípravku a ribavirinu u Vás může zvýšit riziko laktátové acidózy, selhání jater a rozvoje krevních abnormalit (snížení počtu červených krvinek, které přenášejí kyslík, určitých bílých krvinek, které bojují s infekcí, a krevních desíček, které působí srážení krve).

Následující ostatní nežádoucí účinky (neuvezené výše) se vyskytly při kombinaci tohoto léčivého přípravku a toboletu ribavirinu (dospělí) u pacientů současně infikovaných HCV/HIV podstupujících léčbu HAART:

- orální kandidóza (moučnivka v ústech),
- poruchy látkové přeměny tuků,
- pokles počtu CD4 lymfocytů,
- snížení chuti k jídlu,
- bolest zad,
- zánět jater,
- bolest končetin,
- a ostatní abnormality různých laboratorních hodnot v krvi.

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Následující nežádoucí účinky se vyskytly **u dětí a dospívajících:**

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- ztráta chuti k jídlu, závrať, bolest hlavy, zvracení, nevolnost, bolest břicha,
- vypadávání vlasů, suchá kůže, bolest v kloubech a svalech, zarudnutí v místě vpichu injekce,

- pocit podrážděnosti, pocit únavy, stav, kdy se člověk necítí dobře, bolest, zimnice, horečka, chřipkové příznaky, slabost, snížení rychlosti růstu (výšky a tělesné hmotnosti vzhledem k věku),
- snížení počtu červených krvinek, které může způsobovat únavu, dušnost, závrať.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- plísňová infekce, nachlazení, opary, faryngitida (bolest v krku), zánět dutin, ušní infekce, kašel, bolest v krku, pocit chladu, bolest oka,
- snížení počtu krevních destiček srážejících krev, které může vést ke snadné tvorbě modřin a spontánnímu krvácení, zduřelé žlázy (zduřelé mízní uzliny), abnormality krevních testů zaměřených na štítnou žlázu, snížení činnosti štítné žlázy, které může navozovat pocit únavy, deprese, zvýšení citlivosti na chlad a další příznaky,
- snaha nebo pokus o sebepoškození, agresivní chování, agitovanost (neklid), hněv, změny nálady, nervozita nebo neklid, deprese, pocit úzkosti, potíže s usínáním nebo spánkem, emoční nestabilita, špatná kvalita spánku, ospalost, narušení pozornosti,
- změny chuti, průjem, podrážděný žaludek, bolest úst,
- mdloby, palpitace (bušení srdce), rychlá srdeční činnost, zrudnutí, krvácení z nosa,
- bolavá místa v ústech, olupování rtů a praskliny v ústních koutcích, vyrážka, zarudnutí kůže, svědění, ekzém (zanícená, červená, svědicí a suchá kůže s možnými mokčavými lézemi), akné,
- bolest zad, bolest svalů a kostí, bolest končetiny, suchost, bolest, vyrážka, podráždění nebo svědění v místě vpichu injekce.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- bolestivé nebo obtížné močení, časté nucení na močení, přítomnost nadbytku bílkoviny v moči, bolestivá menstruace,
- svědění v oblasti konečníku (roupy nebo škrkavky), zánět sliznice žaludku a střeva, zanícené dásně, zvětšená játra,
- abnormální chování, emoční porucha, strach, noční můry, třes, snížená citlivost na dotyk, pocit necitlivosti nebo mravenčení, vystřelování bolesti podél jednoho nebo více nervů, ospalost,
- krvácení ze spojivky (sliznice, která vystýlá vnitřní povrch očních víček), svědění očí, bolest oka, rozmazané vidění, nesnášenlivost světla,
- nízký krevní tlak, bledost, nepříjemný pocit v nose, výtok z nosu, sípání, obtíže s dýcháním, bolest na hrudi nebo nepříjemný pocit na hrudi,
- zarudnutí, otok, bolest kůže, pěnivý opar, citlivost kůže na sluneční záření, vyrážka s vyvýšenými bodovými lézemi, odbarvení kůže, olupování kůže, zkrácení svalové tkáně, svalové záškuby, bolest obličej, modřiny.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

Příponka pro dospělé pacienty, kteří mají předepsanou kombinovanou terapii s tímto přípravkem, peginterferonem a ribavirinem: Přečtěte si prosím bod "Možné nežádoucí účinky" těchto příbalových informací.

5. Jak přípravek PegIntron uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za EXP.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Rekonstituovaný roztok (roztok, který jste připravil(a) přidáním vody na injekci k prášku PegIntron) použijte okamžitě nebo nejpozději do 24 hodin, během nichž však musí být uchováván v chladničce (2°C – 8°C).

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete neobvyklého zbarvení prášku, který by měl být bílý. Rekonstituovaný roztok by měl být čirý a bezbarvý. Nepoužívejte, pokud je zbarvený nebo jsou přítomné cizí částice. Injekční lahvičky přípravku PegIntron jsou určeny pro jednorázové použití. Všechny nepoužitý materiál zlikvidujte.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek PegIntron obsahuje

- Léčivou látkou je peginterferonum alfa-2b.

PegIntron 50 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 50 mikrogramů peginterferonu alfa-2b měřeno na proteinové bázi. Jedna injekční lahvička obsahuje 50 mikrogramů/0,5 ml roztoku, pokud se připraví podle doporučení.

PegIntron 80 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 80 mikrogramů peginterferonu alfa-2b měřeno na proteinové bázi. Jedna injekční lahvička obsahuje 80 mikrogramů/0,5 ml roztoku, pokud se připraví podle doporučení.

PegIntron 100 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mikrogramů peginterferonu alfa-2b měřeno na proteinové bázi. Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mikrogramů/0,5 ml roztoku, pokud se připraví podle doporučení.

PegIntron 120 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 120 mikrogramů peginterferonu alfa-2b měřeno na proteinové bázi. Jedna injekční lahvička obsahuje 120 mikrogramů/0,5 ml roztoku, pokud se připraví podle doporučení.

PegIntron 150 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 150 mikrogramů peginterferonu alfa-2b měřeno na proteinové bázi. Jedna injekční lahvička obsahuje 150 mikrogramů/0,5 ml roztoku, pokud se připraví podle doporučení.

- Pomocnými látkami jsou:

Prášek: hydrogenufosforečnan sodný; dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného; sacharóza a polysorbát 80.

Rozpouštědlo: voda na injekci.

Jak přípravek PegIntron vypadá a co obsahuje toto balení

Tento léčivý přípravek je prášek a rozpouštědlo (tekutina) pro injekční roztok.

Bílý prášek je obsažen ve skleněné injekční lahvičce o objemu 2 ml a čiré bezbarvé rozpouštědlo ve skleněné ampulce o objemu 2 ml.

Přípravek PegIntron je dostupný v různých velikostech balení:

- 1 injekční lahvička prášku pro přípravu injekčního roztoku, 1 ampulka rozpouštědla na injekci;

- 1 injekční lahvička prášku pro přípravu injekčního roztoku, 1 ampulka rozpouštědla na injekci, 1 injekční stříkačka, 2 injekční jehly a 1 čistící tampon;
- 4 injekční lahvičky prášku pro přípravu injekčního roztoku, 4 ampulky rozpouštědla na injekci;
- 4 injekční lahvičky prášku pro přípravu injekčního roztoku, 4 ampulky rozpouštědla na injekci, 4 injekční stříkačky, 8 injekčních jehel a 4 čistící tampony;
- 6 injekčních lahviček prášku pro přípravu injekčního roztoku, 6 ampulek rozpouštědla na injekci;
- 12 injekčních lahviček prášku pro přípravu injekčního roztoku, 12 ampulek rozpouštědla na injekci, 12 injekčních stříkaček, 24 injekčních jehel a 12 čistících tamponů

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Waarderweg 39
 2031 BN Haarlem
 Nizozemsko

Výrobce

SP Labo N.V.
 Industriepark, 30
 B-2220 Heist-op-den-Berg
 Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
 Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
 dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
 Tel: +370 5 278 02 47
 msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
 Тел.: +359 2 819 3737
 info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
 Tel: +32(0)27766211
 dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
 Tel: +420 233 010 111
 dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
 Tel.: +36 1 888 5300
 hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
 Tlf: + 45 4483 4000
 dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
 Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
 malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
 Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
 e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
 Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
 medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
 Tel.: +372 6144 200
 msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
 Tlf: +47 32 20 73 00
 msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22856700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 736 224
msd_lv@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clie@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenska republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Jak si aplikovat injekce přípravku PegIntron?

Váš poskytovatel zdravotní péče Vám poskytne pokyny, jak si samostatně aplikovat injekci tohoto léčivého přípravku. **Nepokoušejte se o aplikaci injekce dříve, než si budete zcela jisti, že rozumíte celému postupu a všem požadavkům k samostatné aplikaci injekce.** Následující pokyny vysvětlují, jak si samostatně aplikovat injekci tohoto léčivého přípravku. Přečtěte si je laskavě co nejpozorněji a řiďte se jimi krok za krokem.

Příprava

Nejprve si shromážděte a připravte vše potřebné:

- injekční lahvičku prášku na injekci přípravku PegIntron;
- ampulku rozpouštědla (voda na injekci) pro přípravu injekce přípravku PegIntron;
- injekční stříkačku o objemu 1 ml;
- dlouhou injekční jehlu (např. 0,8 x 40 mm [21 gauge 1,5 palce]) k přidání vody na injekci do injekční lahvičky s práškem přípravku PegIntron;
- krátkou injekční jehlu (např. 0,3 x 13 mm [30 gauge 0,5 palce]) pro subkutánní aplikaci;
- čisticí tampon.

Pečlivě si umyjte ruce.

Příprava injekčního roztoku

Před rozpuštěním je tento léčivý přípravek ve formě buď bílých pevných útvarů tvarovaných jako tablety, a to buď vcelku nebo v částech, anebo ve formě bílého prášku.

Když se celkové množství rozpouštědla spojí s celkovým množstvím prášku přípravku PegIntron, bude mít výsledný roztok přesně koncentraci k odměření Vaší dávky (tzn. množství uvedené na etiketě je obsaženo v 0,5 ml).

Během přípravy injekčního roztoku tohoto léčivého přípravku a při odměření a injekční aplikaci dávky dochází ke ztrátě malého množství objemu. Proto každá injekční lahvička obsahuje nadbytečné množství rozpouštědla a prášku přípravku PegIntron, aby bylo zajištěno dodání vyznačené dávky v 0,5 ml injekčního roztoku přípravku PegIntron.

- Odstraňte ochranný kryt z injekční lahvičky obsahující přípravek PegIntron.
- Očistěte gumovou zátku injekční lahvičky čisticím tamponem. Tampon si můžete uschovat k očistění kůže v místě, kam bude injekce aplikována.
- Vyjměte z ochranného obalu injekční stříkačku a **nedotýkejte se přitom její špičky.**
- Uchopte dlouhou jehlu a zasuněte ji pevně na špičku injekční stříkačky.
- Odstraňte kryt jehly, aniž byste se dotkli vlastní jehly, a držte injekční stříkačku s jehlou v jedné ruce.
- Jemně poklepejte na horní konec ampulky s rozpouštědlem, abyste se ujistili, že veškerý obsah je v dolní části ampulky.
- Odlomte horní část ampulky s rozpouštědlem.
- Do ampulky zasuněte injekční jehlu a natáhněte do injekční stříkačky celé množství rozpouštědla.
- Pak zasuněte injekční jehlu gumovou zátkou na horní konci injekční lahvičky s práškem přípravku PegIntron. Opatrně její špičku namiřte proti skleněné stěně, aniž byste se přitom dotkli na dotkli očistěné horní části injekční lahvičky.
- Vstříkujte rozpouštědlo **POMALU**, tak aby proud tekutiny dopadal na skleněnou stěnu injekční lahvičky. Nemiřte proud přímo na bílou pevnou hmotu nebo na prášek nebo nevstříkujte tekutinu rychle, protože to způsobuje velké množství bublin. Roztok může být zkalený nebo šumivý několik minut. To se očekává a není třeba se tím znepokojovat.
- Rozpusťte celý obsah mírným kroužením lahvičky s přípravkem PegIntron se zasunutou injekční jehlou a připojenou injekční stříkačkou.
- Injekční lahvičkou **netřepejte**, ale jemně ji otáčejte nahoru a dolů, až se rozpustí všechen prášek v horní části injekční lahvičky.
- Obsah by nyní měl být úplně rozpuštěn.
- Injekční lahvičku postavte dnem dolů a nechejte bubliny přítomné v roztoku vystoupat k povrchu roztoku. Jakmile se roztok ustálí a bubliny vystoupají k povrchu roztoku, měli byste mít čirý roztok s malým kroužkem drobných bublin na povrchu. Tento roztok použijte okamžitě. Jestliže nemůže být použit okamžitě, může být uložen v chladničce po dobu až 24 hodin.

Odměření odpovídající dávky rozpuštěného prášku na injekci přípravku PegIntron

Obraťte injekční lahvičku se zasunutou injekční stříkačkou dnem vzhůru a držte ji jednou rukou.

Ujistěte se, že vrchol jehly je zanořen v připraveném injekčním roztoku přípravku PegIntron. Druhou volnou rukou můžete pohybovat pístem injekční stříkačky. Táhněte píst pomalu zpět, tak abyste do stříkačky natáhli o něco více roztoku, než kolik činí dávka předepsaná lékařem.

Držte stříkačku s jehlou v lahvičce obrácené dnem vzhůru. Oddělte stříkačku od dlouhé jehly, která zůstane zanořena v lahvičce; přitom se nesmíte dotknout špičky injekční stříkačky. Vezměte krátkou jehlu a zasuňte ji pevně do stříkačky. Odstraňte chránič z krátké injekční jehly a ověřte si, že obsah injekční stříkačky neobsahuje žádné vzduchové bubliny. Pokud vidíte ve stříkačce vzduchové bubliny, zatáhněte pístem pomalu zpět; jemně poklepejte na stříkačku s jehlou směrem nahoru, dokud bubliny nezmizí. Táhněte pístem pomalu zpět ke správné dávce. Znovu nasadte kryt jehly a položte stříkačku s jehlou na rovné místo.

Vždy se ujistěte, že před vlastní aplikací má roztok teplotu do 25°C. Pokud je roztok studený, zahřejte stříkačku v dlaních. Před podáním roztok vizuálně zkontrolujte: pokud je odlišně zbarven (ztmavěla se původní barva roztoku) nebo obsahuje cizí částice, nepoužívejte jej. Nyní jste připraveni k aplikaci injekce.

Aplikace roztoku

Vyberte místo vpichu. Nejlepší místa pro injekci jsou tkáň s vrstvou tuků mezi kůží a svalem. Patří k nim stehno, vnější plocha na povrchu ramene (při použití tohoto místa můžete potřebovat asistenci druhé osoby) a břicho (kromě pupku a pasu). Jestli jste velmi hubení, použijte pro injekci jen stehno a vnější plochu ramene.

Místo aplikace injekce pokaždé změňte.

Očistěte a dezinfikujte kůži, kde bude injekce aplikována. Vyčkejte, až plocha uschne. Odstraňte kryt jehly. Stisknutím jednou rukou vytvořte řasu volně kůže. Druhou rukou vezměte stříkačku, jako by byla pero. Vpíchněte jehlu do stisknuté kůže pod úhlem přibližně 45°. Jakmile je jehla zavedena, uvolněte stisknutou kůži a uvolněnou rukou uchopíte tělo injekční stříkačky. Druhou rukou velmi pomalu zatáhněte píst injekční stříkačky o malý kousek zpět. Pokud se uvnitř stříkačky objeví krev, znamená to, že jehla pronikla do krevní cévy; v takovém případě injekční roztok v tomto místě neaplikujte; injekční jehlu vytáhněte a celou proceduru ještě jednou opakujte. Aplikujte roztok tlačáním pístu po celou dobu jemně do úli.

Vytáhněte jehlu z kůže. V případě nutnosti přitlačte na několik sekund místo vpichu malým obvazem nebo gázou. Místo vpichu nečistěte. Jestli místo vpichu krvácí, přelepte jej náplastí.

Injekční lahvička, ampulka a injekční materiál pro jedno použití musí být zlikvidovány. Stříkačku a jehlu odstraňte bezpečně v uzavřené nádobě.

Příbalová informace: informace pro pacienta

PegIntron 50 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
PegIntron 80 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
PegIntron 100 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
PegIntron 120 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
PegIntron 150 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
peginterferonum alfa-2b

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek PegIntron a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PegIntron používat
3. Jak se přípravek PegIntron používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek PegIntron uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek PegIntron a k čemu se používá

Léčivou látkou v tomto přípravku je bílkovina zvaná peginterferon alfa-2b, která patří do třídy léků označovaných jako interferony. Interferony jsou vytvářeny imunitním systémem Vašeho těla, aby pomáhaly bojovat s infekcemi a závažnými onemocněními. Tento lék je aplikován injekcí do Vašeho těla, aby působil společně s Vaším imunitním systémem. Tento léčivý přípravek je užíván k léčbě chronické hepatitidy typu C, virózy infekce jater.

Dospělí

Kombinace tohoto léčivého přípravku, ribavirinu a bocepreviru se doporučuje pro použití u některých typů chronické infekce virem hepatitidy C (rovněž nazývané infekce HCV) u dospělých ve věku 18 let a starších. Může se používat u dospělých, kteří dříve neuzívali léčbu HCV infekce, nebo kteří dříve užívali léčbu zvanou „interferony“ nebo „pegylované interferony“.

Kombinace tohoto léčivého přípravku a ribavirinu se doporučuje u dospělých ve věku 18 let a starších, kteří dříve nebyli léčeni těmito léky. Patří k nim také dospělí, kteří jsou současně nakaženi klinicky stabilní infekcí HIV (Human Immunodeficiency Virus – virus lidské imunitní nedostatečnosti). Tuto kombinaci lze také použít při léčbě dospělých, kteří předtím nereagovali na interferon alfa nebo peginterferon alfa v kombinaci s ribavirinem nebo na monoterapii interferonem alfa.

Pokud je vzhledem k Vašemu zdravotnímu stavu užívání ribavirinu nebezpečné, nebo pokud jste již měl(a) potíže s jeho užíváním, Váš lékař Vám pravděpodobně předepíše tento léčivý přípravek samotný.

Máte-li jakékoli další otázky ohledně užívání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se užívá v kombinaci s ribavirinem u dětí a dospívajících ve věku 3 roky a starších, kteří dříve nebyli léčeni na chronickou hepatitidu C.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PegIntron používat

Nepoužívejte přípravek PegIntron

Před zahájením léčby byste měl(a) **informovat svého lékaře**, jestliže Vy nebo dítě, o které pečujete:

- jste **alergičtí** na peginterferon alfa-2b nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jste **alergičtí** na kterýkoliv z interferonů.
- jste trpěli vážnými **srdečními potížemi**.
- máte **onemocnění srdce**, které se v uplynulých 6 měsících nedaří dobře zvládat.
- jste v natolik vážném zdravotním stavu, že jste zesláblí.
- trpíte autoimunitní hepatitidou nebo jinou poruchou **imunitního systému**.
- užíváte jakýkoliv lék potlačující (oslabující) činnost Vašeho imunitního systému.
- trpíte pokročilým, nekontrolovaným **jaterním onemocněním** (jiným než hepatitidou C).
- trpíte **onemocněním štítné žlázy**, které se nedaří kontrolovat pomocí léků.
- trpíte **epilepsií**, onemocněním vyvolávajícím záchvaty (křeče).
- jste léčeni **telbivudinem** (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek PegIntron“).

Přípravek PegIntron **nesmíte** používat, pokud by se Vás nebo dítěte, o které pečujete, týkal některý z výše uvedených stavů.

Dále děti a dospívající **nesmí** užívat tento léčivý přípravek, pokud mají **závažné nervové nebo duševní problémy**, například **těžkou depresi** nebo **myšlenky na sebevraždu**.

Připomínka: Přečtěte si prosím také bod „Neužívejte“ příbalového listu informací **ribavirinu** a **bocepreviru**, než je začnete užívat v kombinaci s tímto léčivým přípravkem.

Upozornění a opatření

V případě závažné alergické reakce (například potíže s dýcháním, sípotu nebo kopřivky) vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc.

Před zahájením léčby se poradte se svým lékařem, jestliže Vy nebo dítě, o které pečujete:

- jste měli v minulosti **závažnou nervovou nebo duševní poruchu** nebo jste v **minulosti zneužíval(a) látky** (např. alkohol nebo drogy).
Užívání tohoto léčivého přípravku u dětí a dospívajících, kteří trpí nebo v minulosti trpěli závažnou psychiatrickou poruchou, není dovoleno (viz bod „Neužívejte přípravek PegIntron“ výše).
- se léčíte s **duševním onemocněním** nebo jste v minulosti byl(a) léčen(a) s jakoukoli jinou nervovou nebo duševní poruchou, včetně **deprese** (jako jsou pocity smutku, sklíčenosti) nebo **sebevražedného nebo vražedného chování** (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- jste kdykoliv v minulosti prodělali **infarkt myokardu** nebo trpěli **srdečními obtížemi**.
- máte **onemocnění ledvin**, Váš lékař může předepsat nižší než obvyklou dávku a během léčby pravidelně sledovat parametry funkce Vašich ledvin ze vzorků krve. Jestliže se tento léčivý přípravek užívá v kombinaci s léčivými přípravky obsahujícími ribavirin, Váš lékař by Vás nebo dítě, o které pečujete, měl sledovat s větší pozorností s ohledem na možný pokles počtu červených krvinek.
- máte **cirhózu** nebo jiné **problémy s játry** (jiné než hepatitidu C).
se u Vás objeví příznaky **nachlazení** nebo jiné infekce dýchacích cest, jako je **horečka, kašel** nebo **dýchací potíže**.
- trpíte **cukrovkou** (diabetem) nebo **vysokým krevním tlakem**, může lékař Vás nebo dítě, o které pečujete, poslat na oční vyšetření.
- trpíte jakýmkoliv **závažným onemocněním ovlivňujícím Váš dýchací systém** nebo **krev**.
- trpíte kožními poruchami, **lupénkou (psoriázou)** nebo **sarkoidózou**, jež se mohou během užívání tohoto léčivého přípravku zhoršit.
- plánujete **otěhotnění**, je nezbytné to prodiskutovat se svým lékařem ještě před zahájením léčby tímto léčivým přípravkem.
- Vám byl **transplantován orgán**, ledvina nebo játra, léčba interferonem může zvýšit riziko jeho odmítnutí. Určitě si o tom promluvte se svým lékařem.

- jste současně léčeni rovněž pro infekci virem **HIV** (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek PegIntron“).
- jestliže v současné době máte nebo jste měl(a) infekci způsobenou virem hepatitidy B, Váš lékař Vás může chtít podrobněji sledovat.

Připomínka: Přečtěte si prosím bod „Upozornění a opatření“ příbalové informace **ribavirinu**, ještě než ho začnete užívat v kombinaci s tímto léčivým přípravkem.

U pacientů užívajících tento léčivý přípravek v kombinaci s ribavirinem byly hlášeny **problémy se zuby a ústní potíže**. Může se u Vás rozvinout **onemocnění dásní**, které by mohlo vést k vypadávání zubů. Může se u Vás objevit **suchost úst** nebo **zvracení**; obojí přitom může poškodit Vaše zuby. Je důležité, abyste si řádně čistil(a) zuby dvakrát denně, vyplachoval(a) ústa, pokud zvracíte, a podstupoval(a) pravidelné zubní prohlídky.

V průběhu léčby může u některých pacientů docházet k **očním problémům** nebo ve vzácných případech ke ztrátě zraku. Před zahájením Vaší léčby by měl Váš lékař provést vyšetření očí. V případě jakékoli změny zraku musíte informovat svého lékaře a podstoupit okamžité a úplné vyšetření očí. Pokud trpíte onemocněním, které by mohlo v budoucnosti vést k problémům s očima (např. cukrovkou nebo vysokým krevním tlakem), měl(a) byste v průběhu léčby podstupovat pravidelná oční vyšetření. Pokud se Vaše oční onemocnění zhorší nebo pokud se u Vás objeví nové oční poruchy, Vaše léčba bude přerušena.

Během léčby přípravkem PegIntron Vám lékař může doporučit, abyste pil(a) více tekutin, a tak pomohl(a) zabránit vzniku nízkého krevního tlaku.

Váš lékař bude před zahájením léčby i během ní vyšetřovat Vaši krev, aby se ujistil, že je Vaše léčba bezpečná a účinná.

Děti a dospívající

Podávání tohoto léčivého přípravku pacientům mladším než 3 roky se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek PegIntron

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud Vy nebo dítě, o které pečujete:

- užíváte nebo jste v nedávné době užívali jakékoli léky nebo vitaminy/výživové doplňky včetně léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.
- jste infikováni **virem lidské imunní nedostatečnosti** (HIV-pozitivní) a současně **virem hepatitidy C** (HCV) a jste léčeni lékem/léky působícími proti HIV– [inhibitorem reverzní transkriptázy nukleosidů (nucleoside reverse transcriptase inhibitor, **NRTI**), a/nebo vysoce aktivní antiretrovirovou léčbou (highly active anti-retroviral therapy, **HAART**)]. Váš lékař bude u Vás sledovat známky a příznaky těchto onemocnění.
 - o Užívání tohoto léku/léků v kombinaci s ribavirinem a léčivým přípravkem (léčivými přípravky) účinkujícími proti HIV může zvyšovat riziko laktátové acidózy, selhání jater a krevních abnormalit: snížení počtu červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček, které srážejí krev. Pacienti s pokročilým onemocněním jater, kteří užívají HAART, mohou mít zvýšené riziko zhoršení funkce jater, proto přidání léčby tímto léčivým přípravkem samotným nebo v kombinaci s ribavirinem může zvyšovat jejich riziko.
 - o U **zidovudinu** či **stavudinu** není jisté, zda ribavirin nezmění způsob fungování těchto léků. Proto Vám budou pravidelně prováděny krevní testy, aby se zjistilo, zda se HIV infekce nezhoršuje. Pokud ke zhoršení dojde, rozhodne Váš lékař, zda je či není třeba léčbu ribavirinem změnit. Navíc by mohlo být u pacientů, kteří jsou léčeni tímto léčivým přípravkem v kombinaci s ribavirinem a **zidovudinem** zvýšeno riziko rozvoje anemie (nízký počet červených krvinek). Užívání zidovudinu s tímto léčivým přípravkem v kombinaci s ribavirinem se proto nedoporučuje.

Připomínka: Přečtěte si prosím bod „Další léčivé přípravky“ příbalové informace **ribavirinu**, ještě než ho začnete užívat v kombinaci s tímto léčivým přípravkem.

- užíváte **telbivudin**. Užíváte-li **telbivudin** s tímto lékem nebo jakýmkoliv typem injekčního interferonového přípravku, je u Vás vyšší riziko vzniku periferní neuropatie (snížená citlivost,

pocit brnění a/nebo pálení rukou a/nebo nohou). Tyto příhody mohou mít také těžší průběh. Z tohoto důvodu nesmíte tento lék užívat souběžně s telbivudinem.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

Ve studiích na březích zvířatech způsobily interferony v některých případech potrat. Účinky tohoto léčivého přípravku na průběh těhotenství u člověka nejsou dosud známy. Dívky nebo ženy, které by mohly otěhotnět, musí v průběhu léčby tímto léčivým přípravkem používat účinnou metodu kontroly početí.

Ribavirin může být velmi škodlivý pro nenarozené dítě. Vy a Váš partner proto musíte být při pohlavních aktivitách **zvláště opatrní**, může-li dojít k otěhotnění:

- jste-li **dívka** nebo **žena** v plodném věku a užíváte ribavirin:

musíte mít negativní těhotenský test před léčbou, každý měsíc během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení. Musíte používat účinnou metodu kontroly početí během užívání ribavirinu a 4 měsíce po ukončení léčby. O tom byste se měla poradit s lékařem.

- jste-li **muž**, který užívá ribavirin:

vyhněte se pohlavnímu styku s těhotnou ženou, pokud **nepoužijete kondom**. Není-li Vaše partnerka v současnosti těhotná, ale je v plodném věku, musí projít těhotenským testem každý měsíc během léčby a po dobu 7 měsíců po jejím ukončení. Musíte během užívání ribavirinu a po dobu 7 měsíců po skončení léčby používat účinnou metodu kontroly početí. O tom byste se měl poradit s lékařem.

Kojení

Zatím není známo, zda se tento léčivý přípravek vylučuje do mateřského mléka. Proto, pokud užíváte tento léčivý přípravek, **nemůžete kojit**. Poradte se se svým lékařem.

Připomínka: Přečtěte si prosím bod „Těhotenství a kojení“ příbalové informace **ribavirinu**, ještě než ho začnete užívat v kombinaci s tímto léčivým přípravkem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se v průběhu léčby tímto léčivým přípravkem cítíte unavení, ospalí nebo zmatení, neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné nástroje nebo stroje.

Přípravek PegIntron obsahuje sacharózu

Tento léčivý přípravek obsahuje sacharózu. Pokud trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, kontaktujte svého lékaře předtím, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

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

3. Jak se přípravek PegIntron používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jisti, (a) poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Obecné informace o užívání tohoto léčivého přípravku

Váš lékař stanovil správnou dávku tohoto léčivého přípravku na základě Vaší tělesné hmotnosti nebo tělesné hmotnosti dítěte, o které pečujete. Pokud je to nutné, může se dávka v průběhu léčby změnit.

Tento léčivý přípravek je určen pro podkožní aplikaci. Znamená to, že se podává pomocí krátké jehly do tukové tkáně přímo pod kůži. Pokud si tento lék podáváte injekcí sám/sama, dostanete pokyny, jak injekci připravit a podat. **Podrobné pokyny k podkožní aplikaci jsou na konci této informace (viz PŘÍLOHA K PŘÍBALOVÉ INFORMACI bod „Jak používat předplněné pero přípravku PegIntron“).**

Dávku si připravte těsně předtím, než si chcete dávku aplikovat, a ihned ji použijte. Před použitím připravený roztok pečlivě prohleďte. Roztok by měl být čirý a bezbarvý. Roztok nepoužívejte, je-li neobvykle zbarven (změnil barvu oproti původnímu přípravku) nebo pokud jsou v roztoku viditelné částičky. Poté, co si aplikujete injekci, zlikvidujte předplněné pero (CLEARCLICK) přípravek PegIntron i se zbytkem roztoku, který zůstane v lahvičce. Pokyny k likvidaci viz bod 5 „Jak přípravek PegIntron uchovávat“.

Tento léčivý přípravek podávejte v injekci každý týden ve stejný den. Podávání injekce ve stejnou dobu a ve stejný den v týdnu Vám pomůže nezapomenout na dávku.

Tento léčivý přípravek vždy užívejte přesně podle pokynů Vašeho lékaře. Nepřekračujte doporučenou dávku a přípravek užívejte tak dlouho, jak máte předepsáno.

Pokud Vám lékař předepíše tento léčivý přípravek s ribavirinem nebo s ribavirinem a boceprevirum, přečtěte si prosím příbalové informace ribavirinu a bocepreviru, ještě předtím než zahájíte kombinovanou léčbu.

Použití u dospělých – přípravek PegIntron v kombinované léčbě

Pokud je tento léčivý přípravek užíván spolu s tobolečkami ribavirinu, obvykle se podává v dávce 1,5 mikrogramu na kilogram tělesné hmotnosti jednou týdně. Pokud trpíte onemocněním ledvin, Vaše dávka může být nižší, v závislosti na funkci Vašich ledvin.

Použití u dospělých – přípravek PegIntron samotný

Pokud je tento léčivý přípravek užíván samostatně, obvykle se podává v dávce 0,5 nebo 1,0 mikrogramu na kilogram tělesné hmotnosti jednou týdně. Pokud máte onemocnění ledvin, může být v závislosti na funkci Vašich ledvin Vaše dávka snížena. Správnou dávku Vám určí Váš lékař.

Použití u dětí ve věku 3 roky a starší a u dospívajících

Přípravek PegIntron se bude podávat v kombinaci s ribavirinem. Dávka přípravku PegIntron se určuje výpočtem podle výšky a tělesné hmotnosti. Správnou dávku pro Vás nebo pro dítě, o které pečujete, určí Váš lékař. Vaše léčba nebo léčba dítěte, o které pečujete, trvá až 1 rok, podle zvážení lékaře.

Pro všechny pacienty

Pokud si injekce tohoto léčivého přípravku aplikujete sami, ujistěte se, že dávka, která byla předepsána, je obsažena v balení, které jste obdrželi.

Jestliže jste použili více přípravku PegIntron, než jste měl(a)

Je nutno co nejdříve kontaktovat Vašeho lékaře nebo jiného zdravotníka, či lékaře nebo jiného zdravotníka dítěte, o které pečujete.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek PegIntron

Použijte /odejte dávku tohoto léčivého přípravku, jakmile si vzpomenete, ale pouze pokud od poslední vydané dávky uběhl 1 - 2 dny. Pokud do Vaší příští injekce zbývá velmi krátká doba, nedvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku, ale pokračujte v léčbě jako obvykle.

Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka, či lékaře nebo lékárníka dítěte, o které pečujete.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. I když ne všechny nežádoucí účinky se musí projevit, pokud k tomu přece jen dojde, mohou vyžadovat lékařskou pomoc. Když se tento léčivý přípravek užívá samotný, některé z těchto účinků se objevují s nižší pravděpodobností a některé se neobjevují vůbec.

Účinky na psychiku a centrální nervový systém:

U některých lidí se vyskytly deprese při užívání tohoto léčivého přípravku samotného nebo při kombinované léčbě s ribavirinem, a v některých případech měli lidé myšlenky na ohrožení života jiných osob, sebevražedné myšlenky nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým). Někteří pacienti dokonce spáchali sebevraždu. Vyhleďte pohotovostní službu, pokud si všimnete, že se u Vás objevuje deprese, nebo máte sebevražedné myšlenky nebo se změní Vaše chování. Požádejte některého člena rodiny nebo blízkého přítele, aby Vám pomohl zůstat ostražitý ke známkám deprese nebo změnám ve Vašem chování.

Obzvláště *děti a dospívající* mají sklon ke vzniku deprese, pokud jsou léčeni tímto léčivým přípravkem a ribavirinem. Neprodleně kontaktujte lékaře nebo vyhledejte léčbu na pohotovosti, jestliže se u nich objeví příznaky neobvyklého chování, pocit deprese nebo pocit, že chtějí ublížit sobě nebo ostatním.

Růst a vývoj (děti a dospívající):

Během jednoho roku léčby tímto léčivým přípravkem v kombinaci s ribavirinem někteří děti a dospívající nerostli nebo nepřibývali na hmotnosti tolik, jak se očekávalo. Některé děti nedosáhly během 1 až 5,5 roku po ukončení léčby své předpokládané výšky.

Neprodleně kontaktujte svého lékaře, pokud v průběhu léčby zaznamenáte kterýkoli z následujících vážných nežádoucích účinků:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- dýchací potíže (včetně dušnosti),
- pocity deprese,
- poruchy spánku, myšlení nebo soustředění, zvrát',
- velké bolesti žaludku nebo křeče,
- zvýšená teplota či zimnice po několika týdnech léčby,
- bolestivé nebo zanícené svaly (někdy závažně).

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- bolesti na hrudi, změny srdečního tepu,
- zmatenost,
- potíže zachovat bdělost, nespavost nebo mravenčení,
- bolest v kříži nebo na boku, potíže s močením nebo neschopnost močit,
- problémy s očima, zrakem nebo sluchem,
- silné nebo bolestivé zarudnutí kůže nebo sliznice,
- silné krvácení z nosu, dásní nebo jiné části těla.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- touha po sebepoškození,
- halucinace.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob):

- záchvaty křečí,
- krev nebo krevní sraženiny ve stolici (neboli černá, dehtovitá stolice).

Nežádoucí účinky s neznámou četností (četnost nelze z dostupných údajů určit):

- touha ublížit ostatním.

Ostatní nežádoucí účinky, které byly hlášené **u dospělých** zahrnují:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- pocity deprese, podrážděnost, potíže s usínáním či spaním, pocity úzkosti nebo nervozity, potíže se soustředěním, výkyvy nálady,

- bolest hlavy, závrať, pocit únavy, třesavka, zvýšená teplota, chřipkové (flu-like) příznaky, virová infekce, slabost,
- potíže s dýcháním, faryngitida (bolest v krku), kašel,
- bolest žaludku, zvracení, nevolnost, průjem, ztráta chuti k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti, suchá ústa,
- vypadávání vlasů, svědění, suchá kůže, vyrážka, podráždění nebo zarudnutí (a vzácně, poškození kůže) v místě vpichu injekce,
- snížení počtu červených krvinek (což může způsobovat únavu, dušnost, závrať), snížení počtu určitých bílých krvinek (což zvyšuje náchylnost k různým infekcím),
- bolesti kloubů a svalů, svalová a kostní bolest.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- snížení počtu krevních destiček srážejících krev, které může vést ke snadné tvorbě modřin a spontánnímu krvácení, nadbytek kyseliny močové (jako u dny) v krvi, snížená hladina vápníku v krvi,
- snížení činnosti štítné žlázy (které může navozovat pocit únavy, deprese, zvýšení citlivosti na chlad a další příznaky), zvýšení činnosti štítné žlázy (které může způsobovat nervozitu, nesnášenlivost tepla a nadměrné pocení, úbytek tělesné hmotnosti, bušení srdce, třesy), zduřelé žlázy (zduřelé mízní uzliny), žízeň,
- změna chování nebo agresivní chování (někdy namířené vůči ostatním), agitovanost (neklid), nervozita, spavost, potíže se spánkem, neobvyklé sny, ztráta zájmu o činnost, ztráta zájmu o sex, potíže s erekcí, zvýšená chuť k jídlu, zmatenost, třes rukou, špatná koordinace, závrať (točení hlavy), necitlivost, bolest nebo brnění, zvýšená nebo snížená citlivost na dotyk, napětí ve svalech, bolest končetin, artritida, migréna, zvýšené pocení,
- infekce nebo bolest oka, rozmazané vidění, suchost nebo svědění očí, změny sluchu/ztráta sluchu, zvonění v uších,
- sinusitida (zánět vedlejších nosních dutin), respirační infekce, ucpaný nos nebo výtok z nosu, potíže s mluvením, krvácení z nosu, opary (herpes simplex), plísňové nebo bakteriální infekce, infekce/bolest ucha,
- špatné trávení (podrážděný žaludek), pálení žáhy, zarudnutí nebo afty v ústech, pocit pálení jazyka, zarudlé nebo krvácející dásně, zácpa, střevní plyny (flatus), nadýmání, hemoroidy, bolest jazyka, změna chuti, potíže se slinivkou, nadměrná ztráta tělesné vody, zvětšená játra,
- lupénka, citlivost na sluneční záření, vyrážka s vyvýšenými tečkovitými lézemi, zarudnutí kůže nebo kožní problémy, otok obličeje, otok rukou nebo nohou, ekzém (zánět, zarudnutí, svědění a suchost kůže s možnými mokvavými lézemi), akné, kopřivka, abnormální struktura vlasů, porucha nehtů, bolest v místě vpichu injekce,
- bolestivé, nepravidelné nebo chybějící menstruační krvácení, abnormálně silné a dlouhé menstruační krvácení, problémy postihující vaječník nebo pochvu, bolest prsů, sexuální problémy, podráždění prostatické žlázy, zvýšená potřeba močení,
- bolest na hrudi, bolest na pravé straně pod žebry, celková nevolnost, nízký nebo vysoký krevní tlak, pocit na omdlení, zrudnutí, palpitate (bušení srdce), rychlá srdeční frekvence.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- sebevražda, pokus o sebevraždu, myšlenky na ohrožení vlastního života, panická ataka, klamy, halucinace,
- reakce přecitlivělosti na léky, srdeční záchvat, zánět slinivky břišní, bolest v kostech a diabetes mellitus (cukrovka),
vatovité skvrny (bílá depozita na sítnici).

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob):

- diabetická ketoacidóza (lékařsky naléhavý případ vzniklý v důsledku hromadění ketonických látek v krvi jako výsledek nekontrolované cukrovky),
- křeče (konvulze) a bipolární poruchy (poruchy nálady charakterizované střídajícími se epizodami smutku a vzrušení),
- oční problémy včetně změn zraku, poškození sítnice, ucpaní sítnicové tepny, zánětu očního nervu, otoku oka,

- městnavé srdeční selhání, poruchy srdečního rytmu, perikarditida (zánět osrdečníku), zánět a degenerace svalové tkáně a periferních nervů, problémy s ledvinami,
- sarkoidóza (onemocnění charakterizované přetrvávající horečkou, úbytkem tělesné hmotnosti, bolestí a otokem kloubů, poškozením kůže a otokem žláz).

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 000 osob):

- aplastická anemie, mozková mrtvice (cévní mozkové příhody), toxická epidermální nekrolýza/Stevens Johnsonův syndrom/erythema multiforme (celá řada vyrážek různého stupně závažnosti včetně smrtelného průběhu, které mohou být spojeny s puchýři v ústech, v nose, na očích a dalších sliznicích a olupováním postižených oblastí kůže),
- velmi vzácně se s alfa interferony objevila ztráta vědomí, většinou u pacientů ve vyšším věku léčených vysokými dávkami.

Nežádoucí účinky s neznámou četností (četnost nelze z dostupných údajů určit):

- čistá aplazie červených krvinek (onemocnění, u kterého se v těle zastavuje nebo snižuje tvorba červených krvinek). Způsobuje to závažnou anemii, jejíž příznaky mohou zahrnovat neobvyklou únavu a ztrátu energie.
- ochrnutí obličeje (slabost a poklesnutí na jedné straně tváře), závažné alergické reakce, jako jsou angioedém (alergické kožní onemocnění charakterizované ohraničenými okrasky otoku postihujícího kůži a její podkožní vrstvy, sliznice a někdy vnitřní orgány), marle (nadměrné nebo neopodstatněné nadšení), perikardiální výpotek (hromadění tekutiny mezi perikardem (osrdečníkem) a samotným srdcem), Vogtův-Koyanagiho-Haradův syndrom (autoimunitní zánětlivé onemocnění postihující oči, kůži a ušní bubínky, mozek a míchu), změna barvy jazyka.
- myšlenky na ohrožení života jiných osob.
- plicní fibróza (zjizvení plic).
- plicní arteriální hypertenze – onemocnění typické způsobené zúžením krevních cév v plicích, což následně vede k vysokému krevnímu tlaku v krevních cévách, kterými proudí krev ze srdce do plic. Může k němu dojít zejména u pacientů s rizikovými faktory, např. infekcí HIV nebo závažnými problémy s játry (cirhózou). Nežádoucí účinek se může rozvinout v různých časových odstupech od začátku léčby přípravkem PegIntron, obvykle během několika měsíců.
- reaktivace onemocnění hepatitidou B u pacientů s koinfekcí HCV/HBV (návrat onemocnění hepatitidou B).

Pokud jste **pacient(ka) infikovaný/á** **poučasně HCV/HIV a užíváte HAART**, přidání tohoto léčivého přípravku a ribavirinu u Vás může zvýšit riziko laktátové acidózy, selhání jater a rozvoje krevních abnormalit (snížení počtu červených krvinek, které přenášejí kyslík, určitých bílých krvinek, které bojují s infekcí, a krevních desíček, které působí srážení krve).

Následující ostatní nežádoucí účinky (neuvezené výše) se vyskytly při kombinaci tohoto léčivého přípravku a tobolet ribavirinu (dospělí) u pacientů současně infikovaných HCV/HIV podstupujících léčbu HAART:

- orální kandidóza (moučnivka v ústech),
- poruchy látkové přeměny tuků,
- pokles počtu CD4 lymfocytů,
- snížení chuti k jídlu,
- bolest zad,
- zánět jater,
- bolest končetin,
- a ostatní abnormality různých laboratorních hodnot v krvi.

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Následující nežádoucí účinky se vyskytly **u dětí a dospívajících:**

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- ztráta chuti k jídlu, závrať, bolest hlavy, zvracení, nevolnost, bolest břicha,
- vypadávání vlasů, suchá kůže, bolest v kloubech a svalech, zarudnutí v místě vpichu injekce,

- pocit podrážděnosti, pocit únavy, stav, kdy se člověk necítí dobře, bolest, zimnice, horečka, chřipkové příznaky, slabost, snížení rychlosti růstu (výšky a tělesné hmotnosti vzhledem k věku),
- snížení počtu červených krvinek, které může způsobovat únavu, dušnost, závrať.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- plísňová infekce, nachlazení, opary, faryngitida (bolest v krku), zánět dutin, ušní infekce, kašel, bolest v krku, pocit chladu, bolest oka,
- snížení počtu krevních destiček srážejících krev, které může vést ke snadné tvorbě modřin a spontánnímu krvácení, zduřelé žlázy (zduřelé mízní uzliny), abnormality krevních testů zaměřených na štítnou žlázu, snížení činnosti štítné žlázy, které může navozovat pocit únavy, deprese, zvýšení citlivosti na chlad a další příznaky,
- snaha nebo pokus o sebepoškození, agresivní chování, agitovanost (neklid), hněv, změny nálady, nervozita nebo neklid, deprese, pocit úzkosti, potíže s usínáním nebo spánkem, emoční nestabilita, špatná kvalita spánku, ospalost, narušení pozornosti,
- změny chuti, průjem, podrážděný žaludek, bolest úst,
- mdloby, palpitace (bušení srdce), rychlá srdeční činnost, zrudnutí, krvácení z nosa,
- bolavá místa v ústech, olupování rtů a praskliny v ústních koutcích, vyrážka, zarudnutí kůže, svědění, ekzém (zanícená, červená, svědicí a suchá kůže s možnými mokčavými lézemi), akné,
- bolest zad, bolest svalů a kostí, bolest končetiny, suchost, bolest, vyrážka, podráždění nebo svědění v místě vpichu injekce.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- bolestivé nebo obtížné močení, časté nucení na močení, přítomnost nadbytku bílkoviny v moči, bolestivá menstruace,
- svědění v oblasti konečníku (roupy nebo škrkavky), zánět sliznice žaludku a střeva, zanícené dásně, zvětšená játra,
- abnormální chování, emoční porucha, strach, noční můry, třes, snížená citlivost na dotyk, pocit necitlivosti nebo mravenčení, vystřelování bolesti podél jednoho nebo více nervů, ospalost,
- krvácení ze spojivky (sliznice, která vystýlá vnitřní povrch očních víček), svědění očí, bolest oka, rozmazané vidění, nesnášenlivost světla,
- nízký krevní tlak, bledost, nepříjemný pocit v nose, výtok z nosu, sípání, obtíže s dýcháním, bolest na hrudi nebo nepříjemný pocit na hrudi,
- zarudnutí, otok, bolest kůže, pěnivý opar, citlivost kůže na sluneční záření, vyrážka s vyvýšenými bodovými lézemi, odbarvení kůže, olupování kůže, zkrácení svalové tkáně, svalové záškuby, bolest obličejů, modřiny.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

Příponka pro dospělé pacienty, kteří mají předepsanou kombinovanou terapii s tímto přípravkem, obceprevirem a ribavirinem: Přečtěte si prosím bod "Možné nežádoucí účinky" těchto příbalových informací.

5. Jak přípravek PegIntron uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za EXP.

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

Rekonstituovaný roztok (roztok, který jste připravil(a) smícháním prášku a vody na injekci v předplněném peru) použijte okamžitě nebo nejpozději do 24 hodin, během nichž však musí být uchováván v chladničce (2°C – 8°C).

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete neobvyklého zbarvení prášku, který by měl být bílý. Rekonstituovaný roztok by měl být čirý a bezbarvý. Nepoužívejte, pokud je zbarvený nebo jsou přítomné cizí částice. Po podání dávky předplněné pero přípravku PegIntron (CLEARCLICK) a veškerý v něm obsažený roztok zlikvidujte.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek PegIntron obsahuje

- Léčivou látkou je peginterferonum alfa-2b.

PegIntron 50 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
Jedno předplněné pero obsahuje 50 mikrogramů peginterferonu alfa-2b měřeno na proteinové bázi.
Jedno předplněné pero obsahuje 50 mikrogramů/0,5 ml roztoku, pokud se připraví podle doporučení.

PegIntron 80 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
Jedno předplněné pero obsahuje 80 mikrogramů peginterferonu alfa-2b měřeno na proteinové bázi.
Jedno předplněné pero obsahuje 80 mikrogramů/0,5 ml roztoku, pokud se připraví podle doporučení.

PegIntron 100 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
Jedno předplněné pero obsahuje 100 mikrogramů peginterferonu alfa-2b měřeno na proteinové bázi.
Jedno předplněné pero obsahuje 100 mikrogramů/0,5 ml roztoku, pokud se připraví podle doporučení.

PegIntron 120 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
Jedno předplněné pero obsahuje 120 mikrogramů peginterferonu alfa-2b měřeno na proteinové bázi.
Jedno předplněné pero obsahuje 120 mikrogramů/0,5 ml roztoku, pokud se připraví podle doporučení.

PegIntron 150 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněném peru
Jedno předplněné pero obsahuje 150 mikrogramů peginterferonu alfa-2b měřeno na proteinové bázi.
Jedno předplněné pero obsahuje 150 mikrogramů/0,5 ml roztoku, pokud se připraví podle doporučení.

- Pomocnými látkami jsou:
Prášek: hydrogenufosforečnan sodný; dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného; sacharóza a polyorbát 80.
Rozpouštědlo: voda na injekci.

Jak přípravek PegIntron vypadá a co obsahuje toto balení

Tento léčivý přípravek je prášek a rozpouštědlo (tekutina) pro injekční roztok v předplněném peru (CLEARCLICK).

Bílý prášek a čirý bezbarvý roztok jsou obsaženy ve dvoukomorové skleněné zásobní vložce předplněného pera určeného k jednorázovému použití.

Přípravek PegIntron je dostupný v různých velikostech balení:

- 1 předplněné pero obsahující prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok, 1 jehla („Push-On-Needle“), 2 čisticí tampony

- 4 předplněná pera obsahující prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok, 4 jehly („Push-On-Needle“), 8 čisticích tamponů
- 12 předplněných per obsahujících prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok, 12 jehel („Push-On-Needle“), 24 čisticích tamponů;

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Waarderweg 39
 2031 BN Haarlem
 Nizozemsko

Výrobce

SP Labo N.V.
 Industriepark, 30
 B-2220 Heist-op-den-Berg
 Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
 Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
 dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
 Tel: +370 5 278 62 47
 msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
 Тел.: +359 2 819 3737
 info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
 Tel: +32(0)27766211
 dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
 Tel: +420 233 010 111
 dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
 Tel.: +36 1 888 5300
 hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
 Tlf: + 45 4482 4000
 dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
 Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
 malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
 Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
 email@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
 Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
 medicalinfo.nl@merck.com

Ľeiti

Merck Sharp & Dohme OÜ
 Tel.: +372 6144 200
 msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
 Tlf: +47 32 20 73 00
 msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
 Τηλ: +30 210 98 97 300
 dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
 Tel: +43 (0) 1 26 044
 msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clie@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 8262010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Pub Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Tato příloha a informace byla naposledy revidována MM/RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA K PŘÍBALOVÉ INFORMACI

Jak používat předplněné pero přípravku PegIntron

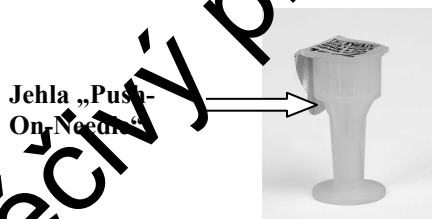
Následující pokyny vysvětlují, jak si můžete aplikovat injekci sám/sama pomocí předplněného pera. Prosím, přečtěte si pečlivě pokyny a krok za krokem se jimi řiďte. Váš poskytovatel zdravotní péče Vám poskytne pokyny, jak si přípravek injikovat. Nikdy se nepokoušejte o injekci dříve, než si budete jistý(á), jak předplněné pero používat. Každé předplněné pero je určeno pouze k jednorázovému použití.

Příprava

- Najděte si dobře osvětlenou, čistou a rovnou pracovní plochu, jako je stůl.
- Předplněné pero vyjměte z chladničky. Zkontrolujte datum vytištěné na krabici za EXP a přesvědčte se, že ještě neuplynula doba použitelnosti. Nepoužívejte přípravek po uplynutí doby použitelnosti.
- Předplněné pero vyjměte z krabičky.
- Předplněné pero položte na rovný, čistý povrch a vyčkejte, až se ohřeje na pokojovou teplotu (avšak ne na více než 25 °C). To může trvat až 20 minut.
- Pečlivě si umyjte ruce mýdlem a teplou vodou. Pracovní plochu, ruce i místo vpichu injekce uchovávejte v čistotě, aby se snížilo riziko infekce.

Budete potřebovat následující položky, které jsou obsaženy v balení:

- předplněné pero (CLEARCLICK)
- jehla ("Push-On Needle")
- 2 alkoholové tampony



1. Mísení

- Předplněné pero držte ve svislé poloze stupnicí dávek dolů.
- Na stupnici dávek nastavte číslici 1 (viz Obrázek 1). Můžete zaslechnout cvaknutí.



Obrázek 1

- PEREM NETŘEPEJTE, ABY SE PROMÍSIL OBSAH. Obsah promísíte tak, že předplněné pero pozvolna dvakrát obrátíte (viz Obrázek 2).



Obrázek 2

- Podívejte se do okénka. Roztok musí být před použitím čirý a bezbarvý. Může být přítomno několik bublinek, ale to je v pořádku. Pokud je roztok zbarvený nebo pokud obsahuje částice, nepoužívejte jej.

2. Nasazení jehly

- Na stupnici dávek nastavte číslici 2 (viz Obrázek 3). Můžete zaslechnout cvaknutí.



Obrázek 3

- Předplněné pero otřete v místě, kde se nasadí jehla, alkoholovým tamponem (viz Obrázek 4).



Obrázek 4

- Před nasazením jehly ("Push-On Needle") na předplněné pero odstraňte z krytky jehly zátka papír (viz Obrázek 5).



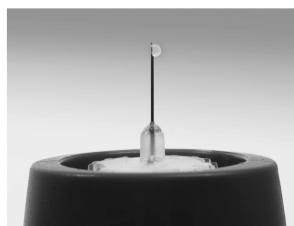
Obrázek 5

- Držte předplněné pero ve svislé poloze a pevně na něj shora nasadte jehlu (viz Obrázek 6). Při nasazování jehly můžete zaslechnout jemný zvuk.



Obrázek 6

- Sejměte krytku jehly. Můžete vidět, jak z jehly vyteče trocha tekutiny. (viz Obrázek 7). To je v pořádku.



Obrázek 7

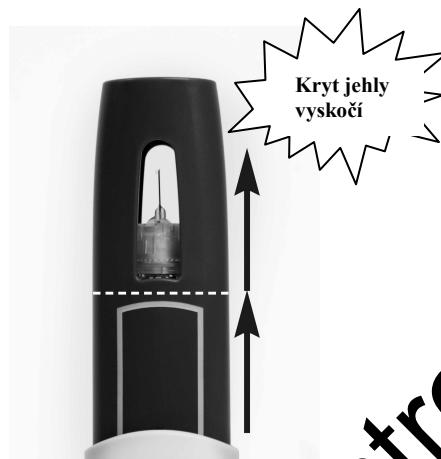
3. Nastavení dávky

- Na stupnici dávek nastavte **svou předepsanou dávku** (viz Obrázek 8). Při nastavování můžete zaslechnout cvakání.

Poznámka: při nastavování dávky kryt jehly automaticky VYSKOČÍ (viz Obrázek 9). Před injekcí můžete nastavit jakoukoli dávku (zvýšit a snížit).



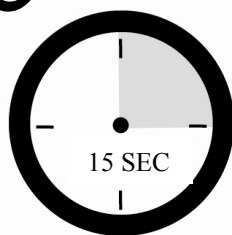
Obrázek 8



Obrázek 9

Nyní jste připraveni injikovat

- Na břicho nebo stehně si vyberte místo pro injekci. Vyhněte se pupku v pasu. Pokud jste velmi štíhlý(á), měl(a) byste injekci podávat pouze do stehna. Každou injekci si musíte píchat do jiného místa. Přípravek PegIntron si nepíchejte do míst, kde je kůže podrážděná, zarudlá, s modřinou, infikovaná nebo zjizvená, do strií nebo bodů.
- Místo injekce otřete novým alkoholovým tamponem. Nechte kůži oschnout.
- V místě, které jste si pro injekci očistil(a), si sevřete kožní řasu.
- Předplněné pero stlačte proti kůži, jak je ukázáno na Obrázku 10. Kryt sklouzne automaticky zpátky, čímž umožní, aby jehla lék injikovala.
- **Předplněné pero držte proti kůži 15 vteřin.** Poznámka: předplněné pero bude cvakat až 10 vteřin – v závislosti na Vaší dávce. Další 5 vteřin zajistí, že bude podána celá dávka. Poznámka: jakmile předplněné pero vytáhnete z kůže, kryt jehly se na místě uzamkne.



Obrázek 10: Injekce do stehna

Likvidace injekčních materiálů

Předplněné pero, jehla a veškerý injekční materiál jsou určeny pouze k jednorázovému použití a po aplikaci injekce se musí zlikvidovat. Předplněné pero bezpečně zlikvidujte do uzavřené nádoby.

O vhodnou nádobu požádejte svého poskytovatele zdravotní péče nebo lékárníka.

Léčivý přípravek již není registrován