

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PegIntron 50 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
PegIntron 80 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
PegIntron 100 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
PegIntron 120 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
PegIntron 150 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

PegIntron 50 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όπως μετριέται με βάση την πρωτεΐνη.
Κάθε φιαλίδιο παρέχει 50 μικρογραμμάρια/0,5 ml πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όταν ανασυσταθεί όπως συνιστάται.

PegIntron 80 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 80 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όπως μετριέται με βάση την πρωτεΐνη.
Κάθε φιαλίδιο παρέχει 80 μικρογραμμάρια/0,5 ml πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όταν ανασυσταθεί όπως συνιστάται.

PegIntron 100 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όπως μετριέται με βάση την πρωτεΐνη.
Κάθε φιαλίδιο παρέχει 100 μικρογραμμάρια/0,5 ml πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όταν ανασυσταθεί όπως συνιστάται.

PegIntron 120 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 120 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όπως μετριέται με βάση την πρωτεΐνη.
Κάθε φιαλίδιο παρέχει 120 μικρογραμμάρια/0,5 ml πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όταν ανασυσταθεί όπως συνιστάται.

PegIntron 150 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 150 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όπως μετριέται με βάση την πρωτεΐνη.
Κάθε φιαλίδιο παρέχει 150 μικρογραμμάρια/0,5 ml πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όταν ανασυσταθεί όπως συνιστάται.

Η δραστική ουσία είναι μια ομοιοπολική σύζευξη της ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b* με μονομεθόξυ πολυαιθυλενογλυκόλη. Η δραστικότητα αυτού του προϊόντος δεν θα πρέπει να συγκρίνεται με αυτή κάποιας άλλης πεγκυλιωμένης ή μη-πεγκυλιωμένης πρωτεΐνης της ίδιας θεραπευτικής τάξης (βλ. παράγραφο 5.1).

* Παραγεται με τεχνολογία rDNA σε κύτταρα *E. coli*, τα οποία περιέχουν ένα πλασμιδικό υβρίδιο που υποποιοημένο με γονιδιακή τεχνολογία που περιλαμβάνει ένα γονίδιο ιντερφερόνης άλφα-2b από ανθρώπινα λευκοκύτταρα.

Εκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 40 mg σακχαρόζης ανά 0,5 ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Λευκή κόνις.

Διαυγής και άχρωμος διαλύτης.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες (τριπλή θεραπεία)

Το PegIntron, σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και μοσεπρεβίρη (τριπλή θεραπεία), ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της λοίμωξης από χρόνια ηπατίτιδα C (CHC) γονότυπου 1 σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 ετών και άνω) με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία ή έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) της ριμπαβιρίνης και της μοσεπρεβίρης όταν το PegIntron πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με αυτά τα φάρμακα.

Ενήλικες (διπλή θεραπεία και μονοθεραπεία)

Το PegIntron ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών (ηλικίας 18 ετών και άνω) με CHC που είναι θετικοί για RNA του ιού της ηπατίτιδας C (HCV-RNA), συμπεριλαμβανομένων ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση και/ή συν-λοίμωξη με κλινικά σταθερό HIV (βλ. παράγραφο 4.4).

Το PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (διπλή θεραπεία) ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της λοίμωξης CHC σε ενήλικες ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με κλινικά σταθερή συν-λοίμωξη με HIV και σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι έχουν αποτύχει σε προηγούμενη αγωγή με θεραπεία συνδυασμού ιντερφερόνης άλφα (πεγκυλιωμένης ή μη πεγκυλιωμένης) και ριμπαβιρίνης ή σε μονοθεραπεία ιντερφερόνης άλφα (βλ. παράγραφο 5.1).

Η μονοθεραπεία με ιντερφερόνης συμπεριλαμβανομένου του PegIntron, ενδείκνυται κυρίως σε περίπτωση δυσανεξίας ή ανεπιτυχούς στη ριμπαβιρίνη.

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης όταν το PegIntron πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός (διπλή θεραπεία)

Το PegIntron ενδείκνυται, για θεραπευτική αγωγή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για τη θεραπεία παιδιών ηλικίας 3 ετών και άνω και εφήβων, οι οποίοι έχουν χρόνια ηπατίτιδα C και δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, χωρίς άρση της ηπατικής αντιρρόπησης, και οι οποίοι είναι θετικοί για HCV-RNA.

Όταν αποφασίζεται να μην παραταθεί η θεραπεία μέχρι την ενηλικίωση, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι η θεραπεία συνδυασμού προκάλεσε αναστολή της ανάπτυξης που μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη σε μερικούς ασθενείς. Η απόφαση για θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται ανά περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης για καψάκια ή πόσιμο διάλυμα όταν πρόκειται το PegIntron να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται μόνο από ιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών με ηπατίτιδα C.

Δοσολογία

Το PegIntron θα πρέπει να χορηγείται ως εφ' άπαξ εβδομαδιαία υποδόρια ένεση. Η χορηγούμενη δόση σε ενήλικες εξαρτάται από το αν χρησιμοποιείται σε θεραπεία συνδυασμού (διπλή ή τριπλή θεραπεία) ή ως μονοθεραπεία.

Θεραπεία συνδυασμού (διπλή ή τριπλή θεραπεία) με PegIntron

Διπλή θεραπεία (PegIntron με ριμπαβιρίνη): εφαρμόζεται σε όλους τους ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 ετών και άνω.

Τριπλή θεραπεία (PegIntron με ριμπαβιρίνη και μοσεπρεβίρη): εφαρμόζεται σε ενήλικες ασθενείς με CHC γονότυπου 1.

Ενήλικες - Χορηγούμενη δόση

PegIntron 1,5 μικρογραμμάρια/kg/εβδομάδα σε συνδυασμό με καψάκια ριμπαβιρίνης.

Η προοριζόμενη δόση των 1,5 μg/kg του PegIntron που πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να χορηγηθεί ανά κατηγορίες βάρους χρησιμοποιώντας τις περιεκτικότητες του PegIntron σύμφωνα με τον Πίνακα 1. Τα καψάκια ριμπαβιρίνης πρέπει να χορηγούνται από του στόματος κάθε ημέρα σε δύο διαιρεμένες δόσεις μαζί με φαγητό (πρωί και βράδυ).

Πίνακας 1 Δοσολογία για θεραπεία συνδυασμού*

Σωματικό βάρος (kg)	PegIntron		Καψάκια ριμπαβιρίνης	
	Περιεκτικότητα PegIntron (μg/0,5 ml)	Χορήγηση άπαξ εβδομαδιαίως (ml)	Συνολική ημερήσια δόση ριμπαβιρίνης (mg)	Αριθμός καψακίων (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^α
40-50	80	0,4	800	4 ^α
51-64	80	0,5	800	4 ^α
65-75	100	0,5	1.000	5 ^β
76-80	120	0,5	1.000	5 ^β
81-85	120	0,5	1.200	6 ^γ
86-105	150	0,5	1.200	6 ^γ
> 105	150	0,5	1.400	7 ^δ

α: 2 πρωί, 2 βράδυ

β: 2 πρωί, 3 βράδυ

γ: 3 πρωί, 3 βράδυ

δ: 3 πρωί, 4 βράδυ

*Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της μοσεπρεβιρίνης για λεπτομέρειες σχετικά με τη δόση μοσεπρεβιρίνης που πρέπει να χορηγηθεί στα πλαίσια τριπλής θεραπείας.

Ενήλικες - Διάρκεια θεραπείας – Ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγουμένως τη θεραπεία

Τριπλή θεραπεία: Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της μοσεπρεβιρίνης.

Διπλή θεραπεία: Προβλεψιμότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης - Ασθενείς με λοίμωξη με γονότυπο 1 του ιού που αποτυγχάνουν να επιτύχουν μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA ή να εμφανίσουν επαρκή ιολογική ανταπόκριση κατά την εβδομάδα 4 ή 12 είναι πολύ απίθανο να πετύχουν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση και θα πρέπει να αξιολογούνται για τερματισμό της θεραπείας (βλ. επίσης παράγραφο 5.1).

- Γονότυπος 1:
 - Στους ασθενείς που έχουν μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα θεραπείας 12, η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται για μια περίοδο 9 ακόμα μηνών (δηλαδή συνολικά για 48 εβδομάδες).
 - Οι ασθενείς με ανιχνεύσιμη αλλά $\geq 2 \log$ μείωση του επιπέδου HCV-RNA από την έναρξη της θεραπείας την εβδομάδα θεραπείας 12 θα πρέπει να επαναξιολογούνται την εβδομάδα θεραπείας 24 και εάν το HCV-RNA δεν είναι ανιχνεύσιμο, θα πρέπει να συνεχίσουν με πλήρες σχήμα θεραπείας (δηλ. συνολικά για 48 εβδομάδες). Ωστόσο, εάν το HCV-RNA είναι ακόμα ανιχνεύσιμο την εβδομάδα θεραπείας 24, θα πρέπει να εξετάζεται ο τερματισμός της θεραπείας.
 - Στην υποομάδα των ασθενών με λοίμωξη γονότυπου 1 και χαμηλό ιικό φορτίο (< 600.000 IU/ml), οι οποίοι γίνονται HCV-RNA αρνητικοί την εβδομάδα θεραπείας 4 και παραμένουν HCV-RNA αρνητικοί την εβδομάδα 24, η θεραπεία μπορούσε είτε να διακοπεί μετά από αυτή τη θεραπεία διάρκειας 24 εβδομάδων είτε να συνεχιστεί για επιπλέον 24 εβδομάδες (δηλ. συνολική διάρκεια θεραπείας 48 εβδομάδες). Ωστόσο, μια συνολική διάρκεια θεραπείας 24 εβδομάδων μπορεί να συσχετισθεί με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής απ' ό,τι μια διάρκεια θεραπείας 48 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 5.1).
- Γονότυπος 2 ή 3:
Συνιστάται όλοι οι ασθενείς να λαμβάνουν διπλή θεραπεία για 24 εβδομάδες, εκτός από τους ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV οι οποίοι θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία 48 εβδομάδων.
- Γονότυπος 4:
Γενικά, ασθενείς μολυσμένοι με γονότυπο 4 κρίνονται δυσκολότεροι να θεραπευθούν και περιορισμένα δεδομένα μελετών ($n=66$) υποδηλώνουν ότι είναι συμβατοί με μια διάρκεια διπλής θεραπείας όπως στον γονότυπο 1.

Ενήλικες - Διάρκεια θεραπείας - συν-λοίμωξη HCV/HIV

Διπλή θεραπεία: Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας για ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV είναι 48 εβδομάδες με διπλή θεραπεία, ανεξάρτητα από το γονότυπο.

Προβλεψιμότητα ανταπόκρισης και μη ανταπόκρισης σε συν-λοίμωξη HCV/HIV - Πρώιμη ιολογική ανταπόκριση μέχρι την εβδομάδα 12, οριζόμενη ως μείωση ιικού φορτίου κατά $2 \log$ ή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα του HCV-RNA, έδειξε να είναι προγνωστική για την παρατεταμένη ανταπόκριση. Η αρνητική προγνωστική αξία για την παρατεταμένη ανταπόκριση σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV που έλαβαν θεραπεία με PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ήταν 99 % (67/68, Μελέτη 1) (βλ. παράγραφο 5.1). Μια θετική προγνωστική αξία του 50 % (52/104, Μελέτη 1) παρατηρήθηκε για τους ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV που έλαβαν διπλή θεραπεία.

Ενήλικες - Διάρκεια θεραπείας - Επαναχορήγηση θεραπείας

Τριπλή θεραπεία: Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της μοσεπρεβίρης.

Διπλή θεραπεία: Προβλεψιμότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης - Όλοι οι ασθενείς, ανεξαρτήτως γονότυπου, που έχουν παρουσιάσει HCV-RNA ορού κάτω από τα όρια ανίχνευσης την εβδομάδα 12 θα πρέπει να λαμβάνουν 48 εβδομάδες διπλής θεραπείας. Ασθενείς στους οποίους επαναχορηγήθηκε θεραπεία, οι οποίοι δεν επιτυγχάνουν ιολογική ανταπόκριση (δηλ. HCV-RNA κάτω από τα όρια ανίχνευσης) την εβδομάδα 12, είναι απίθανο να παρουσιάσουν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας (βλ. επίσης παράγραφο 5.1). Διάρκεια επαναχορήγησης θεραπείας μεγαλύτερη από 48 εβδομάδες σε μη ανταποκριθέντες ασθενείς με γονότυπο 1 δεν έχει μελετηθεί με θεραπεία συνδυασμού πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2b και ριμπαβιρίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός (διπλή θεραπεία μόνο) - Χορηγούμενη δόση

Η δοσολογία για τα παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και τους έφηβους ασθενείς καθορίζεται από την επιφάνεια του σώματος για το PegIntron και από το σωματικό βάρος για τη ριμπαβιρίνη. Η συνιστώμενη δόση του PegIntron είναι 60 μg/m²/εβδομάδα υποδορίως σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις μαζί με τροφή (πρωί και βράδυ).

Παιδιατρικός πληθυσμός (διπλή θεραπεία μόνο) - Διάρκεια θεραπείας

- Γονότυπος 1:
Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής με διπλή θεραπεία είναι 1 έτος. Από κατά προσέγγιση υπολογισμούς από κλινικά στοιχεία για τη θεραπεία συνδυασμού με απλή ιντερφερόνη σε παιδιατρικούς ασθενείς (αρνητική προγνωστική αξία 96 % για ιντερφερόνη άλφα-2b/ριμπαβιρίνη), οι ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ιολογική ανταπόκριση σε 12 εβδομάδες είναι ιδιαίτερα απίθανο να παρουσιάσουν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση. Συνεπώς, συνιστάται τα παιδιά και οι έφηβοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό PegIntron/ριμπαβιρίνης να τερματίζουν τη θεραπεία εάν το HCV-RNA τους την εβδομάδα 12 πέσει < 2 log₁₀ συγκριτικά με πριν τη θεραπεία, ή εάν έχουν ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα θεραπείας 24.
- Γονότυπος 2 ή 3:
Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής με διπλή θεραπεία είναι 24 εβδομάδες.
- Γονότυπος 4:
Μόνο 5 παιδιά και έφηβοι με Γονότυπο 4 έλαβαν θεραπεία στην κλινική δοκιμή με PegIntron/ριμπαβιρίνη. Η συνιστώμενη διάρκεια διπλής θεραπείας είναι 1 χρόνος. Συνιστάται τα παιδιά και οι έφηβοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό PegIntron/ριμπαβιρίνης να τερματίζουν τη θεραπεία εάν το HCV-RNA τους την εβδομάδα 12 πέσει < 2 log₁₀ συγκριτικά με πριν τη θεραπεία, ή εάν έχουν ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα θεραπείας 24.

Μονοθεραπεία με PegIntron - Ενήλικες

Χορηγούμενη δόση

Ως μονοθεραπεία το θεραπευτικό σχήμα με PegIntron είναι 0,5 ή 1,0 μg/kg/εβδομάδα. Η μικρότερη διαθέσιμη περιεκτικότητα του PegIntron είναι 50 μg/0,5 ml, για το λόγο αυτό για τους ασθενείς που τους έχουν συνταγογραφηθεί 0,5 μg/kg/εβδομάδα, οι δόσεις πρέπει να προσαρμόζονται ανά όγκο όπως υποδεικνύεται στον Πίνακα 2. Για τη δόση του 1,0 μg/kg, θα πρέπει να γίνονται ανάλογες προσαρμογές όγκου ή μπορεί να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικές περιεκτικότητες όπως υποδεικνύεται στον Πίνακα 2. Η μονοθεραπεία με PegIntron δε μελετήθηκε σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV.

Πίνακας 2 Δοσολογία για μονοθεραπεία

Σωματικό βάρος (kg)	0,5 μg/kg		1,0 μg/kg	
	Περιεκτικότητα PegIntron (μg/0,5 ml)	Χορήγηση άπαξ εβδομαδιαίως (ml)	Περιεκτικότητα PegIntron (μg/0,5 ml)	Χορήγηση άπαξ εβδομαδιαίως (ml)
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-55	50	0,25	50	0,5
56-65	80	0,2	80	0,4
66-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Η ελάχιστη χορηγούμενη ποσότητα για την πένα είναι 0,2 ml.

* Πρέπει να χρησιμοποιείται φιαλίδιο.

** Για ασθενείς > 120 kg, η δόση του PegIntron θα πρέπει να υπολογίζεται με βάση το ατομικό σωματικό βάρος του ασθενή. Αυτό μπορεί να απαιτεί συνδυασμούς διάφορων περιεκτικότητας και όγκων των δόσεων PegIntron.

Διάρκεια θεραπείας

Σε ασθενείς που εμφανίζουν ιολογική ανταπόκριση την εβδομάδα 12, η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον τρεις ακόμα μήνες (δηλ. σύνολο 6 μηνών). Η απόφαση σχετικά με την

συνέχιση της θεραπείας μέχρι ενός έτους πρέπει να βασιστεί σε προγνωστικούς παράγοντες (όπως γονότυπος, ηλικία > 40 ετών, άρρεν φύλο, γεφυροποιός ίνωση).

Τροποποίηση δοσολογίας για όλους τους ασθενείς (μονοθεραπεία και θεραπεία συνδυασμού)

Εάν εμφανιστούν σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις ή διαταραχές των εργαστηριακών τιμών κατά τη διάρκεια μονοθεραπείας ή θεραπείας συνδυασμού με PegIntron, οι δοσολογίες του PegIntron και/ή της ριμπαβιρίνης πρέπει να τροποποιηθούν, εφόσον θεωρηθεί αναγκαίο, έως ότου υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Δεν συνιστάται μείωση της δόσης της μοσεπρεβίρης. Η μοσεπρεβίρη δεν πρέπει να χορηγείται απουσία του PegIntron και της ριμπαβιρίνης.

Καθώς η συμμόρφωση μπορεί να είναι σημαντική για την έκβαση της θεραπείας, η δόση του PegIntron και της ριμπαβιρίνης πρέπει να τηρείται όσο το δυνατόν πλησιέστερα στη συνιστώμενη καθιερωμένη δόση. Σε κλινικές δοκιμές αναπτύχθηκαν κατευθυντήριες οδηγίες για την τροποποίηση της δοσολογίας.

Οδηγίες μείωσης της δοσολογίας για θεραπεία συνδυασμού

Πίνακας 2α Οδηγίες τροποποίησης της δοσολογίας για θεραπεία συνδυασμού βάσει εργαστηριακών παραμέτρων

Εργαστηριακές τιμές	Μειώστε μόνο τη ημερήσια δόση της ριμπαβιρίνης (βλ. σημείωση 1) εάν:	Μειώστε μόνο τη δόση PegIntron (βλ. σημείωση 2) εάν:	Διακόψτε τη θεραπεία συνδυασμού εάν:
Αιμοσφαιρίνη	$\geq 8,5$ g/dl και < 10 g/dl	-	$< 8,5$ g/dl
Ενήλικες: Αιμοσφαιρίνη σε Ασθενείς με ιστορικό σταθεροποιημένης καρδιακής νόσου Παιδιά και έφηβοι: δεν εφαρμόζεται	Μείωση κατά ≥ 2 g/dl κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε περιόδου 4 εβδομάδων κατά τη διάρκεια της θεραπείας (μόνιμη μείωση της δόσης)		< 12 g/dl μετά από 4 εβδομάδες από τη μείωση της δόσης
Λευκοκύτταρα	-	$\geq 1,0 \times 10^9/l$ και $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$
Ουδετερόφιλα	-	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ και $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Αιμοπετάλια	-	$\geq 25 \times 10^9/l$ και $< 50 \times 10^9/l$ (ενήλικες) $\geq 50 \times 10^9/l$ και $< 70 \times 10^9/l$ (παιδιά και έφηβοι)	$< 25 \times 10^9/l$ (ενήλικες) $< 50 \times 10^9/l$ (παιδιά και έφηβοι)
Χολερυθρίνη - άμεση	-	-	$2,5 \times \text{ΑΦΟ}^*$
Χολερυθρίνη - έμμεση	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (για > 4 εβδομάδες)
Κρεατινίνη Ορού	-	-	$> 2,0$ mg/dl
Κάθαρση Κρεατινίνης	-	-	Τερματίστε τη ριμπαβιρίνη εάν η CrCL < 50 ml/λεπτό
Αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) ή Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)	-	-	2 x τιμή κατά την έναρξη θεραπείας και $> 10 \times \text{ΑΦΟ}^*$ 2 x τιμή κατά την έναρξη θεραπείας και $> 10 \times \text{ΑΦΟ}^*$

* Ανώτερο φυσιολογικό όριο

Σημείωση 1: Στους ενήλικες ασθενείς η 1^η μείωση της δόσης της ριμπαβιρίνης είναι κατά 200 mg/ημέρα (εκτός από τους ασθενείς που λαμβάνουν τα 1.400 mg, η μείωση της δόσης θα πρέπει να είναι κατά 400 mg/ημέρα). Εάν χρειάζεται, η 2^η μείωση της δόσης της ριμπαβιρίνης είναι κατά επιπλέον 200 mg/ημέρα. Οι ασθενείς των οποίων η δόση της ριμπαβιρίνης μειώνεται στα 600 mg ημερησίως λαμβάνουν ένα καψάκιο των 200 mg το πρωί και δύο καψάκια των 200 mg το βράδυ.

Στα παιδιά και τους έφηβους ασθενείς η 1^η μείωση της δόσης της ριμπαβιρίνης είναι στα 12 mg/kg/ημέρα, η 2^η μείωση της δόσης της ριμπαβιρίνης είναι στα 8 mg/kg/ημέρα.

Σημείωση 2: Στους ενήλικες ασθενείς η 1^η μείωση της δόσης του PegIntron είναι σε 1 μg/kg/εβδομάδα. Εάν χρειάζεται, η 2^η μείωση της δόσης του PegIntron είναι σε 0,5 μg/kg/εβδομάδα. Για ασθενείς υπό μονοθεραπεία με PegIntron: ανατρέξτε στην ενότητα των οδηγιών για μείωση της δόσης μονοθεραπείας για τη μείωση της δόσης. Στα παιδιά και τους έφηβους ασθενείς η 1^η μείωση της δόσης του PegIntron είναι στα 40 μg/m²/εβδομάδα, η 2^η μείωση της δόσης του PegIntron είναι στα 20 μg/m²/εβδομάδα.

Η μείωση της δοσολογίας του PegIntron σε ενήλικες μπορεί να επιτευχθεί μειώνοντας τον συνταγογραφημένο όγκο ή χρησιμοποιώντας μια δόση μικρότερης περιεκτικότητας όπως υποδεικνύεται στον Πίνακα 2β. Η μείωση της δόσης του PegIntron σε παιδιά και έφηβους επιτυγχάνεται τροποποιώντας τη συνιστώμενη δόση σε μια διαδικασία δύο βημάτων από την αρχική δόση έναρξης των 60 μg/m²/εβδομάδα, στα 40 μg/m²/εβδομάδα, μετά στα 20 μg/m²/εβδομάδα, εάν χρειάζεται.

Πίνακας 2β Μείωση της δόσης του PegIntron σε δύο βήματα στη θεραπεία συνδυασμού σε ενήλικες

Πρώτη μείωση της δόσης σε PegIntron 1 μg/kg				Δεύτερη μείωση της δόσης σε PegIntron 0,5 μg/kg			
Σωματικό βάρος (kg)	Περιεκτικότητα PegIntron (μg/0,5 ml)	Ποσότητα του PegIntron προς χορήγηση (μg)	Όγκος του PegIntron προς χορήγηση (ml)	Σωματικό βάρος (kg)	Περιεκτικότητα PegIntron (μg/0,5 ml)	Ποσότητα του PegIntron προς χορήγηση (μg)	Όγκος του PegIntron προς χορήγηση (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	80	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Οδηγίες μείωσης της δοσολογίας για μονοθεραπεία με PegIntron σε ενήλικες

Οδηγίες τροποποίησης της δοσολογίας για ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία με PegIntron υποδεικνύονται στον Πίνακα 3α.

Πίνακας 3α Οδηγίες τροποποίησης της δοσολογίας για PegIntron μονοθεραπεία σε ενήλικες με βάση εργαστηριακές παραμέτρους

Εργαστηριακές τιμές	Μειώστε τη δόση PegIntron στο μισό εάν:	Διακόψτε το PegIntron εάν:
Ουδετερόφιλα	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ και $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Αιμοπετάλια	$\geq 25 \times 10^9/l$ και $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Για τους ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε μονοθεραπεία με PegIntron 0,5 µg/kg, η μείωση της δοσολογίας μπορεί να επιτευχθεί μειώνοντας τον συνταγογραφημένο όγκο κατά το ήμισυ, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3β.

Πίνακας 3β Μειωμένη δόση του PegIntron (0,25 µg/kg) για το σχήμα μονοθεραπείας με 0,5 µg/kg σε ενήλικες

Σωματικό βάρος (kg)	Περιεκτικότητα PegIntron (µg/0,5 ml)	Ποσότητα του PegIntron προς χορήγηση (µg)	Όγκος του PegIntron προς χορήγηση (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

Η ελάχιστη χορηγούμενη ποσότητα για την πένα είναι 0,2 ml.

* Πρέπει να χρησιμοποιείται φιαλίδιο.

** Για ασθενείς > 120 kg, η δόση του PegIntron θα πρέπει να υπολογίζεται με βάση το ατομικό σωματικό βάρος του ασθενή. Αυτό μπορεί να απαιτεί συνδυασμούς διάφορων περιεκτικότητας και όγκων των δόσεων PegIntron.

Για τους ενήλικες ασθενείς που κάνουν μονοθεραπεία με PegIntron 1,0 µg/kg, η μείωση της δοσολογίας μπορεί να επιτευχθεί μειώνοντας τον συνταγογραφημένο όγκο κατά το ήμισυ ή χρησιμοποιώντας μια δόση μικρότερης περιεκτικότητας όπως υποδεικνύεται στον Πίνακα 3γ.

Πίνακας 3γ Μειωμένη δόση του PegIntron (0,5 µg/kg) για το σχήμα μονοθεραπείας με 1 µg/kg σε ενήλικες

Σωματικό βάρος (kg)	Περιεκτικότητα PegIntron (µg/0,5 ml)	Ποσότητα του PegIntron προς χορήγηση (µg)	Όγκος του PegIntron προς χορήγηση (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

Η ελάχιστη χορηγούμενη ποσότητα για την πένα είναι 0,2 ml.

* Πρέπει να χρησιμοποιείται φιαλίδιο.

** Για ασθενείς > 120 kg, η δόση του PegIntron θα πρέπει να υπολογίζεται με βάση το ατομικό σωματικό βάρος του ασθενή. Αυτό μπορεί να απαιτεί συνδυασμούς διάφορων περιεκτικότητας και όγκων των δόσεων PegIntron.

Ειδικό πλάνο

Νεφρική δυσλειτουργία

Μονοθεραπεία

Το PegIntron θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/λεπτό), η δόση έναρξης του PegIntron θα πρέπει να μειώνεται κατά 25 %.

Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 ml/λεπτό) θα πρέπει να μειώσουν τη δόση έναρξης του PegIntron κατά 50 %. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση του PegIntron σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/λεπτό (βλ. παράγραφο 5.2). Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, περιλαμβανομένων αυτών σε αιμοδιύλιση, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Εάν η νεφρική λειτουργία μειωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η θεραπεία με PegIntron θα πρέπει να τερματίζεται.

Θεραπεία συνδυασμού

Ασθενείς με καθαρή κρεατινίνης < 50 ml/λεπτό δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (βλ. την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης). Όταν χορηγείται σε θεραπεία συνδυασμού, οι ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά αναφορικά με την ανάπτυξη αναιμίας.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της θεραπείας με PegIntron δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, επομένως το PegIntron δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς του ασθενείς.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Δεν υπάρχουν εμφανείς επιδράσεις εξαρτώμενες από την ηλικία στη φαρμακοκινητική του PegIntron. Στοιχεία από ηλικιωμένους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με μία εφ' άπαξ δόση PegIntron συνιστούν ότι δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης του PegIntron με βάση την ηλικία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το PegIntron μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 ετών και άνω.

Τρόπος χορήγησης

Το PegIntron θα πρέπει να χορηγείται ως μια υποδόρια ένεση. Για πληροφορίες σχετικά με τον ιδιαίτερο χειρισμό, βλ. παράγραφο 6.6. Οι ασθενείς μπορούν να κάνουν μόνοι τους την ένεση, εάν ο γιατρός τους κρίνει ότι αυτό είναι ενδεδειγμένο και με ιατρική παρακολούθηση όπου είναι απαραίτητο.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποια από τις ιντερφερόνες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1,
- Ιστορικό σοβαρής προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ασταθούς ή μη ελεγχόμενης καρδιακής νόσου που, τελευταίους έξι μήνες (βλ. παράγραφο 4.4),
- Σοβαρές ιατρικές καταστάσεις που προκαλούν εξασθένηση,
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα ή ιστορικό αυτοάνοσης νόσου,
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή μη αντιροπούμενη κίρρωση του ήπατος,
- Προϋπάρχουσα θυρεοειδική νόσος εκτός εάν μπορεί να ελεγχθεί με συμβατική θεραπεία,
- Επιληψία και/ή διαταραγμένη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ),
- HCV/HIV ασθενείς με κίρρωση και βαθμολογία ≥ 6 κατά Child-Pugh,
- Συνδυασμός του PegIntron με τεμπιβουδίνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

- Υπέρβληση, ή ιστορικό σοβαρής ψυχιατρικής κατάστασης, ειδικότερα σοβαρή κατάθλιψη, ιδεασμός αυτοκτονίας ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Θεραπεία συνδυασμού

βλ. επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης και της μοσεπρεβίρης εάν πρόκειται να χορηγηθεί PegIntron σε θεραπεία συνδυασμού σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ)

Σοβαρές επιδράσεις στο ΚΝΣ, ιδιαίτερα κατάθλιψη, ιδεασμός αυτοκτονίας και απόπειρα αυτοκτονίας έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PegIntron, ακόμα και μετά τον τερματισμό της θεραπείας κυρίως κατά τη διάρκεια της 6μηνης περιόδου παρακολούθησης. Με τις ιντερφερόνες άλφα παρατηρήθηκαν άλλες επιδράσεις στο ΚΝΣ που συμπεριλάμβαναν

επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων όπως ιδεασμός ανθρωποκτονίας), διπολικές διαταραχές, μανία, σύγχυση και μεταβολές της ψυχικής σας κατάστασης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ψυχιατρικών διαταραχών. Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, η δυνητική σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από το συνταγογραφούντα γιατρό και θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη για επαρκή θεραπευτική αντιμετώπιση. Εάν τα ψυχιατρικά συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινώνονται, ή εάν ταυτοποιηθεί ιδεασμός αυτοκτονίας ή ανθρωποκτονίας, συνιστάται να τερματισθεί η θεραπεία με PegIntron, και παρακολούθηση του ασθενούς, με ψυχιατρική παρέμβαση όπως κρίνεται κατάλληλα.

Ασθενείς με ύπαρξη, ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων

Εάν η θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b έχει κριθεί απαραίτητη σε ενήλικες ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων, αυτή θα πρέπει να ξεκινήσει μόνον αφού διασφαλιστεί κατάλληλη εξατομικευμένη διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση της ψυχιατρικής κατάστασης.

- Η χρήση του PegIntron σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Μεταξύ των παιδιών και των εφήβων που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ιδεασμός αυτοκτονίας ή απόπειρες αυτοκτονίας αναφέρθηκαν πιο συχνά συγκριτικά με τους ενήλικες ασθενείς (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της 6μηνης περιόδου παρακολούθησης μετά τη θεραπεία. Όπως και στους ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι εμφάνισαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια και υπνηλία).

Ασθενείς που κάνουν χρήση/κατάχρηση ουσιών

Ασθενείς με λοίμωξη HCV, οι οποίοι εμφανίζουν μια συνυπάρχουσα διαταραχή χρήσης ουσιών (οινόπνευμα, κάνναβη κ.λπ.), εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ψυχιατρικών διαταραχών ή παρόξυνσης ήδη υπαρχουσών ψυχιατρικών διαταραχών όταν λαμβάνουν θεραπεία με άλφα ιντερφερόνη. Εάν η θεραπεία με άλφα ιντερφερόνη κριθεί απαραίτητη σε αυτούς τους ασθενείς, η παρουσία ψυχιατρικών συν-νοσηροτήτων και η πιθανότητα χρήσης άλλων ουσιών πρέπει να εκτιμηθούν προσεκτικά και να αντιμετωπιστούν επαρκώς πριν την έναρξη της θεραπείας. Εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διεπιστημονικής προσέγγισης για την αξιολόγηση, θεραπεία και παρακολούθηση του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένης της αναζήτησης συμβουλής από έναν επαγγελματία του κλάμα ψυχικής υγείας ή έναν ειδικό στον εθισμό. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ακόμα και μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνιστάται άγκαιρη παρέμβαση σε περίπτωση επανεμφάνισης ή ανάπτυξης ψυχιατρικών διαταραχών και χρήσης ουσιών.

Ανάπτυξη και εξέλιξη (παιδιά και έφηβοι)

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας διάρκειας έως 48 εβδομάδες σε ασθενείς ηλικίας 3 έως και 17 ετών, η απώλεια σωματικού βάρους και η αναστολή της ανάπτυξης ήταν συχνές. Τα μακροπρόθεσμα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης ριμπαβιρίνης είναι ενδεικτικά της σημαντικής καθυστέρησης στην ανάπτυξη. Τριάντα δύο τοις εκατό (30/94) των ατόμων επέδειξε μείωση > 15 ποσοστημοριακές μονάδες στο εκατοστιαίο «ύψος για την ηλικία», 5 έτη μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου σε παιδιά κατά περίπτωση

Το αναμενόμενο όφελος της θεραπείας θα πρέπει να ζυγισθεί προσεκτικά έναντι των ευρημάτων ασφάλειας που παρατηρήθηκαν για τα παιδιά και τους εφήβους στις κλινικές δοκιμές (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

- Είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι η θεραπεία συνδυασμού προκάλεσε μία αναστολή της ανάπτυξης, που οδήγησε σε μειωμένο ύψος σε μερικούς ασθενείς.
- Ο κίνδυνος αυτός θα πρέπει να ζυγισθεί έναντι των χαρακτηριστικών της νόσου του παιδιού, όπως στοιχεία εξέλιξης της νόσου (κυρίως ίνωση), συν-νοσηρότητες που μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την εξέλιξη της νόσου (όπως συν-λοίμωξη με HIV), καθώς και προγνωστικοί παράγοντες ανταπόκρισης, (γονότυπος HCV και ιικό φορτίο).

Όποτε είναι δυνατό το παιδί θα πρέπει να λαμβάνει θεραπεία μετά την αιφνίδια ανάπτυξη κατά την εφηβεία, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος αναστολής της ανάπτυξης. Παρ' όλο που τα δεδομένα είναι περιορισμένα, δεν υπήρξαν αποδείξεις μακροχρόνιων επιδράσεων στη σεξουαλική ωρίμανση κατά την 5-ετή παρατηρητική μελέτη παρακολούθησης.

Πιο σημαντική διαταραχή της συνείδησης και κόμα, περιλαμβανομένων περιστατικών εγκεφαλοπάθειας, έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς, συνήθως ηλικιωμένους, που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με υψηλότερες δόσεις για ογκολογικές ενδείξεις. Ενώ αυτού του τύπου οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικώς αναστρέψιμες σε μερικούς ασθενείς, για την πλήρη υποχώρησή τους απαιτήθηκαν μέχρι τρεις εβδομάδες. Πολύ σπάνια, έχουν εμφανισθεί σπασμοί με υψηλές δόσεις ιντερφερόνης άλφα.

Όλοι οι ασθενείς στις επιλεγμένες μελέτες για χρόνια ηπατίτιδα C είχαν μια ηπατική βιοψία πριν ενταχθούν σε αυτές, αλλά σε ορισμένα περιστατικά (π.χ. ασθενείς με γονότυπο 2 και 3), μπορεί η θεραπεία να ξεκινήσει χωρίς ιστολογική τεκμηρίωση. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν οι τρέχουσες οδηγίες θεραπείας για το αν χρειάζεται ηπατική βιοψία πριν την έναρξη της θεραπείας.

Οξεία υπερευαισθησία

Οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος, αναφυλαξία) σπανίως έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b. Σε περίπτωση που αναπτυχθεί τέτοια αντίδραση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PegIntron, διακόψτε τη θεραπεία και αρχίστε την κατάλληλη ιατρική θεραπεία αμέσως. Παροδικά εξανθήματα δεν επιβάλλουν τη διακοπή της θεραπείας.

Καρδιαγγειακό σύστημα

Όπως με την ιντερφερόνη άλφα-2b, ενήλικες ασθενείς με ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, εμφράγματος του μυοκαρδίου και/ή προηγουμένως ή παρούσες διαταραχές τύπου αρρυθμίας, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με PegIntron, χρειάζονται επισταμένη παρακολούθηση. Στους ασθενείς οι οποίοι έχουν προϋπάρχουσες καρδιακές ανωμαλίες συνιστάται να γίνονται ηλεκτροκαρδιογραφήματα τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι καρδιακές αρρυθμίες (κυρίως οι υπερκοιλιακές) συνήθως ανταποκρίνονται στη συμβατική αγωγή, αλλά μπορεί να απαιτήσουν διακοπή της θεραπείας με PegIntron. Δεν υπάρχουν στοιχεία σε παιδιά ή εφήβους με ιστορικό καρδιακής νόσου.

Ηπατική Ανεπάρκεια

Το PegIntron αυξάνει τον κίνδυνο άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης και θανάτου σε ασθενείς με κίρρωση. Όπως με όλες τις ιντερφερόνες, διακόψτε τη θεραπεία με PegIntron σε ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν επιμήκυνση των δεικτών της πήξης, η οποία μπορεί να είναι ενδεικτική άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης. Τα ηπατικά ένζυμα και η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε κίρρωτικούς ασθενείς.

Πυρεξία

Αν και η πυρεξία μπορεί να συσχετισθεί με το γριπώδες σύνδρομο που αναφέρεται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη, άλλες αιτίες επίμονης πυρεξίας πρέπει να αποκλεισθούν.

Ενυδάτωση

Πρέπει να διατηρείται επαρκής ενυδάτωση των ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με PegIntron, εφόσον σε ορισμένους ασθενείς παρατηρήθηκε υπόταση συνδεδεμένη με μείωση υγρών κατά τη θεραπεία με άλφα ιντερφερόνες. Μπορεί να κριθεί αναγκαία η υποκατάσταση υγρών.

Αναπνευστικές διαταραχές

Σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν ιντερφερόνη άλφα, σπανίως παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά κατέληξαν σε θάνατο. Σε κάθε ασθενή ο οποίος εμφανίζει πυρεξία, βήχα, δύσπνοια ή άλλα αναπνευστικά συμπτώματα πρέπει να γίνεται ακτινογραφία θώρακος. Εάν η ακτινογραφία θώρακος δείξει πνευμονικές διηθήσεις ή εάν υπάρχουν ενδείξεις διαταραχής της πνευμονικής λειτουργίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά και, αν χρειάζεται, να διακοπεί η ιντερφερόνη άλφα. Η άμεση διακοπή της χορήγησης ιντερφερόνης άλφα και

η θεραπεία με κορτικοστεροειδή φαίνεται να συνδέεται με υποχώρηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από το αναπνευστικό σύστημα.

Αυτοάνοση νόσος

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων και αυτοάνοσων διαταραχών κατά τη θεραπεία με ιντερφερόνες άλφα. Ασθενείς με προδιάθεση σε αυτοάνοσες διαταραχές παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο. Ασθενείς με ενδείξεις ή συμπτώματα συμβατά με αυτοάνοσες διαταραχές θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά, καθώς και να εκτιμηθεί εκ νέου η σχέση οφέλους-κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας με ιντερφερόνες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Αλλαγές θυρεοειδούς και παράγραφο 4.8).

Περιπτώσεις συνδρόμου Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη. Αυτό το σύνδρομο είναι μια κοκκιοματώδης φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει του οφθαλμούς, το ακουστικό σύστημα, τα μηνίγγια και το δέρμα. Εάν υπάρχουν υποψίες για σύνδρομο VKH, η αντιική θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί και να εξετάζεται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.8).

Οφθαλμικές μεταβολές

Οφθαλμολογικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων αιμορραγιών αμφιβληστροειδούς, εξιδρωμάτων του αμφιβληστροειδούς, ορώδους αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς και απόφραξης της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας έχουν αναφερθεί σε σπάνιες περιπτώσεις μετά από θεραπεία με ιντερφερόνες άλφα (βλ. παράγραφο 4.8). Όλοι οι ασθενείς πρέπει να κάνουν οφθαλμολογική εξέταση κατά την έναρξη της θεραπείας. Όποιος ασθενής παραπονεθεί για οφθαλμικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης απώλειας στην οπτική οξύτητα ή στο οπτικό πεδίο, πρέπει να κάνει μια άμεση και γενική εξέταση των οφθαλμών. Συνιστάται μια περιοδική κλινική εξέταση της όρασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PegIntron, ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαταραχές που μπορεί να σχετίζονται με αμφιβληστροειδοπάθεια, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή η υπέρταση. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή του PegIntron σε ασθενείς που εμφανίζουν νέα ή επιδεινούμενες οφθαλμολογικές διαταραχές.

Θυρεοειδικές διαταραχές

Σπάνια, ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα για χρόνια ηπατίτιδα C έχουν αναπτύξει θυρεοειδικές ανωμαλίες, είτε υποθυρεοειδισμό είτε υπερθυρεοειδισμό. Περίπου το 21 % των παιδιών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με PegIntron/ριμπαβιρίνη ανέπτυξε αύξηση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Έντονο άλλο 2 % περίπου είχε παροδική μείωση κάτω από το ελάχιστο φυσιολογικό όριο. Πριν από την έναρξη της αγωγής με PegIntron, θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της TSH και κάθε ανωμαλία του θυρεοειδούς που ανιχνεύεται εκείνη τη χρονική στιγμή πρέπει να αντιμετωπίζεται με συμβατική αγωγή. Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ο ασθενής αναπτύξει συμπτώματα συμβατά με πιθανή θυρεοειδική δυσλειτουργία, προσδιορίστε τα επίπεδα της TSH. Επί παρουσίας θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, η θεραπεία με PegIntron μπορεί να συνεχιστεί εφόσον τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρούνται εντός των φυσιολογικών ορίων με φάρμακο. Τα παιδιά και οι εφήβοι θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 3 μήνες για ένδειξη δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς (π.χ. TSH).

Διαταραχές του μεταβολισμού

Έχει παρατηρηθεί, μερικές φορές σοβαρή, υπερτριγλυκεριδαιμία και επιδείνωση της υπερτριγλυκεριδαιμίας. Επομένως συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων των λιπιδίων.

Συν-λοίμωξη HCV/HIV

Μιτοχονδριακή τοξικότητα και γαλακτική οξέωση

Ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV που λαμβάνουν Αντι-ρετροϊκή Θεραπεία Υψηλής Δραστηριότητας (HAART) μπορούν να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για γαλακτική οξέωση. Συνιστάται προσοχή όταν προστίθεται PegIntron και ριμπαβιρίνη στη θεραπεία HAART (βλ. ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης).

Άρση της ηπατικής αντιρρόπησης σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV με προχωρημένη κίρρωση

Ασθενείς με συν-λοίμωξη και προχωρημένη κίρρωση που λαμβάνουν HAART μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένο κίνδυνο άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης και θανάτου. Η προσθήκη μονοθεραπείας με ιντερφερόνες άλφα ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο

σε αυτή την υποομάδα ασθενών. Άλλοι παράγοντες κατά την έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με συν-λοίμωξη που μπορούν να συσχετισθούν με έναν υψηλότερο κίνδυνο άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης περιλαμβάνουν θεραπεία με διδανοσίνη και αυξημένη συγκέντρωση χολερυθρίνης ορού.

Ασθενείς με συν-λοίμωξη που λαμβάνουν θεραπεία και κατά του ρετροϊού (ARV) και κατά της ηπατίτιδας θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, αξιολογώντας τη βαθμολογία τους κατά Child-Pugh κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ασθενείς που οδηγούνται σε άρση της ηπατικής αντιρρόπησης θα πρέπει να τερματίζουν αμέσως τη θεραπεία τους κατά της ηπατίτιδας και να επαναξιολογούν την ARV θεραπεία.

Αιματολογικές διαταραχές σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV

Ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV που λαμβάνουν θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b/ριμπαβιρίνη και HAART μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν αιματολογικές ανωμαλίες (όπως ουδετεροπενία, θρομβοπενία και αναιμία) συγκριτικά με τους ασθενείς μόνο με HCV λοίμωξη. Παρόλο που, η πλειοψηφία αυτών μπορούσε να διαχειρισθεί με μείωση της δόσης, θα πρέπει να πραγματοποιείται στενή παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2 και παρακάτω «Εργαστηριακές εξετάσεις» και παράγραφο 4.8).

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία συνδυασμού με PegIntron και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας και συνεπώς η ταυτόχρονη χρήση αυτού του συνδυασμού με ζιδοβουδίνη δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με χαμηλούς αριθμούς CD4

Σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV, είναι διαθέσιμα περιορισμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια (N = 25) σε άτομα με αριθμούς CD4 μικρότερους από 200 κύτταρα/μλ. Απαιτείται επομένως προσοχή στη θεραπεία των ασθενών με χαμηλούς αριθμούς CD4.

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στις αντίστοιχες ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων κατά του ρετροϊού που πρόκειται να ληφθούν ταυτόχρονα με τη θεραπεία για HCV για ενημέρωση και διαχείριση των τοξικοτήτων συγκεκριμένων για κάθε προϊόν και για το ενδεχόμενο αλληλεπικαλυπτόμενων τοξικοτήτων με PegIntron και ριμπαβιρίνη.

Συν-λοίμωξη HCV/HBV

Περιπτώσεις επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β (μερικές με σοβαρές επιπτώσεις) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με συν-λοίμωξη με τους ιούς της ηπατίτιδας Β και C που λάμβαναν θεραπεία με ιντερφερόνη. Η συχνότητα μιας τέτοιας επανενεργοποίησης φαίνεται να είναι χαμηλή. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για ηπατίτιδα Β πριν την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη για την ηπατίτιδα C. Οι ασθενείς με συν-λοίμωξη με ηπατίτιδα Β και C θα πρέπει έπειτα να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία συνδυασμού PegIntron και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ενδοστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό PegIntron και ριμπαβιρίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να βουρτσίζουν τα δόντια τους επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχουν τακτικές οδοντιατρικές εξετάσεις. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν συμβεί αυτή η αντίδραση, θα πρέπει να τους συμβουλευσετε να ξεπλύνουν μετά επιμελώς το στόμα τους.

Δέκτες μοσχευμάτων οργάνων

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του PegIntron μόνου ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ηπατίτιδας C σε δέκτες μοσχεύματος ήπατος ή άλλων οργάνων δεν έχει μελετηθεί. Προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν ότι η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα μπορεί να

σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος. Έχει επίσης αναφερθεί απόρριψη ηπατικού μοσχεύματος.

Άλλα

Λόγω αναφορών παρόξυνσης προϋπάρχουσας ψωριασικής νόσου και σαρκοείδωσης από την ιντερφερόνη άλφα η χρήση του PegIntron σε ασθενείς με ψωρίαση ή σαρκοείδωση συνιστάται μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο.

Εργαστηριακές εξετάσεις

Κλασικές αιματολογικές εξετάσεις, βιοχημικές αναλύσεις αίματος και εξέταση της λειτουργίας του θυρεοειδούς πρέπει να διεξάγονται σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας. Αποδεκτές τιμές κατά την έναρξη θεραπείας οι οποίες μπορούν να θεωρηθούν σαν οδηγός πριν από την έναρξη της θεραπείας με PegIntron είναι:

- Αιμοπετάλια $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Αριθμός ουδετερόφιλων $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- TSH επίπεδα πρέπει να είναι εντός φυσιολογικών ορίων

Εργαστηριακές αξιολογήσεις πρέπει να διεξάγονται στις εβδομάδες 2 και 4 της θεραπείας, και κατόπιν περιοδικά όπως ενδείκνυται κλινικά. Το HCV-RNA θα πρέπει να μετράται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Μακροχρόνια μονοθεραπεία συντήρησης

Σε μια κλινική μελέτη έχει δειχθεί ότι η πεγκιντερφερόνη άλφα-2a σε χαμηλή δόση (0,5 μg/kg/εβδομάδα) δεν είναι αποτελεσματική σε μακροχρόνια μονοθεραπεία συντήρησης (για μέση διάρκεια 2,5 ετών) για την πρόληψη της εξέλιξης της νόσου σε μη ανταποκριθέντες με αντιρροπούμενη κίρρωση. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση στο χρόνο μέχρι την ανάπτυξη του πρώτου κλινικού συμβάματος (άρση της ηπατικής αντιρόπησης, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, θάνατος και/ή μεταμόσχευση ήπατος) συγκριτικά με την απουσία θεραπευτικής αγωγής. Συνεπώς, το PegIntron δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως μακροχρόνια μονοθεραπεία συντήρησης.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του PegIntron

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, με δυσασπορρόφηση γλυκόζης γαλακτόζης ή με ανεπάρκεια σακχαράσης-ισομαλτάσης δεν θα πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 0,7 ml, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Τελμιπιβουδίνη

Μια κλινική δοκιμή που διερευνούσε τον συνδυασμό τελμιπιβουδίνης, 600 mg ημερησίως, με πεγκυλωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a, 180 μικρογραμμάρια μία φορά την εβδομάδα με υποδόρια χορήγηση, υποδεικνύει ότι αυτός ο συνδυασμός σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης περιφερικής νευροπάθειας. Ο μηχανισμός πίσω από αυτά τα συμβάματα δεν είναι γνωστός (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5 της ΠΧΠ της τελμιπιβουδίνης). Επιπλέον, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τελμιπιβουδίνης σε συνδυασμό με ιντερφερόνες για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B δεν έχουν τεκμηριωθεί. Συνεπώς, ο συνδυασμός του PegIntron με τελμιπιβουδίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Μεθαδόνη

Σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C οι οποίοι ήταν σε σταθερή θεραπεία συντήρησης με μεθαδόνη και που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν πεγκιντερφερόνη άλφα-2b, η προσθήκη 1,5 μικρογραμμάρια/kg/εβδομάδα PegIntron υποδορίως για 4 εβδομάδες αύξησε την AUC της R-μεθαδόνης κατά περίπου 15 % (95 % CI για μια εκτίμηση του λόγου AUC 103 – 128 %). Η κλινική

σημασία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη, ωστόσο οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα αυξημένης επίδρασης καταστολής, καθώς και αναπνευστικής καταστολής. Ειδικά σε ασθενείς σε υψηλή δόση μεθαδόνης, θα πρέπει να εκτιμάται ο κίνδυνος για παράταση του QTc.

Επίδραση της Πεγκιντερφερόνης άλφα-2b σε Ταυτόχρονα Χορηγούμενα Φάρμακα

Η δυνητική αλληλεπίδραση της πεγκιντερφερόνης άλφα-2b (PegIntron) σε υποστρώματα μεταβολικών ενζύμων αξιολογήθηκε σε 3 μελέτες κλινικής φαρμακολογίας πολλαπλών δόσεων. Σε αυτές τις μελέτες, οι επιδράσεις των σχημάτων πολλαπλών δόσεων πεγκιντερφερόνης άλφα-2b (PegIntron) διερευνήθηκαν σε άτομα με Ηπατίτιδα C (1,5 μg/εβδομάδα) ή υγιή άτομα (1 μg/εβδομάδα ή 3 μg/εβδομάδα) (Πίνακας 4). Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της πεγκιντερφερόνης άλφα-2b (PegIntron) και της τολμπουταμίδης, της μιδαζολάμης ή της δαψόνης. Επομένως, δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας όταν η πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (PegIntron) χορηγείται με φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP2C9, το CYP3A4 και τη Ν-ακετυλτρανσφεράση. Η ταυτόχρονη χορήγηση πεγκιντερφερόνης άλφα-2b (PegIntron) με καφεΐνη ή δεσιπραμίνη προκάλεσε μέτρια αύξηση της έκθεσης σε καφεΐνη και δεσιπραμίνη. Όταν στους ασθενείς χορηγείται PegIntron με φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP1A2 ή το CYP2D6, το μέγεθος της μείωσης στη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P 450 δεν είναι πιθανό να έχει κλινικό αντίκτυπο, εκτός από την περίπτωση φαρμάκων που έχουν στενό θεραπευτικό εύρος (Πίνακας 5).

Πίνακας 4 Επίδραση της Πεγκιντερφερόνης άλφα-2b σε Ταυτόχρονα Χορηγούμενα Φάρμακα

Ταυτόχρονα Χορηγούμενο Φάρμακο	Δόση πεγκιντερφερόνης άλφα-2b	Πληθυσμός Μελέτης	Γεωμετρικός Μέσος Λόγος (Λόγος με/χωρίς πεγκιντερφερόνη άλφα-2b)	
			AUC (90% CI)	C _{max} (90% CI)
Καφεΐνη (υπόστρωμα CYP1A2)	1,5 μg/kg/εβδομάδα (4 εβδομάδες)	Άτομα με Χρόνια Ηπατίτιδα C (N=22)	1,39 (1,27, 1,51)	1,02 (0,95, 1,09)
	1 μg/kg/εβδομάδα (4 εβδομάδες)	Υγιή Άτομα (N=24)	1,18 (1,07, 1,31)	1,12 (1,05, 1,19)
	3 μg/kg/εβδομάδα (2 εβδομάδες)	Υγιή Άτομα (N=13)	1,36 (1,25, 1,49)	1,16 (1,10, 1,24)
Τολμπουταμίδη (υπόστρωμα CYP2C9)	1,5 μg/kg/εβδομάδα (4 εβδομάδες)	Άτομα με Χρόνια Ηπατίτιδα C (N=22)	1,1# (0,94, 1,28)	ΔΕ
	1 μg/kg/εβδομάδα (4 εβδομάδες)	Υγιή Άτομα (N=24)	0,90# (0,81, 1,00)	ΔΕ
	3 μg/kg/εβδομάδα (2 εβδομάδες)	Υγιή Άτομα (N=13)	0,95 (0,89, 1,01)	0,99 (0,92, 1,07)
Υδροβρωϊκή δεξτροπροπυραμίνη (υπόστρωμα CYP2D6 και CYP3A)	1,5 μg/kg/εβδομάδα (4 εβδομάδες)	Άτομα με Χρόνια Ηπατίτιδα C (N=22)	0,96## (0,73, 1,26)	ΔΕ
	1 μg/kg/εβδομάδα (4 εβδομάδες)	Υγιή Άτομα (N=24)	2,03# (1,55, 2,67)	ΔΕ
Δεσιπραμίνη (υπόστρωμα CYP2D6)	3 μg/kg/εβδομάδα (2 εβδομάδες)	Υγιή Άτομα (N=13)	1,30 (1,18, 1,43)	1,08 (1,00, 1,16)
Μιδαζολάμη (υπόστρωμα CYP3A4)	1,5 μg/kg/εβδομάδα (4 εβδομάδες)	Άτομα με Χρόνια Ηπατίτιδα C (N=24)	1,07 (0,91, 1,25)	1,12 (0,94, 1,33)
	1 μg/kg/εβδομάδα (4 εβδομάδες)	Υγιή Άτομα (N=24)	1,07 (0,99, 1,16)	1,33 (1,15, 1,53)

Ταυτόχρονα Χορηγούμενο Φάρμακο	Δόση πεγκιντερφερόνης άλφα-2b	Πληθυσμός Μελέτης	Γεωμετρικός Μέσος Λόγος (Λόγος με/χωρίς πεγκιντερφερόνη άλφα-2b)	
			AUC (90% CI)	C _{max} (90% CI)
	3 μg/kg/εβδομάδα (2 εβδομάδες)	Υγιή Άτομα (N=13)	1,18 (1,06, 1,32)	1,24 (1,07, 1,43)
Δαψόνη (υπόστρωμα N-ακετυλτρανσφεράσης)	1,5 μg/kg/εβδομάδα (4 εβδομάδες)	Άτομα με Χρόνια Ηπατίτιδα C (N=24)	1,05 (1,02, 1,08)	1,03 (1,00, 1,06)

Υπολογισμένοι από δεδομένα από ούρα, συλλεχθέντα εντός ενός χρονικού διαστήματος 48 ωρών

Υπολογισμένοι από δεδομένα από ούρα, συλλεχθέντα εντός ενός χρονικού διαστήματος 24 ωρών

Πίνακας 5 Προφυλάξεις για την ταυτόχρονη χορήγηση (το PegIntron θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν χορηγείται ταυτόχρονα με τα ακόλουθα φάρμακα)

Φάρμακα	Σημεία, Συμπτώματα και Θεραπεία	Μηχανισμός και Παράγοντες Κινδύνου
Θεοφυλλίνη	Η ταυτόχρονη χορήγηση θεοφυλλίνης με το προϊόν (PegIntron) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις θεοφυλλίνης στο αίμα. Συνιστάται προσεκτική ταυτόχρονη χορήγηση της θεοφυλλίνης με το προϊόν (PegIntron). Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πληροφορίες του φύλλου οδηγιών χρήσης της θεοφυλλίνης εντός της συσκευασίας, όταν αυτή χορηγείται ταυτόχρονα με το προϊόν (PegIntron).	Ο μεταβολισμός της θεοφυλλίνης καταστέλλεται από την ανασταλτική δράση του προϊόντος (PegIntron) στο CYP1A2.
Θειοριδαζίνη	Η ταυτόχρονη χορήγηση θειοριδαζίνης με το προϊόν (PegIntron) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις θειοριδαζίνης στο αίμα. Συνιστάται προσεκτική ταυτόχρονη χορήγηση της θειοριδαζίνης με το προϊόν (PegIntron). Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πληροφορίες του φύλλου οδηγιών χρήσης της θειοριδαζίνης εντός της συσκευασίας, όταν αυτή χορηγείται ταυτόχρονα με το προϊόν (PegIntron).	Ο μεταβολισμός της θειοριδαζίνης καταστέλλεται από την ανασταλτική δράση του προϊόντος (PegIntron) στο CYP2D6.
Θεοφυλλίνη, Ιτιπυρίνη, Βαρφαρίνη	Έχει αναφερθεί αύξηση των συγκεντρώσεων αυτών των φαρμάκων στο αίμα, όταν χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με άλλα σκευάσματα ιντερφερόνης και συνεπώς θα πρέπει να δίνεται προσοχή.	Ο μεταβολισμός άλλων φαρμάκων στο ήπαρ μπορεί να κατασταλεί.

Φάρμακα	Σημεία, Συμπτώματα και Θεραπεία	Μηχανισμός και Παράγοντες Κινδύνου
Ζιδοβουδίνη	Όταν χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα σκευάσματα ιντερφερόνης, μπορεί να ενισχυθεί η κατασταλτική επίδραση στη λειτουργία του μυελού των οστών και να υπάρξει επιδείνωση της μείωσης κυττάρων αίματος, όπως μείωση των λευκοκυττάρων.	Ο μηχανισμός δράσης είναι άγνωστος, αλλά θεωρείται ότι και τα δύο φάρμακα έχουν δράσεις καταστολής του μυελού των οστών.
Ανοσοκατασταλτική Θεραπεία	Όταν χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα σκευάσματα ιντερφερόνης, η επίδραση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας μπορεί να εξασθενηθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση (νεφρού, μυελού των οστών κ.λπ.).	Θεωρείται ότι μπορεί να επαχθούν αντιδράσεις απόρριψης μοσχεύματος.

Δεν σημειώθηκαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του PegIntron και της ριμπαβιρίνης σε μια φαρμακοκινητική μελέτη πολλαπλών δόσεων.

Συν-λοίμωξη HCV/HIV

Νουκλεοσιδικά ανάλογα

Η χρήση νουκλεοσιδικών αναλόγων, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με άλλα νουκλεοσιδία, έχει οδηγήσει σε γαλακτική οξέωση. Φαρμακολογικά *in vitro* η ριμπαβιρίνη αυξάνει τα επίπεδα των φωσφορυλιωμένων μεταβολιτών των νουκλεοσιδίων πουρίνης. Η δράση αυτή μπορεί να επαυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης που επάγεται από τα νουκλεοσιδικά ανάλογα πουρίνης (π.χ. διδανοσίνη ή αμπακαβίρη). Συγχορήγηση ριμπαβιρίνης και διδανοσίνης δεν συνιστάται. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μιτοχονδριακής τοξικότητας, ιδιαίτερας γαλακτικής οξέωσης και παγκρεατίτιδας, από τις οποίες μερικές ήταν θανατηφόρες (βλ. την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης).

Η έξαρση της αναιμίας που οφείλεται στη ριμπαβιρίνη έχει αναφερθεί όταν η ζιδοβουδίνη είναι μέρος του σχήματος που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του HIV παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός μένει να αποσαφηνισθεί. Η ταυτόχρονη χρήση ριμπαβιρίνης με ζιδοβουδίνη δε συνιστάται λόγω ενός αυξημένου κινδύνου αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αντικατάστασης της ζιδοβουδίνης σε ένα σχήμα αντιρετροϊκής θεραπείας (ART) συνδυασμού εάν αυτό έχει ήδη εφαρμοσθεί. Αυτό θα ήταν ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό αναιμίας προκληθείσας από ζιδοβουδίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Το PegIntron συνιστάται για χρήση στις γόνιμες γυναίκες μόνο όταν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη

Πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη φροντίδα για την αποφυγή εγκυμοσύνης σε θήλεις ασθενείς ή σε συντρόφους αρρένων ασθενών που λαμβάνουν PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Θήλεις σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Άρρενες ασθενείς ή οι θήλεις σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης).

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από την χρήση της ιντερφερόνης άλφα-2b σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η ιντερφερόνη άλφα-2b έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί εκτρώσεις στα πρωτεύοντα θηλαστικά. Το PegIntron είναι πιθανόν να προκαλέσει αυτό το αποτέλεσμα.

Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το PegIntron προορίζεται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το ενδεχόμενο όφελος δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

Θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη

Η ριμπαβιρίνη προκαλεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες όταν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συνεπώς η θεραπεία με ριμπαβιρίνη αντενδείκνυται σε γυναίκες που είναι έγκυες.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αποβάλλονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα νεογνά, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις δυνητικές επιδράσεις της θεραπείας με PegIntron στη γονιμότητα των ανδρών ή των γυναικών.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ασθενείς που παρουσιάζουν κόπωση, υπνηλία ή σύγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PegIntron συνιστάται να αποφεύγουν να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενήλικες

Τριπλή θεραπεία

Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της μοσεπρεβίρης.

Διπλή θεραπεία και μονοθεραπεία

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ενήλικες, που εμφανίστηκαν σε πάνω από τα μισά από τα άτομα της μελέτης, ήταν κόπωση, κεφαλαλγία και αντίδραση της θέσης ή της όψης. Επιπλέον ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε πάνω από το 25 % των ατόμων περιελάμβαναν ναυτία, ρίγη, αϋπνία, αναιμία, πυρεξία, μυαλγία, εξασθένιση, άλγος, αλωπεκία, ανορεξία, απώλεια βάρους, κατάθλιψη, εξάνθημα και ευερεθιστότητα. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν κυρίως ήπιες προς μέτριες σε σοβαρότητα και ήταν διαχειρίσιμες χωρίς την ανάγκη για μεταβολή των δόσεων ή τερματισμό της θεραπείας. Κόπωση, αλωπεκία, κνησμός, ναυτία, ανορεξία, σωματικό βάρος μειωμένο, ευερεθιστότητα και αϋπνία εμφανίζονται σε ένα σημαντικό χαμηλότερο ποσοστό σε ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία με PegIntron συγκριτικά με αυτούς που λαμβάνουν θεραπεία συνδυασμού (βλ. **Πίνακα 6**).

Περίληψη των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Οι παρακάτω σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ενήλικες αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b, συμπεριλαμβανομένης της μονοθεραπείας με PegIntron ή PegIntron/ριμπαβιρίνη. Αυτές οι αντιδράσεις παρουσιάζονται στον **πίνακα 6** κατά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα (πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 6 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ενήλικες που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b, συμπεριλαμβανομένων της μονοθεραπείας με PegIntron ή της θεραπείας με PegIntron + ριμπαβιρίνη

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές:	Ιογενής λοίμωξη*, φαρυγγίτιδα*
Συχνές:	Βακτηριακή λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης σηψαιμίας), μυκητιασική λοίμωξη, γρίπη, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, βρογχίτιδα, έρπης απλός, παραρρινοκολπίτιδα, μέση ωτίτιδα, ρινίτιδα
Όχι συχνές:	Λοίμωξη της θέσης ένεσης, λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος
Μη γνωστές:	Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HBV
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Αναιμία, ουδετεροπενία
Συχνές:	Αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια
Πολύ σπάνιες:	Απλαστική αναιμία
Μη γνωστές:	Αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Όχι συχνές:	Υπερευαισθησία σε φάρμακο
Σπάνιες:	Σαρκοείδωση
Μη γνωστές:	Αντιδράσεις οξείας υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου αγγειοοιδήματος, αναφυλαξία και αναφυλακτικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης αναφυλακτικής καταπληξίας, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, συστηματικός ερυθματώδης λύκος
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Συχνές:	Υποθυρεοειδισμός, υπέρθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρεψής	
Πολύ συχνές:	Ανορεξία
Συχνές:	Υπασβεσταιμία, υπερουριχαιμία, αφυδάτωση, αυξημένη όρεξη
Όχι συχνές:	Σακχαρώδης διαβήτης, υπερτριγλυκεριδαμία
Σπάνιες:	Διαβητική κετοξέωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Πολύ συχνές:	Κατάθλιψη, άγχος*, συναισθηματική αστάθεια*, επηρεασμένη συγκέντρωση, αϋπνία
Συχνές:	Επιθετικότητα, διέγερση, οργή, μεταβαλλόμενη διάθεση, μη φυσιολογική συμπεριφορά, νευρικότητα, διαταραχή ύπνου, μειωμένη γενετήσια ορμή, απάθεια, μη φυσιολογικά όνειρα, κλάμα
Όχι συχνές:	Αυτοκτονία, απόπειρα αυτοκτονίας, ιδεασμός αυτοκτονίας, ψύχωση, ψευδαίσθηση, προσβολή πανικού
Σπάνιες:	Διπολικές διαταραχές
Μη γνωστές:	Ιδεασμός ανθρωποκτονίας, μανία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη
Συχνές:	Αμνησία, επηρεασμένη μνήμη, συγκοπή, ημικρανία, αταξία, σύγχυση, νευραλγία, παραισθησία, υπαισθησία, υπεραίσθησία, υπέρτονια, υπνηλία, διαταραχή στην προσοχή, τρόμος, δυσγευσία
Όχι συχνές:	Νευροπάθεια, περιφερική νευροπάθεια
Σπάνιες:	Σπασμός

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άσκηση κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Πολύ σπάνιες:	Αγγειακή εγκεφαλική αιμορραγία, αγγειακή εγκεφαλική ισχαιμία, εγκεφαλοπάθεια
Μη γνωστές:	Παράλυση προσωπικού νεύρου, μονονευροπάθειες
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές:	Οπτική διαταραχή, θαμπή όραση, φωτοφοβία, επιπεφυκίτιδα, οφθαλμική ενόχληση, δακρυϊκή διαταραχή, πόνος του οφθαλμού, ξηροφθαλμία
Όχι συχνές:	Εξιδρώματα του αμφιβληστροειδούς
Σπάνιες:	Απώλεια της οπτικής οξύτητας ή των οπτικών πεδίων, αμφιβληστροειδική αιμορραγία, αμφιβληστροειδοπάθεια, απόφραξη αμφιβληστροειδικής αρτηρίας, απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας, οπτική νευρίτιδα, οίδημα της οπτικής θηλής, οίδημα της ωχράς κηλίδας
Μη γνωστές:	Ορώδης αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές:	Έκπτωση/απώλεια της ακουστικής οξύτητας, εμβοές, ίλιγγος
Όχι συχνές:	Ωταλγία
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές:	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία
Όχι συχνές:	Έμφραγμα του μυοκαρδίου
Σπάνιες:	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια, αρρυθμία, περικαρδίτιδα
Πολύ σπάνιες:	Καρδιακή ισχαιμία
Μη γνωστές:	Περικαρδιακή συλλογή
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές:	Υπόταση, υπέρταση, έξαψη
Σπάνιες:	Αγγειίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του φάρυγγα και του μεσοφάρυγγου	
Πολύ συχνές:	Δύσπνοια*, βήχας*
Συχνές:	Δυσφωνία, επίσταξη, διαταραχή αναπνευστικού συστήματος, συμφόρηση αναπνευστικής οδού, συμφόρηση κόλπων του προσώπου, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, αυξημένη έκκριση του ανώτερου αεραγωγού, βαρυγγολαρυγγικό άλγος
Πολύ σπάνιες:	Διάμεση πνευμονοπάθεια
Μη γνωστές:	Πνευμονική ίνωση, πνευμονική αρτηριακή υπέρταση [#]
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές:	Έμετος*, ναυτία, κοιλιακό άλγος, διάρροια, ξηροστομία*
Συχνές:	Δυσπεψία, νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, στοματίτιδα, εξέλκωση του στόματος, γλωσσοδυνία, ουλορραγία, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, αιμορροΐδες, χειλίτιδα, διάταση της κοιλίας, ουλίτιδα, γλωσσίτιδα, διαταραχή οδόντος
Όχι συχνές:	Παγκρεατίτιδα, άλγος του στόματος
Σπάνιες:	Ισχαιμική κολίτιδα
Πολύ σπάνιες:	Ελκώδης κολίτιδα
Μη γνωστές:	Μελάγχρωση γλώσσας
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές:	Υπερχολερυθριναιμία, ηπατομεγαλία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές:	Αλωπεκία, κνησμός*, ξηροδερμία*, εξάνθημα*
Συχνές:	Ψωρίαση, αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, δερματίτιδα, ερυθματοειδές εξάνθημα, έκζεμα, νυκτερινοί ιδρώτες, υπεριδρωσία, ακμή, δοθίνας, ερύθημα, κνίδωση, ανώμαλη υφή τριχώματος, διαταραχή όνυχα
Σπάνιες:	Δερματική σαρκοείδωση

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η χρήση είναι κυκλοφορίας δεν είναι πιάσων σε ισχύ

Πολύ σπάνιες:	Σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές:	Μυαλγία, αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος
Συχνές:	Αρθρίτιδα, οσφυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, πόνος στα άκρα
Όχι συχνές:	Οστικός πόνος, μυϊκή αδυναμία
Σπάνιες:	Ραβδομύλυση, μυοσίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές:	Συχνουρία, πολυουρία, μη φυσιολογική σύρηση
Σπάνιες:	Νεφρική βλάβη, νεφρική ανεπάρκεια
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Συχνές:	Αμηνόρροια, μαστοδυνία, μηνορραγία, διαταραχές εμμήνου ρύσης, διαταραχή ωοθήκης, κολλική διαταραχή, σεξουαλική δυσλειτουργία, προστατίτιδα, στυτική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές:	Αντίδραση της θέσης ένεσης*, φλεγμονή της θέσης ένεσης, κόπωση, εξασθένιση, ευερεθιστότητα, ρίγη, πυρεξία, γριππώδης σύνδρομη, άλγος
Συχνές:	Θωρακικό άλγος, θωρακική δυσφορία, άλγος της θέσης ένεσης, αίσθημα κακουχίας, οίδημα προσώπου, οίδημα περιφερικό, μη φυσιολογικό αίσθημα, δίψα
Σπάνιες:	Νέκρωση της θέσης ένεσης
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές:	Σωματικό βάρος μειωμένο

*Αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με PegIntron.

#Κατηγοριοποίηση επισήμανσης για τα προϊόντα ιντερφερόνης: βλ. ακόλουθος Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε ενήλικες

Οι περισσότερες περιπτώσεις ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας ήταν ήπιες (βαθμού 1 ή 2 κατά Π.Ο.Υ.). Υπήρξαν μερικές περιπτώσεις σοβαρότερης ουδετεροπενίας σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν τις συνιστώμενες δόσεις PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (βαθμού 3 κατά Π.Ο.Υ.: 39 από 186 [21 %] και βαθμού 4 κατά Π.Ο.Υ.: 13 από 186 [7 %]).

Σε μια κλινική δοκιμή, περίπου 1,2 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με PegIntron ή ιντερφερόνη άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ανέφεραν απειλητικά για τη ζωή ψυχιατρικά επεισόδια κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αυτά τα επεισόδια περιελάμβαναν ιδεασμό αυτοκτονίας και απόπειρα αυτοκτονίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα αρρυθμία, φαίνεται να συσχετίζονται κυρίως με την ύπαρξη ή ύπαρξουσας καρδιαγγειακής νόσου, και με προηγούμενη θεραπεία με καρδιοτοξικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4). Καρδιομυοπάθεια, που μπορεί να είναι αναστρέψιμη επί διακοπής της ιντερφερόνης άλφα, έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που δεν εμφάνισαν στο παρελθόν σημεία καρδιακής νόσου.

Περιστατικά πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) έχουν αναφερθεί με προϊόντα ιντερφερόνης άλφα, κυρίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ΠΑΥ (όπως πυλαία υπέρταση, λοίμωξη HIV, κίρρωση). Τα συμβάντα παρατηρήθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία, συνήθως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα.

Οφθαλμολογικές διαταραχές, οι οποίες έχουν αναφερθεί σπάνια με άλφα ιντερφερόνες συμπεριλαμβάνουν αμφιβληστροειδοπάθειες (συμπεριλαμβανομένου κηλιδώδους οιδήματος), αιμορραγία του αμφιβληστροειδή, απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας, εξιδρώματα του αμφιβληστροειδούς, απώλεια της οπτικής οξύτητας ή του οπτικού πεδίου, οπτική νευρίτιδα, και οίδημα της οπτικής θηλής (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχει αναφερθεί ευρύ φάσμα αυτοάνοσων και ανοσολογικών διαταραχών μετά από χορήγηση ιντερφερόνης άλφα, που συμπεριλαμβάνει διαταραχές του θυρεοειδή, συστηματικό ερυθματώδη λύκο, ρευματοειδή αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινούμενη), ιδιοπαθή και θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, αγγειίτιδα, νευροπάθειες που συμπεριλαμβάνουν μονονευροπάθειες και σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Για τους ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV που έλαβαν PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (οι οποίες δεν αναφέρθηκαν σε ασθενείς με μόνο μία λοίμωξη) οι οποίες αναφέρθηκαν στις μεγαλύτερες μελέτες με συχνότητα > 5% ήταν: καντιντίαση του στόματος (14%), λιποδυστροφία επίκτητη (13%), CD4 λεμφοκύτταρα μειωμένα (8%), όρεξη μειωμένη (8%), γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη (9%), οσφυαλγία (5%), αμυλάση αίματος αυξημένη (6%), γαλακτικό οξύ αίματος αυξημένο (5%), κυτταρολυτική ηπατίτιδα (6%), λιπάση αυξημένη (6%) και πόνος σε άκρο (6%).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Μιτοχονδριακή τοξικότητα

Μιτοχονδριακή τοξικότητα και γαλακτική οξέωση έχουν αναφερθεί σε HIV-θετικούς ασθενείς που έλαβαν NRTI σχήμα και συσχετιζόμενη ριμπαβιρίνη για συν-λοίμωξη με HCV (βλ. παράγραφο 4.4).

Εργαστηριακές τιμές για ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV

Παρόλο που αιματολογικές τοξικότητες ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας και αναιμίας εμφανίσθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV, η πλειοψηφία μπορούσε να διαχειρισθεί με μεταβολές της δόσης και σπανίως απαιτήθηκε πρόωρος τερματισμός της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Αιματολογικές ανωμαλίες αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν ιντερφερόνη άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Στη Μελέτη 1 (βλ. παράγραφο 5.1), παρατηρήθηκε μείωση στα επίπεδα του απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων κάτω από 500 κύτταρα/mm³ στο 4% (8/194) των ασθενών και μείωση στα αιμοπετάλια κάτω από 50.000/mm³ παρατηρήθηκε στο 4% (8/194) των ασθενών που έλαβαν PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Αναιμία (αιμοσφαιρίνη < 9,4g/dl) αναφέρθηκε στο 12% (23/194) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Μείωση των CD4 λεμφοκυττάρων

Η θεραπεία με PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη συσχετίστηκε με μειώσεις στον απόλυτο αριθμό των CD4+ κυττάρων μέσα στις πρώτες 4 εβδομάδες χωρίς μείωση στην εκατοστιαία αναλογία των CD4+ κυττάρων. Η μείωση στον αριθμό των CD4+ κυττάρων ήταν αναστρέψιμη μετά από μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας. Η χρήση του PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη είχε μη αισθητή αρνητική επίπτωση στον έλεγχο ιαμίας του HIV κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή της περιόδου παρακολούθησης. Περιορισμένα στοιχεία για την ασφάλεια (N= 25) είναι διαθέσιμα σε ασθενείς με συν-λοίμωξη με αριθμό CD4+ κυττάρων < 200/μl (βλ. παράγραφο 4.4).

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στις αντίστοιχες ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων κατά του ρετροϊού που πρόκειται να ληφθούν ταυτόχρονα με τη θεραπεία για HCV για ενημέρωση και διαχείριση των τοξικοτήτων συγκεκριμένων για κάθε προϊόν και για το ενδεχόμενο αλληλεπικαλυπτόμενων τοξικοτήτων με PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε μια κλινική δοκιμή με 107 παιδιά και έφηβους ασθενείς (ηλικίας 3 έως 17 ετών) που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με PegIntron και ριμπαβιρίνη, απαιτήθηκαν τροποποιήσεις της δόσης στο 25 % των ασθενών, πιο συχνά λόγω αναιμίας, ουδετεροπενίας και απώλειας βάρους. Γενικά, το προφίλ των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στα παιδιά και τους εφήβους ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες, αν και υπάρχει ειδική παιδιατρική ανησυχία όσον αφορά την αναστολή της ανάπτυξης. Κατά τη διάρκεια θεραπείας συνδυασμού μέχρι 48 εβδομάδες με PegIntron και ριμπαβιρίνη, παρατηρήθηκε αναστολή της ανάπτυξης, που οδήγησε σε μειωμένο ύψος σε μερικούς ασθενείς (βλ.

παράγραφο 4.4). Η απώλεια βάρους και η αναστολή της ανάπτυξης ήταν πολύ συχνές κατά τη διάρκεια της θεραπείας (στο τέλος της θεραπείας, η μέση μείωση από την έναρξη της θεραπείας στο εκατοστημόριο βάρους και ύψος ήταν 15 ποσοστημοριακές μονάδες και 8 ποσοστημοριακές μονάδες, αντιστοίχως) και η ταχύτητα της ανάπτυξης ανεστάλη (< 3^ο εκατοστημόριο στο 70 % των ασθενών).

Στο τέλος των 24 εβδομάδων παρακολούθησης μετά τη θεραπεία, η μέση μείωση από την έναρξη θεραπείας στο εκατοστημόριο βάρους και ύψος ήταν ακόμα 3 ποσοστημοριακές μονάδες και 7 ποσοστημοριακές μονάδες, αντιστοίχως και το 20 % των παιδιών εξακολούθησε να έχει αναστολή της ανάπτυξης (ταχύτητα ανάπτυξης < 3^ο εκατοστημόριο). Ενενήντα τέσσερα από τα 107 άτομα εντάχθηκαν στην 5-ετή δοκιμή μακροχρόνιας παρακολούθησης. Οι επιδράσεις στην ανάπτυξη ήταν μικρότερες σε εκείνα τα άτομα που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες από ότι σε εκείνα που έλαβαν θεραπεία επί 48 εβδομάδες. Από την προθεραπεία έως το τέλος της μακροχρόνιας παρακολούθησης μεταξύ ατόμων που έλαβαν θεραπεία επί 24 ή 48 εβδομάδες, τα εκατοστημόρια «ύψη για την ηλικία» μειώθηκαν κατά 1,3 και 9,0 ποσοστημοριακές μονάδες, αντίστοιχα. Είκοσι τέσσερα τοις εκατό των παιδιών (11/46) που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες και 40 % των ατόμων (19/48) που έλαβαν θεραπεία επί 48 εβδομάδες είχαν > 15 ποσοστημοριακές μονάδες μείωση στο «ύψος για την ηλικία» από την προθεραπεία έως το τέλος της 5-ετούς μακροχρόνιας παρακολούθησης συγκριτικά με τις ποσοστημοριακές μονάδες κατά την έναρξη της θεραπείας. Έντεκα τοις εκατό των ατόμων (5/46) που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες και 13 % των ατόμων (6/48) που έλαβαν θεραπεία επί 48 εβδομάδες παρατηρήθηκε ότι είχαν μείωση > 30 ποσοστημοριακές μονάδες στο «ύψος για την ηλικία» από τις τιμές κατά την έναρξη της θεραπείας έως το τέλος της 5-ετούς μακροχρόνιας παρακολούθησης. Σχετικά με το βάρος, από την προθεραπεία έως το τέλος της 5-ετούς μακροχρόνιας παρακολούθησης, τα εκατοστημόρια «βάρη για την ηλικία» μειώθηκαν κατά 1,3 και 5,5 ποσοστημοριακές μονάδες μεταξύ των ατόμων που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες ή 48 εβδομάδες, αντίστοιχα. Σχετικά με τον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), από την προθεραπεία έως το τέλος της 5-ετούς μακροχρόνιας παρακολούθησης, οι εκατοστημόριοι «ΔΜΣ για την ηλικία» μειώθηκαν κατά 1,8 και 7,5 ποσοστημοριακές μονάδες μεταξύ των ατόμων που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες ή 48 εβδομάδες, αντίστοιχα. Η μείωση στο μέσο εκατοστημόριο ύψος το έτος 1 της μακροχρόνιας περιόδου παρακολούθησης ήταν περισσότερο εμφανής σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας. Η πτώση των Z βαθμολογιών του ύψους, του βάρους και του ΔΜΣ που παρατηρήθηκε κατά τη φάση θεραπείας, σε σύγκριση με έναν ομαλοποιημένο πληθυσμό, δεν αποκαταστάθηκε πλήρως στο τέλος της περιόδου μακροχρόνιας παρακολούθησης για τα παιδιά που έλαβαν θεραπεία 48 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη φάση θεραπείας αυτής της μελέτης, οι επικρατέστερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε όλα τα άτομα ήταν πυρεξία (80 %), κεφαλαλγία (62 %), ουδετεροπενία (33 %), κόπωση (30 %), ανορεξία (29 %) και ερύθημα της θέσης ένεσης (29 %). Μόνο 1 άτομο σταμάτησε τη θεραπεία ως αποτέλεσμα μιας ανεπιθύμητης αντίδρασης (τρομοβοπενία). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν στη μελέτη ήταν ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα. Σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν στο 7 % (8/107) όλων των ατόμων και περιελάμβαναν άλγος της θέσης ένεσης (1 %), άλγος στα άκρα (1 %), κεφαλαλγία (1 %), ουδετεροπενία (1 %) και πυρεξία (4 %). Σημαντικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που προέκυψαν από τη θεραπεία που εμφανίστηκαν σε αυτόν τον πληθυσμό των ασθενών ήταν νευρικότητα (8 %), επιθετικότητα (3 %), οργή (2 %), κατάθλιψη/καταθλιπτική διάθεση (4 %) και υποθυρεοειδισμός (3 %) και 5 άτομα έλαβαν θεραπεία λεβοθυροξίνης για υποθυρεοειδισμό/αυξημένη TSH.

Κατάληψη των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Οι παρακάτω σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν στη μελέτη σε παιδιά και έφηβους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Αυτές οι αντιδράσεις παρατίθενται στον **Πίνακα 7** κατά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα (πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000) ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 7 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν πολύ συχνά, συχνά και όχι συχνά στην κλινική δοκιμή σε παιδιά και εφήβους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Συχνές:	Μυκητίαση, γρίπη, έρπης στόματος, μέση ωτίτιδα, φαρυγγίτιδα από στρεπτόκοκκο, ρινοφαρυγγίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα
Όχι συχνές:	Πνευμονία, ασκαριδίαση, οξυουρίαση, έρπης ζωστήρας, κυτταρίτιδα, ουρολοίμωξη, γαστρεντερίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία
Συχνές:	Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Συχνές:	Υποθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές:	Ανορεξία, μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές:	Ίδεασμός αυτοκτονίας ^s , απόπειρα αυτοκτονίας ^s , κατάθλιψη, επιθετικότητα, επηρεασμός της υπευθυνότητας, αϋπνία, διέγερση, άγχος, μεταβληθείσα διάθεση, ανησυχία, νευρικότητα, αυθιμία
Όχι συχνές:	Μη φυσιολογική συμπεριφορά, καταθλιπτική διάθεση, συναισθηματική διαταραχή, φόβος, επιάλλη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη
Συχνές:	Δυσγευσία, συγκοπή, διαταραχή της κεντρικής προσοχής, υπνηλία, φτωχή ποιότητα ύπνου
Όχι συχνές:	Νευραλγία, λήθαργος, παρασθησία, υπαισθησία, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, τρόμος
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές:	Πόνος του οφθαλμού
Όχι συχνές:	Αιμορραγία του επιπεφυκότα, κνησμός του οφθαλμού, κερατοειδίτιδα, όραση θάμνη, φωτοφοβία
Διαταραχές του ωτός και του λαρυγγίνθου	
Συχνές:	Τιγγος
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές:	Άισθημα παλμών, ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές:	Έξαψη
Όχι συχνές:	Υπόταση, ωχρότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές:	Βήχας, επίσταξη, φαρυγγολαρυγγικό άλγος
Όχι συχνές:	Συριγμός, ρινική δυσφορία, ρινόρροια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές:	Κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, έμετος, ναυτία
Συχνές:	Διάρροια, αφθώδης στοματίτιδα, παρουσία σχισμών και ξηρής απολέπισης των χειλέων και των γωνιών του στόματος, εξέλκωση του στόματος, δυσφορία του στομάχου, άλγος του στόματος
Όχι συχνές:	Δυσπεψία, ουλίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Όχι συχνές:	Ηπατομεγαλία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές:	Αλωπεκία, ξηροδερμία

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου άμεσα κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Συχνές:	Κνησμός, εξάνθημα, εξάνθημα ερυθματώδες, έκζεμα, ακμή, ερύθημα
Όχι συχνές:	Αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, δερματική αποφολιδώση, διαταραχή μελάγχρωσης, δερματίτιδα ατοπική, δυσχρωματισμός δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές:	Μυαλγία, αρθραλγία
Συχνές:	Μυοσκελετικός πόνος, πόνος στα άκρα, οσφυαλγία
Όχι συχνές:	Μυϊκή σύσπαση, μυϊκές δεσμιδώσεις
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές:	Πρωτεϊνουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές:	Θήλυ: Δυσμηνόρροια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές:	Ερύθημα της θέσης ένεσης, κόπωση, πυρεξία, ρίγη, γριπώδης συνδρομή, εξασθένιση, άλγος, αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα
Συχνές:	Αντίδραση της θέσης ένεσης, κνησμός της θέσης ένεσης, εξάνθημα στη θέση ένεσης, ξηρότητα στη θέση ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης, αίσθηση ψυχρού
Όχι συχνές:	Θωρακικό άλγος, θωρακική δυσφορία, άλγος προσώπου
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές:	Μείωση του ρυθμού ανάπτυξης (ύψος και σωματικό βάρος μειωμένο για την ηλικία)
Συχνές:	Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος αυξημένη, θυρεοσφαιρίνη αυξημένη
Όχι συχνές:	Αντι-θυρεοειδικό αντίσωμα θετικό
Κακώσεις και δηλητηριάσεις	
Όχι συχνές:	Μώλωπας

⁸επίδραση της κατηγορίας των προϊόντων που περιέχουν ιντερφερόνη άλφα – που αναφέρθηκε με την καθιερωμένη θεραπεία ιντερφερόνης σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς, που αναφέρθηκε με το PegIntron σε ενήλικες ασθενείς.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε παιδιά και εφήβους

Οι περισσότερες αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές στην κλινική δοκιμή με PegIntron/ριμπαβιρίνη ήταν ήπιες ή μέτριες. Μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη, τα λευκοκύτταρα, τα αιμοπετάλια, τα ουδετερόφιλα και αύξηση της χολερυθρίνη μπορεί να απαιτούν μείωση της δόσης ή μόνιμο τερματισμό της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2). Ενώ παρατηρήθηκαν αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με PegIntron που χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη στην κλινική δοκιμή, οι τιμές επέστρεψαν στα αρχικά επίπεδα μέσα σε λίγες εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί δόσεις μέχρι 10,5 φορές της προβλεπόμενης δόσης. Η μέγιστη αναφερθείσα ημερήσια δόση είναι 1.200 μg για μία ημέρα. Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας που αφορούσαν το PegIntron συμβαδίζουν με το γνωστό προφίλ ασφάλειας για το PegIntron, ωστόσο, η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να αυξηθεί. Οι καθιερωμένες μέθοδοι για την αύξηση της απομάκρυνσης του φαρμακευτικού προϊόντος, π.χ., διύλιση, δεν φάνηκαν να είναι χρήσιμες. Δεν είναι διαθέσιμο συγκεκριμένο αντίδοτο

για το PegIntron, συνεπώς, συνιστάται συμπτωματική θεραπεία και προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας. Εάν υπάρχει, συνιστάται στους συνταγογραφούντες να συμβουλευθούν το Κέντρο Δηλητηριάσεων (ΚΔ).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγερτικά, Ιντερφερόνες, κωδικός ATC: L03AB10.

Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b είναι συζευγμένη ομοιοπολικά με μονομεθόξυ πολυαιθυλενογλυκόλη κατά ένα μέσο όρο βαθμού υποκατάστασης ενός 1 mole πολυμερούς/mole πρωτεΐνης. Η μέση μοριακή μάζα του μορίου είναι περίπου 31.300 daltons, εκ της οποίας το πρωτεϊνικό τμήμα αποτελεί περίπου 19.300.

Μηχανισμός δράσης

In vitro και *in vivo* μελέτες δείχνουν ότι η βιολογική δραστηριότητα του PegIntron προέρχεται από το τμήμα του μορίου της ιντερφερόνης άλφα-2b.

Οι ιντερφερόνες ασκούν τις κυτταρικές δραστηριότητες με δέσμευση στους ειδικούς πρωτεϊνικούς υποδοχείς των μεμβρανών στην επιφάνεια του κυττάρου. Μελέτες με άλλες ιντερφερόνες έχουν δείξει ειδικότητα κατά είδος. Αλλά, μερικά είδη πιθήκων, π.χ. Rhesus πίθηκοι, είναι ευαίσθητα στην φαρμακοδυναμική διέγερση σε περίπτωση έκθεσης σε ανθρώπινες ιντερφερόνες τύπου I.

Μετά την δέσμευση στην κυτταρική μεμβράνη, η ιντερφερόνη ξεκινά μια πολύπλοκη σειρά ενδοκυτταρικών συμβάντων που περιλαμβάνουν την επαγωγή συγκεκριμένων ενζύμων. Θεωρείται ότι αυτή η διαδικασία, τουλάχιστον μερικώς, είναι υπεύθυνη για ποικίλες κυτταρικές ανταποκρίσεις στην ιντερφερόνη, περιλαμβανομένης της αναστολής της αναδιπλασίωσης του ιού σε κύτταρα που έχουν μολυνθεί από τον ιό, καταστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και τέτοιες ανοσοτροποποιητικές δράσεις όπως ενίσχυση της φαγοκυτταρικής δράσης των μακροφάγων και ενίσχυση της ειδικής κυτταροτοξικότητας των λεμφοκυττάρων για κύτταρα στόχους. Κάποιες από αυτές ή όλες οι δράσεις μπορεί να συμβάλουν στα θεραπευτικά αποτελέσματα της ιντερφερόνης.

Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b επίσης καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό των ιών *in vitro* και *in vivo*. Αν και ο ακριβής μηχανισμός αντιικής δράσης της ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b δεν είναι γνωστός, φαίνεται να μεταβάλλει τον μεταβολισμό των κυττάρων του ξενιστή. Αυτή η δράση καταστέλλει την αντιγραφή των ιών ή, εάν η αντιγραφή γίνεται, οι απόγονοι ιοί αδυνατούν να αποχωρήσουν από το κύτταρο.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η φαρμακοδυναμική του PegIntron αξιολογήθηκε σε μια κλινική δοκιμή με αυξανόμενες εφ' άπαξ δόσεις σε υγιή άτομα παρακολουθώντας τις αλλαγές στην θερμοκρασία του στόματος, τις αλλαγές των συνθέσεων των εκτελεστικών πρωτεϊνών όπως νεοπτερίνη ορού και 2'5'-ολιγοαδενυλική συνθλιώση (2'5'-OAS), καθώς και τον αριθμό των λευκοκυττάρων και των ουδετερόφιλων. Άτομα που έκαναν θεραπεία με PegIntron έδειξαν ήπιες δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις στις θερμοκρασίες του στόματος. Μετά από εφ' άπαξ δόσεις του PegIntron μεταξύ 0,25 και 2,0 μικρογραμμάρια/kg/εβδομάδα, η συγκέντρωση της νεοπτερίνης του ορού αυξήθηκε με έναν δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Οι μειώσεις σε αριθμό λευκοκυττάρων και ουδετερόφιλων στο τέλος της 4ης εβδομάδας σχετίζονταν με τη δόση PegIntron.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια – Ενήλικες

Τριπλή θεραπεία με PegIntron, ριμπαβιρίνη και μοσεπρεβίρη
Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της μοσεπρεβίρης.

Μονοθεραπεία με PegIntron και διπλή θεραπεία με PegIntron και ριμπαβιρίνη
Ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Έχουν πραγματοποιηθεί δύο βασικές δοκιμές, η μία (C/I97-010) με μονοθεραπεία με PegIntron και η άλλη (C/I98-580) με PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Κατάλληλοι για αυτές τις δοκιμές ήταν οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, επιβεβαιωμένη με θετική δοκιμασία αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης PCR για HCV-RNA (> 30 IU/ml), βιοψία ήπατος συμβατή με ιστολογική διάγνωση χρόνιας ηπατίτιδας χωρίς άλλη αιτία χρόνιας ηπατίτιδας και μη φυσιολογική ALT ορού.

Στην κλινική δοκιμή της μονοθεραπείας με PegIntron, συνολικά 916 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, έλαβαν θεραπεία PegIntron (0,5, 1,0 ή 1,5 μικρογραμμάρια/kg/εβδομάδα) για ένα έτος και παρακολούθηθηκαν για μια περίοδο έξι μηνών. Επιπλέον, 303 ασθενείς έλαβαν ιντερφερόνη άλφα-2b (3 εκατομμύρια Διεθνείς Μονάδες [MIU] τρεις φορές την εβδομάδα) προς σύγκριση. Η μελέτη αυτή έδειξε την υπεροχή του PegIntron έναντι της ιντερφερόνης άλφα-2b (**Πίνακας 8**).

Στην κλινική δοκιμή του σχήματος συνδυασμού με PegIntron, σε 1.530 ασθενείς, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, αντιμετωπίστηκαν για ένα έτος με ένα από τα ακόλουθα σχήματα θεραπείας συνδυασμού:

- PegIntron (1,5 μικρογραμμάρια/kg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα), (n = 511).
- PegIntron (1,5 μικρογραμμάρια/kg/εβδομάδα επί ένα μήνα και κατόπιν 0,5 μικρογραμμάρια/kg/εβδομάδα επί 11 μήνες) + ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg/ημέρα), (n = 514).
- Ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU τρεις φορές την εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg/ημέρα), (n = 505).

Σε αυτή τη δοκιμή, ο συνδυασμός PegIntron (1,5 μικρογραμμάρια/kg/εβδομάδα) και ριμπαβιρίνη ήταν σημαντικά αποτελεσματικότερος από το συνδυασμό ιντερφερόνης άλφα-2b και ριμπαβιρίνης (**Πίνακας 8**), ιδιαίτερα σε ασθενείς με λοίμωξη με το Γονότυπο 1 (**Πίνακας 9**). Η παρατεταμένη ανταπόκριση εκτιμήθηκε με βάση τα ποσοστά ανταπόκρισης έξι μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Ο HCV γονότυπος και τα βασικά επίπεδα ιικού φορτίου είναι προγνωστικοί παράγοντες οι οποίοι είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τα ποσοστά ανταπόκρισης. Εντούτοις, τα ποσοστά ανταπόκρισης σε αυτήν την κλινική δοκιμή αποδείχθηκαν ανάλογα και της δόσης της ριμπαβιρίνης που χορηγήθηκε σε συνδυασμό με PegIntron ή ιντερφερόνη άλφα-2b. Στους ασθενείς εκείνους οι οποίοι έλαβαν > 10,6 mg/kg ριμπαβιρίνης (δόση 800 mg για το μέσο ασθενή βάρους 75 kg), ανεξαρτήτως του γονότυπου ή του ιικού φορτίου, τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ≤ 10,6 mg/kg ριμπαβιρίνης (**Πίνακας 9**), ενώ τα ποσοστά ανταπόκρισης σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν > 13,2 mg ριμπαβιρίνης ήταν ακόμα υψηλότερα.

Πίνακας 8 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (% σε ασθενείς αρνητικούς στον ιό της ηπατίτιδας C)

Θεραπευτικό σχήμα Αριθμός ασθενών	Μονοθεραπεία με PegIntron				PegIntron + ριμπαβιρίνη		
	P 1,5 304	P 1,0 297	P 0,5 315	I 303	P 1,5/R 511	P 0,5/R 514	I/R 505
Ανταπόκριση κατά το τέλος της θεραπείας	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Παρατεταμένη ανταπόκριση	23 %*	25 %	18 %	12 %	54 %**	47 %	47 %

P 1,5 PegIntron 1,5 μικρογραμμάρια/kg
P 1,0 PegIntron 1,0 μικρογραμμάρια/kg
P 0,5 PegIntron 0,5 μικρογραμμάρια/kg
I Ιντερφερόνη άλφα-2b 3 MIU
P 1,5/R PegIntron (1,5 μικρογραμμάρια/kg) + ριμπαβιρίνη (800 mg)
P 0,5/R PegIntron (1,5 έως 0,5 μικρογραμμάρια/kg) + ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg)
I/R Ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU) + ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg)
* p < 0,001 P 1,5 έναντι I
** p = 0,0143 P 1,5/R έναντι I/R

Πίνακας 9 Ποσοστά παρατεταμένης ανταπόκρισης με PegIntron + ριμπαβιρίνη (ανά δόση ριμπαβιρίνης, γονότυπο και ιικό φορτίο)

Γονότυπος HCV	Δόση ριμπαβιρίνης (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Όλοι οι Γονότυποι	Όλοι	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	59 %	48 %	47 %
Γονότυπος 1	Όλοι	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Γονότυπος 1 ≤ 600.000 IU/ml	Όλοι	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Γονότυπος 1 > 600.000 IU/ml	Όλοι	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Γονότυπος 2/3	Όλοι	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R PegIntron (1,5 μικρογραμμάρια/kg) + ριμπαβιρίνη (800 mg)
P 0,5/R PegIntron (1,5 έως 0,5 μικρογραμμάρια/kg) + ριμπαβιρίνη (1000/1.200 mg)
I/R Ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU) + ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg)

Στη μελέτη μονοθεραπείας με PegIntron, η Ποιότητα Ζωής γενικά επηρεάστηκε λιγότερο με το 0,5 μικρογραμμάρια/kg του PegIntron απ' ό,τι είτε το 1,0 μικρογραμμάρια/kg του PegIntron είτε 3 MIU ιντερφερόνης άλφα-2b τρεις φορές την εβδομάδα.

Σε μια ξεχωριστή δοκιμή, 224 ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3 έλαβαν PegIntron, 1,5 μικρογραμμάρια/kg υποδόρια, άπαξ εβδομαδιαίως, σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη 800 mg – 1.400 mg από του στόματος για 6 μήνες (βάση του σωματικού βάρους, μόνον τρεις ασθενείς με βάρος > 105 kg, έλαβαν τη δόση των 1.400 mg) (Πίνακας 10). Είκοσι τέσσερα τις εκατό (24 %) είχαν γεφυρωποιό ίνωση ή κίρρωση (Knodell 3/4).

Πίνακας 10 Ιολογική ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας, Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση και υποτροπή ανά HCV Γονότυπο και ιικό φορτίο*

	PegIntron 1,5 µg/kg άπαξ εβδομαδιαίως με Ριμπαβιρίνη 800-1.400 mg/ημέρα*		
	Ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας	Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση	Υποτροπή
Όλοι οι ασθενείς	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 % (24/169)
≤ 600.000 IU/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/99)
> 600.000 IU/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Κάθε ασθενής με μη ανιχνεύσιμο επίπεδο HCV-RNA κατά την επίσκεψη της εβδομάδας 12 της περιόδου παρακολούθησης και ελλείποντα δεδομένα κατά την επίσκεψη της εβδομάδας 24 της περιόδου παρακολούθησης θεωρήθηκε να έχει παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση. Κάθε ασθενής με ελλείποντα δεδομένα κατά και μετά το πλαίσιο της εβδομάδας 12 της περιόδου παρακολούθησης θεωρήθηκε να μην έχει ανταποκριθεί την εβδομάδα 24 κατά την περίοδο παρακολούθησης.

Η 6μηνη διάρκεια θεραπείας σε αυτή την μελέτη ήταν καλύτερα ανεκτή από την ενός έτους θεραπεία στη καίρια μελέτη συνδυασμού: Για διακοπή 5 % έναντι 14 %, για τροποποίηση δόσης 18 % έναντι 49 %.

Σε μια μη συγκριτική δοκιμή, 235 ασθενείς με γονότυπο 1 και χαμηλό ιικό φορτίο (< 600.000 IU/ml) έλαβαν PegIntron, 1,5 µg/kg υποδορίως, μία φορά την εβδομάδα, σε συνδυασμό με προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος ριμπαβιρίνη. Το συνολικό ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης μετά από διάρκεια θεραπείας 24 εβδομάδων ήταν 50 %. Σαράντα ένα τοις εκατό των ατόμων (97/235) είχαν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV-RNA στο πλάσμα την εβδομάδα 4 και την εβδομάδα 24 της θεραπείας. Σε αυτήν την υποομάδα, υπήρχε ένα 92 % (89/97) ποσοστό παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης. Το υψηλό ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης σε αυτήν την υποομάδα ασθενών διαπιστώθηκε σε μια ενδιάμεση ανάλυση (n=49) και επιβεβαιώθηκε προοπτικά (n=48).

Περιορισμένα ιστορικά δεδομένα δείχνουν ότι θεραπεία για 48 εβδομάδες μπορεί να συσχετισθεί με ένα υψηλότερο ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης (11/11) και με έναν χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής (0/11 συγκριτικά με τους 7/96 κατόπιν θεραπείας 24 εβδομάδων).

Μια μεγάλη τυχαιοποιημένη δοκιμή σύγκρινε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας για 48 εβδομάδες με δύο σχήματα θεραπείας με PegIntron/ριμπαβιρίνης [PegIntron 1,5 µg/kg και 1 µg/kg υποδορίως άπαξ εβδομαδιαίως και τα δύο σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη 800 έως 1.400 mg από στόματος ημερησίως (σε δύο διαιρεμένες δόσεις)] και πεγκιντερφερόνης άλφα-2a 180 µg υποδορίως άπαξ εβδομαδιαίως με ριμπαβιρίνη 1.000 έως 1.200 mg από στόματος ημερησίως (σε δύο διαιρεμένες δόσεις) σε 3.070 ενήλικες με χρόνια ηπατίτιδα C γονότυπου 1 που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Η ανταπόκριση στη θεραπεία υπολογίστηκε από την Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) η οποία ορίζεται ως μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στις 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία (βλ. Πίνακα 11).

Πίνακας 11 Ιολογική ανταπόκριση την εβδομάδα θεραπείας 12, ανταπόκριση στο τέλος θεραπείας, δείκτης υποτροπής* και Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR)

Θεραπευτική ομάδα	% (αριθμός) των ασθενών		
	PegIntron 1,5 μg/kg + ριμπαβιρίνη	PegIntron 1 μg/kg+ ριμπαβιρίνη	πεγκιντερφερόνη άλφα-2a 180 μg + ριμπαβιρίνη
Μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα θεραπείας 12	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Υποτροπή	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
SVR σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα θεραπείας 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*(HCV-RNA PCR δοκιμασία, με ένα ελάχιστο όριο ποσοτικοποίησης της τάξεως των 27 IU/ml)

Έλλειψη πρόωμης ιολογικής ανταπόκρισης μέχρι την εβδομάδα Θεραπείας 12 (ανιχνεύσιμο HCV-RNA με < 2 log₁₀ μείωση από την έναρξη θεραπείας) ήταν ένα κριτήριο για τερματισμό της θεραπείας.

Και στις τρεις θεραπευτικές ομάδες, οι δείκτες παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης ήταν παρόμοιοι. Σε ασθενείς Αφροαμερικανικής προέλευσης (που είναι γνωστός φτωχός προγνωστικό παράγοντας για εξάλειψη του HCV), η θεραπεία συνδυασμού με PegIntron (1,5 μg/kg)/ριμπαβιρίνη οδήγησε σε υψηλότερο δείκτη παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης συγκριτικά με τη δόση PegIntron 1 μg/kg. Στη δόση PegIntron 1,5 μg/kg συν ριμπαβιρίνη, οι δείκτες παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης ήταν χαμηλότεροι σε ασθενείς με κίρρωση, σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα ALT, σε ασθενείς με υκό φορτίο κατά την έναρξη θεραπείας > 600.000 IU/ml και σε ασθενείς ηλικίας > 40 ετών. Οι Καυκάσιοι ασθενείς είχαν υψηλότερο δείκτη παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης συγκριτικά με τους Αφροαμερικανούς. Μεταξύ των ασθενών με μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στο τέλος της θεραπείας, ο δείκτης υποτροπής ήταν 24 %.

Προβλεψιμότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης – Ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία: Η ιολογική ανταπόκριση την εβδομάδα 12, ορίζεται ως λογαριθμική μείωση στο υκό φορτίο κατά τουλάχιστον 2 log ή ως μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV-RNA. Η ιολογική ανταπόκριση την εβδομάδα 4 ορίζεται ως λογαριθμική μείωση στο υκό φορτίο κατά τουλάχιστον 1 log ή ως μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV-RNA. Αυτά τα χρονικά σημεία (εβδομάδα θεραπείας 4 και εβδομάδα θεραπείας 12) έχουν αποδειχθεί ότι είναι προγνωστικά της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (βλ. Πίνακα 12).

Πίνακας 12 Προγνωστική αξία της Ιολογικής Ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού με PegIntron 1,5 µg/kg/ριμπαβιρίνη 800-1.400 mg

	Αρνητική			Θετική		
	Καμία ανταπόκριση την εβδομάδα θεραπείας	Καμία παρατεταμένη ανταπόκριση	Αρνητική προγνωστική αξία	Ανταπόκριση την εβδομάδα θεραπείας	Παρατεταμένη ανταπόκριση	Θετική προγνωστική αξία
Γονότυπος 1*						
Την εβδομάδα 4*** (n=950)						
HCV-RNA αρνητικό	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA αρνητικό ή ≥ 1 log μείωση στο ιικό φορτίο	220	210	95 % (210/220)	730	39	54 % (392/730)
Την εβδομάδα 12*** (n=915)						
HCV-RNA αρνητικό	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-RNA αρνητικό ή ≥ 2 log μείωση στο ιικό φορτίο	206	205	Δ/Ε†	709	402	57 % (402/709)
Γονότυπος 2, 3**						
Την εβδομάδα 12 (n= 215)						
HCV-RNA αρνητικό ή ≥ 2 log μείωση στο ιικό φορτίο	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

* Ασθενείς με γονότυπο 1 λαμβάνουν 48 εβδομάδες θεραπείας

** Ασθενείς με γονότυπους 2, 3 λαμβάνουν 24 εβδομάδες θεραπείας

*** Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται είναι από μία μόνο χρονική στιγμή. Κάποιος ασθενής μπορεί να λείπει ή να είχε ένα διαφορετικό αποτέλεσμα για την εβδομάδα 4 ή την εβδομάδα 12.

† Αυτά τα κριτήρια χρησιμοποιήθηκαν στο πρωτόκολλο: Εάν την εβδομάδα 12 το HCV-RNA είναι θετικό και η μείωση από την έναρξη της θεραπείας $< 2\log_{10}$, οι ασθενείς πρέπει να σταματούν τη θεραπεία. Εάν την εβδομάδα 12 το HCV-RNA είναι θετικό και μειωμένο $\geq 2\log_{10}$ από την έναρξη της θεραπείας, τότε επανεξετάστε το HCV-RNA την εβδομάδα 24 και εάν είναι θετικό, οι ασθενείς πρέπει να σταματούν τη θεραπεία.

Η αρνητική προγνωστική αξία για την παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση σε ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία PegIntron ήταν 98 %.

Ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV

Δύο δοκιμές έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV και HCV. Η ανταπόκριση στη θεραπεία και στις δύο αυτές δοκιμές παρουσιάζεται στον Πίνακα 13. Η Μελέτη 1 (RIBAVIC, P01017) ήταν μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη στην οποία ήταν ενταγμένοι 412 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, οι οποίοι είχαν συν-λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε PegIntron (1,5 μg/kg/εβδομάδα) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) είτε ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) για 48 εβδομάδες με περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών. Η Μελέτη 2 (P02080) ήταν μια τυχαιοποιημένη, μελέτη ενός κέντρου στην οποία ήταν ενταγμένοι 95 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, οι οποίοι είχαν συν-λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε PegIntron (100 ή 150 μg /εβδομάδα βάσει σωματικού βάρους) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους) είτε ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ ημέρα βάσει σωματικού βάρους). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 48 εβδομάδες με περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών με εξαίρεση τους ασθενείς με λοίμωξη με γονότυπους 2 ή 3 και ιικό φορτίο < 800.000 IU/ml (Amplacor), οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες με περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών.

Πίνακας 13 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση με βάση τον γονότυπο μετά από PegIntron σε συνδυασμό με Ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με Συν-λοίμωξη HCV/HIV

	Μελέτη 1 ¹			Μελέτη 2 ²		
	PegIntron (1,5 μg/kg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	Ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	τιμή p ^α	PegIntron (100 ή 150 ^γ μg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg) ^δ	Ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg) ^δ	τιμή p ^β
Όλοι οι ασθενείς	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,47	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Γονότυπος 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Γονότυπος 2, 3	44 % (35/80)	43 % (35/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = εκατομμύρια διεθνών μονάδων, TIW = τρεις φορές την εβδομάδα.

α: τιμή p βάσει του τεστ Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 .

β: τιμή p βάσει του τεστ χ^2 .

γ: άτομα < 75 kg έλαβαν 100 μg/εβδομάδα PegIntron και άτομα ≥ 75 kg έλαβαν 150 μg/εβδομάδα PegIntron.

δ: η δοσολογία της ριμπαβιρίνης ήταν 800 mg για ασθενείς < 60 kg, 1.000 mg για ασθενείς 60-75 kg και 1.200 mg για ασθενείς > 75 kg.

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

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

Ιστολογική ανταπόκριση: Οι ηπατικές βιοψίες ελήφθησαν πριν και μετά τη θεραπεία στη Μελέτη 1 και ήταν διαθέσιμες για 210 από τα 412 άτομα (51 %). Και η βαθμολογία Metavir και ο βαθμός Ishak μειώθηκαν μεταξύ των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Όση η πτώση ήταν σημαντική μεταξύ των ανταποκριθέντων (-0,3 για τη Metavir και -1,2 για το Ishak) και σταθερή (-0,1 για τη Metavir και -0,2 για το Ishak) μεταξύ των μη ανταποκριθέντων.

Αναφορικά με τη δραστηριότητα, περίπου το ένα τρίτο των παρατεταμένα ανταποκριθέντων έδειξε βελτίωση και κανείς δεν έδειξε επιδείνωση. Δεν υπήρξε βελτίωση στα πλαίσια της ίνωσης που παρατηρήθηκε σε αυτήν τη μελέτη. Η στεάτωση βελτιώθηκε σημαντικά σε ασθενείς που είχαν λοίμωξη με HCV Γονότυπου 3.

Επαναχορήγηση θεραπείας PegIntron/ριμπαβιρίνης επί αποτυχίας προηγούμενων θεραπειών

Σε μια μη συγκριτική δοκιμή, 2.293 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ίνωση οι οποίοι απέτυχαν σε προηγούμενη θεραπεία με συνδυασμό άλφα ιντερφερόνης/ριμπαβιρίνης έλαβαν επαναχορήγηση θεραπείας με PegIntron, 1,5 μικρογραμμάρια/kg υποδορίως, άπαξ εβδομαδιαίως, σε συνδυασμό με προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος ριμπαβιρίνη. Η αποτυχία σε προηγούμενη θεραπεία ορίστηκε ως υποτροπή ή μη ανταπόκριση (HCV-RNA θετικό στο τέλος μιας ελάχιστης θεραπείας 12 εβδομάδων).

Οι ασθενείς που ήταν HCV-RNA αρνητικοί την εβδομάδα θεραπείας 12 συνέχισαν τη θεραπεία για 48 εβδομάδες και παρακολούθηθηκαν για 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Η ανταπόκριση την εβδομάδα 12 ορίστηκε ως HCV-RNA μη ανιχνεύσιμο μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας. Η Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) ορίζεται ως HCV-RNA μη ανιχνεύσιμο στις 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία (Πίνακας 14).

Πίνακας 14 Ποσοστά ανταπόκρισης στην επαναχορήγηση θεραπείας σε αποτυχία προηγούμενων θεραπειών

	Ασθενείς με μη-ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα θεραπείας 12 και με SVR ύστερα από επαναχορήγηση θεραπείας				
	ιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη		πεγκιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη		Συνολικός πληθυσμός*
	Ανταπόκριση την εβδομάδα 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ανταπόκριση την εβδομάδα 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Συνολικά	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0, 64,8	41,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6, 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5, 23,9
Προηγούμενη ανταπόκριση					
Υποτροπή	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
Γονότυπος 1/4	59,7 (129/216)	67,2 (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
Γονότυπος 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
MA	28,6 (26/903)	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
Γονότυπος 1/4	26,0 (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
Γονότυπος 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
Γονότυπος 1					
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
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 Βαθμός ίνωσης					
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

	Ασθενείς με μη-ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα θεραπείας 12 και με SVR ύστερα από επαναχορήγηση θεραπείας				
	ιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη		πεγκιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη		Συνολικός πληθυσμός*
	Ανταπόκριση την εβδομάδα 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ανταπόκριση την εβδομάδα 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
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
Ίκκό Φορτίο κατά την έναρξη θεραπείας					
HVL (>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
LVL (≤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

MA: Μη ανταποκριθείς οριζόμενος ως HCV-RNA θετικός στον ορό/πλάσμα στο τέλος μιας θεραπείας τουλάχιστον 12 εβδομάδων.

Το HCV-RNA του πλάσματος μετράται με μια βασισόμενη στην έρευνα δοκιμή αλυσίδας αντίδρασης ποσοτικής πολυμεράσης από ένα κεντρικό εργαστήριο

*Ο πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία περιλαμβάνει 7 ασθενείς για τους οποίους τουλάχιστον 12 εβδομάδες προηγούμενης θεραπείας δεν μπόρεσαν να επιβεβαιωθούν.

Συνολικά, περίπου το 36 % (821/2.286) των ασθενών είχε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV-RNA στο πλάσμα την εβδομάδα 12 της θεραπείας που μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας μια δοκιμή βασισόμενη στη έρευνα (όριο ανίχνευσης 125 IU/ml). Σε αυτήν την υποομάδα, υπήρχε ένα 56 % (463/823) ποσοστό παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης. Οι ασθενείς με προηγούμενη αποτυχία στη θεραπεία με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη ή πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και αρνητικοί την εβδομάδα 12, τα ποσοστά παρατεταμένης ανταπόκρισης ήταν 59 % και 50 %, αντιστοίχως. Μεταξύ 480 ασθενών με > 2 log ιική μείωση αλλά ανιχνεύσιμο ιό την εβδομάδα 12, συνολικά 188 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία. Σε αυτούς τους ασθενείς η SVR ήταν 12 %.

Οι μη ανταποκριθέντες σε προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη ήταν λιγότερο πιθανό να επιτύχουν ανταπόκριση την εβδομάδα 12 στην επαναχορήγηση θεραπείας από τους μη ανταποκριθέντες στη μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη (12,4 % έναντι 28,6 %). Ωστόσο, εάν επιτεύχθηκε ανταπόκριση την εβδομάδα 12, υπήρξε μικρή διαφορά στην SVR ανεξάρτητα από προηγούμενη θεραπεία ή προηγούμενη ανταπόκριση.

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας-Ενήλικες

Σε μια μεγάλη μελέτη μακροχρόνιας παρακολούθησης εντάχθηκαν 567 ασθενείς μετά τη θεραπεία σε προγενέστερη μελέτη με PegIntron (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη). Ο σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η διατηρησιμότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στην κλινική έκβαση. 327 ασθενείς ολοκλήρωσαν τουλάχιστον 5 χρόνια μακροχρόνιας παρακολούθησης και μόνο 3 από τους υπό παρατεταμένως ανταποκριθέντες υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 χρόνια για όλους τους ασθενείς είναι 99 % (95 % CI: 98-100 %). Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) μετά τη θεραπεία χρόνιας HCV με PegIntron (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας λύση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «ίαση» από χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών επεισοδίων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου ηπατοκαρκινώματος).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια – παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 17 ετών με αντιρροπούμενη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA εντάχθηκαν σε μια πολυκεντρική δοκιμή και έλαβαν θεραπεία με ριμπαβιρίνη 15 mg/kg

ανά ημέρα συν PegIntron 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ άπαξ εβδομαδιαίως για 24 ή 48 εβδομάδες, βάσει γονότυπου HCV και ιικού φορτίου κατά την έναρξη της θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς επρόκειτο να παρακολουθηθούν για 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Ένα σύνολο 107 ασθενών έλαβαν θεραπεία εκ των οποίων 52 % ήταν θήλεις, 89 % Καυκάσιοι, 67 % με Γονότυπο 1 του HCV και 63 % ηλικίας < 12 ετών. Ο ενταγμένος πληθυσμός αποτελούνταν κυρίως από παιδιά με ήπια προς μέτρια ηπατίτιδα C. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου και της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού του PegIntron με ριμπαβιρίνη πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 4.8). Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 15.

Πίνακας 15 Ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης ($n^{a,b}$ (%)) σε παιδιά που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και σε εφήβους κατά γονότυπο και διάρκεια θεραπείας – Όλα τα άτομα $n = 107$

	24 εβδομάδες	48 εβδομάδες
Όλοι οι γονότυποι	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Γονότυπος 1	-	38/72 (53 %)
Γονότυπος 2	14/15 (93 %)	
Γονότυπος 3 ^γ	12/12 (100 %)	3/5 (67 %)
Γονότυπος 4	-	4/5 (80 %)

α: Η ανταπόκριση στη θεραπεία ορίστηκε ως μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στις 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία, ελάχιστο όριο ανίχνευσης = 125 IU/ml.

β: n = αριθμός των ανταποκριθέντων/αριθμός των ατόμων με δεδομένο γονότυπο και καθορισμένη διάρκεια θεραπείας.

γ: Οι ασθενείς με γονότυπου 3 χαμηλό ιικό φορτίο (< 600.000 IU/ml) έλαβαν θεραπεία 24 εβδομάδων ενώ αυτοί με γονότυπο 3 και υψηλό ιικό φορτίο (≥ 600.000 IU/ml) έλαβαν θεραπεία 48 εβδομάδων.

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας - παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια πενταετή, μακροχρόνια, παρατηρητική μελέτη παρακολούθησης εντάχθηκαν 94 παιδιατρικοί ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C μετά τη θεραπεία με μια πολυκεντρική δοκιμή. Από αυτούς, εξήντα τρεις είχαν παρατεταμένη ανταπόκριση. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί ετησίως η διατηρησιμότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στην κλινική έκβαση για ασθενείς που είχαν παρατεταμένη ανταπόκριση 24 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας με 24 ή 48 εβδομάδες θεραπείας με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Στο τέλος των 5 ετών, το 85 % (80/94) όλων των ενταγμένων ατόμων και το 86 % (54/63) των ατόμων με παρατεταμένη ανταπόκριση ολοκλήρωσε τη μελέτη. Κανένα παιδιατρικό άτομο με SVR δεν υποτροπίασε κατά τη διάρκεια των 5 ετών παρακολούθησης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το PegIntron είναι ένα καλά χαρακτηρισμένο, τροποποιημένο με πολυαιθυλενογλυκόλη («πεγκυλιωμένο») παράγωγο της ιντερφερόνης άλφα-2b και αποτελείται κυρίως από μονοπεγκυλιωμένα είδη. Ο χρόνος ημισείας ζωής, στο πλάσμα έχει επιμηκυνθεί σε σύγκριση του PegIntron με τη μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b. Το PegIntron έχει δυναμικό αποπεγκυλίωσης σε ελεύθερη ιντερφερόνη άλφα-2b. Η βιολογική δράση των πεγκυλιωμένων ισομερών είναι ποσοτικά όμοια, αλλά ασθενέστερη από αυτή της ελεύθερης ιντερφερόνης άλφα-2b.

Μετά την υποδόρια χορήγηση, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρατηρούνται σε 15-44 ώρες μετά τη δόση και παραμένουν για μέχρι 48-72 ώρες μετά τη δόση.

Οι μετρήσεις των C_{\max} και AUC του PegIntron αυξάνουν με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Ο μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής είναι 0,99 l/kg.

Σε πολλαπλή δοσολογία, υπάρχει συσσώρευση των ανοσοαντιδραστικών ιντερφερονών. Βέβαια υπάρχει μόνο μέτρια αύξηση στη βιολογική δράση όπως μετράται με βιοανάλυση.

Ο μέσος (SD) χρόνος ημισείας ζωής απομάκρυνσης του PegIntron είναι κατά προσέγγιση 40 ώρες (13,3 ώρες), με φαινομενική κάθαρση 22,0 ml/ώρα/kg. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην κάθαρση των ιντερφερονών στον άνθρωπο, δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί ακόμα. Βεβαίως, νεφρική απομάκρυνση μπορεί να είναι υπεύθυνη για μια μειονότητα (περίπου 30 %) της φαινομενικής κάθαρσης του PegIntron.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική κάθαρση φαίνεται να είναι υπεύθυνη για το 30 % της συνολικής κάθαρσης του PegIntron. Σε μια μελέτη με μεμονωμένη δόση (1,0 μικρογραμμάριο/kg) σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η C_{max} , η AUC και ο χρόνος ημισείας ζωής αυξήθηκαν σχετικά με το βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας.

Ακολουθώντας πολλαπλή δοσολογία του PegIntron (1,0 μικρογραμμάριο/kg χορηγούμενο υποδορίως κάθε εβδομάδα για τέσσερις εβδομάδες) η κάθαρση του PegIntron μειώνεται κατά μια μέση τιμή 17 % σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/λεπτό) και κατά μια μέση τιμή 44 % σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 ml/λεπτό) συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Με βάση δεδομένα εφ' άπαξ δόσης, η κάθαρση ήταν παρόμοια σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που δεν ήταν σε διύλιση και σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν αιμοδιύλιση. Η δόση του PegIntron για μονοθεραπεία θα πρέπει να μειώνεται σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/λεπτό δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (διπλή ή τριπλή θεραπεία) (βλ. παράγραφο 4.3).

Λόγω της σημαντικής μεταβλητότητας μεταξύ των ασθενών στη φαρμακοκινητική της ιντερφερόνης, συνιστάται οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PegIntron (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του PegIntron δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Η φαρμακοκινητική του PegIntron μετά μία εφ' άπαξ υποδόρια δόση 1,0 μικρογραμμάριο/kg δεν επηρεάστηκε από την ηλικία. Τα δεδομένα δείχνουν ότι δεν χρειάζεται τροποποίηση της δόσης του PegIntron με την αύξηση της ηλικίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλών δόσεων για το PegIntron και τη ριμπαβιρίνη (καψάκια και πόσιμο διάλυμα) σε παιδιά και έφηβους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια μιας κλινικής μελέτης. Σε παιδιά και έφηβους ασθενείς που έλαβαν δόση προσαρμοσμένη στη επιφάνεια του σώματος PegIntron στα 60 μg/m²/εβδομάδα, η λογαριθμικά τροποποιημένη εκτίμηση του λόγου έκθεσης κατά τη διάρκεια του μεσοδιαστήματος χορήγησης προβλέπεται να είναι κατά 58 % (90 % CI: 141-177 %) υψηλότερη από ό,τι παρατηρήθηκε στους ενήλικες που έλαβαν 1,5 μg/kg/εβδομάδα.

Εξουδετερωτικοί παράγοντες της ιντερφερόνης

Στη συνέχεια μιας κλινικής μελέτης, πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις για την ταυτοποίηση εξουδετερωτικών παραγόντων της ιντερφερόνης, σε δείγματα ορού ασθενών οι οποίοι ελάμβαναν θεραπεία με PegIntron. Οι εξουδετερωτικοί παράγοντες της ιντερφερόνης είναι αντισώματα τα οποία εξουδετερώνουν την αντι-ική δράση της ιντερφερόνης. Η κλινική συχνότητα εμφάνισης των εξουδετερωτικών παραγόντων σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με PegIntron 0,5 μικρογραμμάριο/kg είναι 1,1 %.

Μεταφορά στο σπερματικό υγρό

Έχει μελετηθεί η μεταφορά της ριμπαβιρίνης στο σπέρμα. Η συγκέντρωση της ριμπαβιρίνης στο σπερματικό υγρό είναι περίπου δύο φορές υψηλότερη σε σύγκριση με τη συγκέντρωσή της στον ορό. Ωστόσο, έχει εκτιμηθεί η συστηματική έκθεση στη ριμπαβιρίνη μιας συντρόφου έπειτα από

σεξουαλική επαφή με ασθενή που έχει λάβει θεραπεία με ριμπαβιρίνη και παραμένει εξαιρετικά περιορισμένη σε σύγκριση με τη θεραπευτική συγκέντρωση της ριμπαβιρίνης στο πλάσμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

PegIntron

Ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές δεν είχαν εμφανισθεί σε τοξικολογικές μελέτες σε πιθήκους. Αυτές οι μελέτες ήταν περιορισμένες στις τέσσερις εβδομάδες λόγω της εμφάνισης αντισωμάτων αντι-ιντερφερόνης στους περισσότερους πιθήκους.

Μελέτες αναπαραγωγής για το PegIntron δεν έχουν γίνει. Η ιντερφερόνη άλφα-2b έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί αποβολές σε πρωτεύοντα θηλαστικά. Το PegIntron είναι πιθανό να προκαλεί επίσης αυτή την επίδραση. Επίδρασεις σε γονιμότητα δεν έχουν καθοριστεί. Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος απεκκρίνονται στο γάλα πειραματόζων ή στο ανθρώπινο γάλα (βλ. παράγραφο 4.6 για σχετικά δεδομένα από τον άνθρωπο σε κύηση και γαλουχία). Το PegIntron δεν έδειξε γονοτοξικό δυναμικό.

Η σχετική μη-τοξικότητα της μονομεθοξυ-πολυαιθυλενογλυκόλης (mPEG) που απελευθερώνεται από το PegIntron με μεταβολισμό έχει δείχθει *in vivo* σε προκλινικές μελέτες οξείας και υποχρόνιας τοξικότητας σε τρωκτικά και πιθήκους, σε κλασικές μελέτες της εμβρυϊκής ανάπτυξης και σε *in vitro* δοκιμασίες μεταλλαξιογένεσης.

PegIntron με ριμπαβιρίνη

Όταν χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, το PegIntron δεν προκάλεσε καμία δράση που να μην είχε παρατηρηθεί προηγουμένως με κάθε μία από τις δραστικές ουσίες μόνη. Η μεγάλη αλλαγή που σχετίστηκε με τη θεραπεία ήταν μια αναστρέψιμη, ήπιας έως μέτριας βαρύτητας αναιμία, η σοβαρότητα της οποίας ήταν μεγαλύτερη από αυτή που προκλήθηκε από κάθε μία από τις δραστικές ουσίες μόνη.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε νεαρά ζώα για να αξιολογηθεί η επίδραση της θεραπείας με PegIntron στην ανάπτυξη, εξέλιξη, σεξουαλική ωρίμανση και συμπεριφορά. Προκλινικά αποτελέσματα νεανικής τοξικότητας έχουν δείξει μια μικρή, σχετιζόμενη με τη δόση μείωση στη συνολική ανάπτυξη στους νεογέννητους επίμυες που έλαβαν ριμπαβιρίνη (βλ. παράγραφο 5.3 της ΠΧΠ του Rebetol εάν το PegIntron πρόκειται να χορηγηθεί σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΔΡΑΣΕΙΣ

6.1 Κατάλογος εκδόσεων

Κόνις

Μονόξινο φωσφορικό νάτριο, άνυδρο

Δισόξινο φωσφορικό νάτριο διυδρικό

Σακχαρόζη

Πολυσορβικό 80

Διαλύτης

Υδρωφωφωρικό ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να ανασυστάται μόνο με το διαλύτη που παρέχεται (βλ. παράγραφο 6.6). Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Πριν την ανασύσταση
3 χρόνια.

Μετά την ανασύσταση

Κατά τη χρήση, έχει αποδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα για 24 ώρες στους 2°C - 8°C. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο κατά τη χρήση χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση είναι υπευθυνότητα του χρήστη και φυσιολογικά δεν θα πρέπει να είναι περισσότερο από 24 ώρες στους 2°C - 8°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Η κόνις περιέχεται σε ένα φιαλίδιο των 2 ml (γυάλινο Τύπου I flint) με ένα λατεξικό πώμα εισχώρησης από βουτύλιο σε μια κάψα αλουμινίου που ανοίγει και φέρει καλύμμα από πολυπροπυλένιο. Το διάλυμα περιέχεται σε μια φύσιγγα των 2 ml (γυάλινη Τύπου I flint).

Το PegIntron διατίθεται ως εξής:

- 1 φιαλίδιο κόνεως για ενέσιμο διάλυμα και 1 φύσιγγα διαλύτη για παρεντερική χρήση,
- 1 φιαλίδιο κόνεως για ενέσιμο διάλυμα, 1 φύσιγγα διαλύτη για παρεντερική χρήση, 1 σύριγγα ένεσης, 2 βελόνες σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού,
- 4 φιαλίδια κόνεως για ενέσιμο διάλυμα και 4 φύσιγγες διαλύτη για παρεντερική χρήση,
- 4 φιαλίδια κόνεως για ενέσιμο διάλυμα, 4 φύσιγγες διαλύτη για παρεντερική χρήση, 4 σύριγγες ένεσης, 8 βελόνες σύριγγας και 4 επιθέματα καθαρισμού,
- 6 φιαλίδια κόνεως για ενέσιμο διάλυμα και 6 φύσιγγες διαλύτη για παρεντερική χρήση.
- 12 φιαλίδια κόνεως για ενέσιμο διάλυμα, 12 φύσιγγες διαλύτη για παρεντερική χρήση, 12 σύριγγες ένεσης, 24 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

PegIntron 50 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για ανασύσταση με 0,7 ml ύδατος για ενέσιμα για την χορήγηση μέχρι 0,5 ml διαλύματος. Ένας μικρός όγκος χάνεται κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας του ενέσιμου PegIntron όταν η δόση μετράται και ενίεται. Ως εκ τούτου, κάθε φιαλίδιο περιέχει περίσσεια διαλύτη και κόνεως PegIntron ώστε να εξασφαλίσει την χορήγηση της αναγραφόμενης δόσης των 0,5 ml του PegIntron, ενέσιμο διάλυμα. Το ανασυσταθέν διάλυμα έχει συγκέντρωση 50 μικρογραμμάρια/0,5 ml.

PegIntron 80 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για ανασύσταση με 0,7 ml ύδατος για ενέσιμα για την χορήγηση μέχρι 0,5 ml διαλύματος. Ένας μικρός όγκος χάνεται κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας του ενέσιμου PegIntron όταν η δόση μετράται και ενίεται. Ως εκ τούτου, κάθε φιαλίδιο περιέχει περίσσεια διαλύτη και κόνεως PegIntron ώστε να εξασφαλίσει την χορήγηση της αναγραφόμενης δόσης των 0,5 ml του PegIntron, ενέσιμο διάλυμα. Το ανασυσταθέν διάλυμα έχει συγκέντρωση 80 μικρογραμμάρια/0,5 ml.

PegIntron 100 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για ανασύσταση με 0,7 ml ύδατος για ενέσιμα για την χορήγηση μέχρι 0,5 ml διαλύματος. Ένας μικρός όγκος χάνεται κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας του

ενέσιμου PegIntron όταν η δόση μετράται και ενίεται. Ως εκ τούτου, κάθε φιαλίδιο περιέχει περίσσεια διαλύτη και κόνεως PegIntron ώστε να εξασφαλίσει την χορήγηση της αναγραφόμενης δόσης των 0,5 ml του PegIntron, ενέσιμο διάλυμα. Το ανασυσταθέν διάλυμα έχει συγκέντρωση 100 μικρογραμμάρια/0,5 ml.

PegIntron 120 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για ανασύσταση με 0,7 ml ύδατος για ενέσιμα για την χορήγηση μέχρι 0,5 ml διαλύματος. Ένας μικρός όγκος χάνεται κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας του ενέσιμου PegIntron όταν η δόση μετράται και ενίεται. Ως εκ τούτου, κάθε φιαλίδιο περιέχει περίσσεια διαλύτη και κόνεως PegIntron ώστε να εξασφαλίσει την χορήγηση της αναγραφόμενης δόσης των 0,5 ml του PegIntron, ενέσιμο διάλυμα. Το ανασυσταθέν διάλυμα έχει συγκέντρωση 120 μικρογραμμάρια/0,5 ml.

PegIntron 150 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για ανασύσταση με 0,7 ml ύδατος για ενέσιμα για την χορήγηση μέχρι 0,5 ml διαλύματος. Ένας μικρός όγκος χάνεται κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας του ενέσιμου PegIntron όταν η δόση μετράται και ενίεται. Ως εκ τούτου, κάθε φιαλίδιο περιέχει περίσσεια διαλύτη και κόνεως PegIntron ώστε να εξασφαλίσει την χορήγηση της αναγραφόμενης δόσης των 0,5 ml του PegIntron, ενέσιμο διάλυμα. Το ανασυσταθέν διάλυμα έχει συγκέντρωση 150 μικρογραμμάρια/0,5 ml.

Χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα ένεσης και μια βελόνα ένεσης, 0,7 ml ύδατος για ενέσιμα ενίεται μέσα στο φιαλίδιο του PegIntron. Η διάλυση της κόνεως ολοκληρώνεται με ήπια ανακίνηση. Η κατάλληλη δόση μπορεί να αναρροφηθεί με μια αποστειρωμένη σύριγγα ένεσης και να ενεθεί. Μια πλήρης σειρά οδηγιών παρέχεται στο Παράρτημα του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης.

Όπως για όλα τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα, το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χορήγηση. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Εάν υπάρχει αποχρωματισμός ή σωματίδια, το ανασυσταθέν διάλυμα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται. Οποιοδήποτε μη χρησιμοποιηθέν υλικό θα πρέπει να απορρίπτεται.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PegIntron 50 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

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 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

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 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

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 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

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 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Μαΐου 2000

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Μαΐου 2000

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PegIntron 50 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

PegIntron 80 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

PegIntron 100 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

PegIntron 120 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

PegIntron 150 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

PegIntron 50 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 50 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όπως μετριέται με βάση την πρωτεΐνη.

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας παρέχει 50 μικρογραμμάρια/0,5 ml πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όταν ανασυσταθεί όπως συνιστάται.

PegIntron 80 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 80 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όπως μετριέται με βάση την πρωτεΐνη.

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας παρέχει 80 μικρογραμμάρια/0,5 ml πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όταν ανασυσταθεί όπως συνιστάται.

PegIntron 100 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 100 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όπως μετριέται με βάση την πρωτεΐνη.

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας παρέχει 100 μικρογραμμάρια/0,5 ml πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όταν ανασυσταθεί όπως συνιστάται.

PegIntron 120 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 120 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όπως μετριέται με βάση την πρωτεΐνη.

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας παρέχει 120 μικρογραμμάρια/0,5 ml πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όταν ανασυσταθεί όπως συνιστάται.

PegIntron 150 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 150 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όπως μετριέται με βάση την πρωτεΐνη.

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας παρέχει 150 μικρογραμμάρια/0,5 ml πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όταν ανασυσταθεί όπως συνιστάται.

Η δραστική ουσία είναι μια ομοιοπολική σύζευξη της ανασυνδυσασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b* με μονομεθόξυ πολυαιθυλενογλυκόλη. Η δραστηριότητα αυτού του προϊόντος δεν θα πρέπει να συγκρίνεται με αυτή κάποιας άλλης πεγκυλιωμένης ή μη-πεγκυλιωμένης πρωτεΐνης της ίδιας θεραπευτικής τάξης (βλ. παράγραφο 5.1).

* παράγεται με τεχνολογία rDNA σε κύτταρα *E. coli*, τα οποία περιέχουν ένα πλασμидικό υβρίδιο τροποποιημένο με γονιδιακή τεχνολογία που περιλαμβάνει ένα γονίδιο ιντερφερόνης άλφα-2b από ανθρώπινα λευκοκύτταρα

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 40 mg σακχαρόζης ανά 0,5 ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Λευκή κόνις.

Διαυγής και άχρωμος διαλύτης.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες (τριπλή θεραπεία)

Το PegIntron, σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και μοσεπρεβίρη (τριπλή θεραπεία), ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της λοίμωξης από χρόνια ηπατίτιδα C (CHC) γονότυπου 1 σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 ετών και άνω) με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία ή έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) της ριμπαβιρίνης και της μοσεπρεβίρης όταν το PegIntron πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με αυτά τα φάρμακα.

Ενήλικες (διπλή θεραπεία και μονοθεραπεία)

Το PegIntron ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών (ηλικίας 18 ετών και άνω) με CHC που είναι θετικοί για RNA του ιού της ηπατίτιδας C (HCV-RNA), συμπεριλαμβανομένων ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση και/ή συν-λοίμωξη με κλινικά σταθερό HIV (βλ. παράγραφο 4.4).

Το PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (διπλή θεραπεία) ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της λοίμωξης CHC σε ενήλικες ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με κλινικά σταθερή συν-λοίμωξη με HIV και σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι έχουν αποτύχει σε προηγούμενη αγωγή με θεραπεία συνδυασμού ιντερφερόνης άλφα (πεγκυλιωμένης ή μη πεγκυλιωμένης) και ριμπαβιρίνης ή σε μονοθεραπεία ιντερφερόνης άλφα (βλ. παράγραφο 5.1).

Η μονοθεραπεία με ιντερφερόνη, συμπεριλαμβανομένου του PegIntron, ενδείκνυται κυρίως σε περίπτωση δυσανεξίας ή αντένδειξης στη ριμπαβιρίνη.

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης όταν το PegIntron πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός (διπλή θεραπεία)

Το PegIntron ενδείκνυται, για θεραπευτική αγωγή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για τη θεραπεία παιδιών ηλικίας 3 ετών και άνω και εφήβων, οι οποίοι έχουν χρόνια ηπατίτιδα C και δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, χωρίς άρση της ηπατικής αντιρρόπησης, και οι οποίοι είναι θετικοί για HCV-RNA.

Όταν αποφασίζεται να μην παραταθεί η θεραπεία μέχρι την ενηλικίωση, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι η θεραπεία συνδυασμού προκάλεσε αναστολή της ανάπτυξης που μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη σε μερικούς ασθενείς. Η απόφαση για θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται ανά περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης για καψάκια ή πόσιμο διάλυμα όταν πρόκειται το PegIntron να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται μόνο από ιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών με ηπατίτιδα C.

Δοσολογία

Το PegIntron θα πρέπει να χορηγείται ως εφ' άπαξ εβδομαδιαία υποδόρια ένεση. Η χορηγούμενη δόση σε ενήλικες εξαρτάται από το αν χρησιμοποιείται σε θεραπεία συνδυασμού (διπλή ή τριπλή θεραπεία) ή ως μονοθεραπεία.

Θεραπεία συνδυασμού (διπλή ή τριπλή θεραπεία) με PegIntron

Διπλή θεραπεία (PegIntron με ριμπαβιρίνη): εφαρμόζεται σε όλους τους ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 ετών και άνω.

Τριπλή θεραπεία (PegIntron με ριμπαβιρίνη και μοσεπρεβίρη): εφαρμόζεται σε ενήλικες ασθενείς με CHC γονότυπου 1.

Ενήλικες - Χορηγούμενη δόση

PegIntron 1,5 μικρογραμμάρια/kg/εβδομάδα σε συνδυασμό με καψάκια ριμπαβιρίνης.

Η προοριζόμενη δόση των 1,5 μg/kg του PegIntron που πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να χορηγηθεί ανά κατηγορίες βάρους χρησιμοποιώντας τις περιεκτικότητες του PegIntron σύμφωνα με τον Πίνακα 1. Τα καψάκια ριμπαβιρίνης πρέπει να χορηγούνται από του στόματος κάθε ημέρα σε δύο διαιρεμένες δόσεις μαζί με φαγητό (πρωί και βράδυ).

Πίνακας 1 Δοσολογία για θεραπεία συνδυασμού*

Σωματικό βάρος (kg)	PegIntron		Καψάκια ριμπαβιρίνης	
	Περιεκτικότητα PegIntron (μg/0,5 ml)	Χορήγηση άπαξ εβδομαδιαίως (ml)	Συνολική ημερήσια δόση ριμπαβιρίνης (mg)	Αριθμός καψακίων (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^α
40-50	80	0,4	800	4 ^α
51-64	80	0,5	800	4 ^α
65-75	100	0,5	1.000	5 ^β
76-85	120	0,5	1.000	5 ^β
86-105	120	0,5	1.200	6 ^γ
86-105	150	0,5	1.200	6 ^γ
> 105	150	0,5	1.400	7 ^δ

α: 2 πρωί, 2 βράδυ

β: 2 πρωί, 3 βράδυ

γ: 3 πρωί, 3 βράδυ

δ: 3 πρωί, 4 βράδυ

*Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της μοσεπρεβιρίνης για λεπτομέρειες σχετικά με τη δόση μοσεπρεβιρίνης που πρέπει να χορηγηθεί στα πλαίσια τριπλής θεραπείας.

Ενήλικες - Διάρκεια θεραπείας – Ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγουμένως τη θεραπεία

Τριπλή θεραπεία: Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της μοσεπρεβίρης.

Διπλή θεραπεία: Προβλεψιμότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης - Ασθενείς με λοίμωξη με γονότυπο 1 του ιού που αποτυγχάνουν να επιτύχουν μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA ή να εμφανίσουν επαρκή ιολογική ανταπόκριση κατά την εβδομάδα 4 ή 12 είναι πολύ απίθανο να πετύχουν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση και θα πρέπει να αξιολογούνται για τερματισμό της θεραπείας (βλ. επίσης παράγραφο 5.1).

- Γονότυπος 1:
 - Στους ασθενείς που έχουν μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα θεραπείας 12, η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται για μια περίοδο 9 ακόμα μηνών (δηλαδή συνολικά για 48 εβδομάδες).
 - Οι ασθενείς με ανιχνεύσιμη αλλά $\geq 2 \log$ μείωση του επιπέδου HCV-RNA από την έναρξη της θεραπείας την εβδομάδα θεραπείας 12 θα πρέπει να επαναξιολογούνται την εβδομάδα θεραπείας 24 και εάν το HCV-RNA δεν είναι ανιχνεύσιμο, θα πρέπει να συνεχίσουν με πλήρες σχήμα θεραπείας (δηλ. συνολικά για 48 εβδομάδες). Ωστόσο, εάν το HCV-RNA είναι ακόμα ανιχνεύσιμο την εβδομάδα θεραπείας 24, θα πρέπει να εξετάζεται ο τερματισμός της θεραπείας.
 - Στην υποομάδα των ασθενών με λοίμωξη γονότυπου 1 και χαμηλό ιικό φορτίο (< 600.000 IU/ml), οι οποίοι γίνονται HCV-RNA αρνητικοί την εβδομάδα θεραπείας 4 και παραμένουν HCV-RNA αρνητικοί την εβδομάδα 24, η θεραπεία μπορεί είτε να διακοπεί μετά από αυτή τη θεραπεία διάρκειας 24 εβδομάδων είτε να συνεχιστεί για επιπλέον 24 εβδομάδες (δηλ. συνολική διάρκεια θεραπείας 48 εβδομάδες). Ωστόσο, μια συνολική διάρκεια θεραπείας 24 εβδομάδων μπορεί να συσχετισθεί με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής απ' ό,τι μια διάρκεια θεραπείας 48 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 5.1).
- Γονότυπος 2 ή 3:
Συνιστάται όλοι οι ασθενείς να λαμβάνουν διπλή θεραπεία για 24 εβδομάδες, εκτός από τους ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV οι οποίοι θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία 48 εβδομάδων.
- Γονότυπος 4:
Γενικά, ασθενείς μολυσμένοι με γονότυπο 4 γίνονται δυσκολότεροι να θεραπευθούν και περιορισμένα δεδομένα μελετών (n=66) υποδηλώνουν ότι είναι συμβατοί με μια διάρκεια διπλής θεραπείας όπως στον γονότυπο 1.

Ενήλικες - Διάρκεια θεραπείας - συν-λοίμωξη HCV/HIV

Διπλή θεραπεία: Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας για ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV είναι 48 εβδομάδες με διπλή θεραπεία ανεξάρτητα από το γονότυπο.

Προβλεψιμότητα ανταπόκρισης και μη ανταπόκρισης σε συν-λοίμωξη HCV/HIV - Πρώιμη ιολογική ανταπόκριση μέχρι την εβδομάδα 12, οριζόμενη ως μείωση ιικού φορτίου κατά $2 \log$ ή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV-RNA, έδειξε να είναι προγνωστική για την παρατεταμένη ανταπόκριση. Η αρνητική προγνωστική αξία για την παρατεταμένη ανταπόκριση σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV που έλαβαν θεραπεία με PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ήταν 99 % (67/68, Μελέτη 1) (βλ. παράγραφο 5.1). Μια θετική προγνωστική αξία του 50 % (52/104, Μελέτη 1) παρατηρήθηκε για τους ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV που έλαβαν διπλή θεραπεία.

Ενήλικες - Διάρκεια θεραπείας – Επαναχορήγηση θεραπείας

Τριπλή θεραπεία: Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της μοσεπρεβίρης.

Διπλή θεραπεία: Προβλεψιμότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης - Όλοι οι ασθενείς, ανεξαρτήτως γονότυπου, που έχουν παρουσιάσει HCV-RNA ορού κάτω από τα όρια ανίχνευσης την εβδομάδα 12 θα πρέπει να λαμβάνουν 48 εβδομάδες διπλής θεραπείας. Ασθενείς στους οποίους επαναχορηγήθηκε θεραπεία, οι οποίοι δεν επιτυγχάνουν ιολογική ανταπόκριση (δηλ. HCV-RNA κάτω από τα όρια ανίχνευσης) την εβδομάδα 12, είναι απίθανο να παρουσιάσουν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας (βλ. επίσης παράγραφο 5.1).

Διάρκεια επαναχορήγησης θεραπείας μεγαλύτερη από 48 εβδομάδες σε μη ανταποκριθέντες ασθενείς με γονότυπο 1 δεν έχει μελετηθεί με θεραπεία συνδυασμού πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2b και ριμπαβιρίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός (διπλή θεραπεία μόνο) - Χορηγούμενη δόση

Η δοσολογία για τα παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και τους έφηβους ασθενείς καθορίζεται από την επιφάνεια του σώματος για το PegIntron και από το σωματικό βάρος για τη ριμπαβιρίνη. Η συνιστώμενη δόση του PegIntron είναι 60 μg/m²/εβδομάδα υποδορίως σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις μαζί με τροφή (πρωί και βράδυ).

Παιδιατρικός πληθυσμός (διπλή θεραπεία μόνο) - Διάρκεια θεραπείας

- Γονότυπος 1:
Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής με διπλή θεραπεία είναι 1 έτος. Από κατά προσέγγιση υπολογισμούς από κλινικά στοιχεία για τη θεραπεία συνδυασμού με απλή ιντερφερόνη σε παιδιατρικούς ασθενείς (αρνητική προγνωστική αξία 96 % για ιντερφερόνη άλφα-2b/ριμπαβιρίνη), οι ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ιολογική ανταπόκριση σε 12 εβδομάδες είναι ιδιαίτερα απίθανο να παρουσιάσουν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση. Συνεπώς, συνιστάται τα παιδιά και οι έφηβοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό PegIntron/ριμπαβιρίνης να τερματίζουν τη θεραπεία εάν το HCV-RNA τους την εβδομάδα 12 πέσει < 2 log₁₀ συγκριτικά με πριν τη θεραπεία, ή εάν έχουν ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα θεραπείας 24.
- Γονότυπος 2 ή 3:
Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής με διπλή θεραπεία είναι 24 εβδομάδες.
- Γονότυπος 4:
Μόνο 5 παιδιά και έφηβοι με Γονότυπο 4 έλαβαν θεραπεία στην κλινική δοκιμή με PegIntron/ριμπαβιρίνη. Η συνιστώμενη διάρκεια διπλής θεραπείας είναι 1 χρόνος. Συνιστάται τα παιδιά και οι έφηβοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό PegIntron/ριμπαβιρίνης να τερματίζουν τη θεραπεία εάν το HCV-RNA τους την εβδομάδα 12 πέσει < 2 log₁₀ συγκριτικά με πριν τη θεραπεία, ή εάν έχουν ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα θεραπείας 24.

Μονοθεραπεία με PegIntron - Ενήλικες

Χορηγούμενη δόση

Ως μονοθεραπεία το θεραπευτικό σχήμα με PegIntron είναι 0,5 ή 1,0 μg/kg/εβδομάδα. Η μικρότερη διαθέσιμη περιεκτικότητα του PegIntron είναι 50 μg/0,5 ml, για το λόγο αυτό για τους ασθενείς που τους έχουν συνταγογραφηθεί 0,5 μg/kg/εβδομάδα, οι δόσεις πρέπει να προσαρμόζονται ανά όγκο όπως υποδεικνύεται στον Πίνακα 2. Για τη δόση του 1,0 μg/kg, θα πρέπει να γίνονται ανάλογες προσαρμογές όγκου ή μπορεί να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικές περιεκτικότητες όπως υποδεικνύεται στον Πίνακα 2. Η μονοθεραπεία με PegIntron δε μελετήθηκε σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV.

Πίνακας 2 Δοσολογία για μονοθεραπεία

Σωματικό βάρος (kg)	0,5 μg/kg		1,0 μg/kg	
	Περιεκτικότητα PegIntron (μg/0,5 ml)	Χορήγηση άπαξ εβδομαδιαίως (ml)	Περιεκτικότητα PegIntron (μg/0,5 ml)	Χορήγηση άπαξ εβδομαδιαίως (ml)
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-55	50	0,25	50	0,5
56-65	80	0,2	80	0,4
66-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Η ελάχιστη χορηγούμενη ποσότητα για την πένα είναι 0,2 ml.

* Πρέπει να χρησιμοποιείται φιαλίδιο.

** Για ασθενείς > 120 kg, η δόση του PegIntron θα πρέπει να υπολογίζεται με βάση το ατομικό σωματικό βάρος του ασθενή. Αυτό μπορεί να απαιτεί συνδυασμούς διάφορων περιεκτικότητας και όγκων των δόσεων PegIntron.

Διάρκεια θεραπείας

Σε ασθενείς που εμφανίζουν ιολογική ανταπόκριση την εβδομάδα 12, η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον τρεις ακόμα μήνες (δηλ. σύνολο 6 μηνών). Η απόφαση σχετικά με την

συνέχιση της θεραπείας μέχρι ενός έτους πρέπει να βασιστεί σε προγνωστικούς παράγοντες (όπως γονότυπος, ηλικία > 40 ετών, άρρεν φύλο, γεφυροποιός ίνωση).

Τροποποίηση δοσολογίας για όλους τους ασθενείς (μονοθεραπεία και θεραπεία συνδυασμού)

Εάν εμφανιστούν σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις ή διαταραχές των εργαστηριακών τιμών κατά τη διάρκεια μονοθεραπείας ή θεραπείας συνδυασμού με PegIntron, οι δοσολογίες του PegIntron και/ή της ριμπαβιρίνης πρέπει να τροποποιηθούν, εφόσον θεωρηθεί αναγκαίο, έως ότου υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Δεν συνιστάται μείωση της δόσης της μοσεπρεβίρης. Η μοσεπρεβίρη δεν πρέπει να χορηγείται απουσία του PegIntron και της ριμπαβιρίνης.

Καθώς η συμμόρφωση μπορεί να είναι σημαντική για την έκβαση της θεραπείας, η δόση του PegIntron και της ριμπαβιρίνης πρέπει να τηρείται όσο το δυνατόν πλησιέστερα στη συνιστώμενη καθιερωμένη δόση. Σε κλινικές δοκιμές αναπτύχθηκαν κατευθυντήριες οδηγίες για την τροποποίηση της δοσολογίας.

Οδηγίες μείωσης της δοσολογίας για θεραπεία συνδυασμού

Πίνακας 2α Οδηγίες τροποποίησης της δοσολογίας για θεραπεία συνδυασμού βάσει εργαστηριακών παραμέτρων

Εργαστηριακές τιμές	Μειώστε μόνο τη ημερήσια δόση της ριμπαβιρίνης (βλ. σημείωση 1) εάν:	Μειώστε μόνο τη δόση PegIntron (βλ. σημείωση 2) εάν:	Διακόψτε τη θεραπεία συνδυασμού εάν:
Αιμοσφαιρίνη	≥ 8,5 g/dl και < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Ενήλικες: Αιμοσφαιρίνη σε Ασθενείς με ιστορικό σταθεροποιημένης καρδιακής νόσου Παιδιά και έφηβοι: δεν εφαρμόζεται	Μείωση κατά ≥ 2 g/dl κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε περιόδου 4 εβδομάδων κατά τη διάρκεια της θεραπείας (μόνιμη μείωση της δόσης)		< 12 g/dl μετά από 4 εβδομάδες από τη μείωση της δόσης
Λευκοκύτταρα	-	≥ 1,0 x 10 ⁹ /l και < 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1,0 x 10 ⁹ /l
Ουδετερόφιλα	-	≥ 0,5 x 10 ⁹ /l και < 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Αιμοπετάλια	-	≥ 25 x 10 ⁹ /l και < 50 x 10 ⁹ /l (ενήλικες) ≥ 50 x 10 ⁹ /l και < 70 x 10 ⁹ /l (παιδιά και έφηβοι)	< 25 x 10 ⁹ /l (ενήλικες) < 50 x 10 ⁹ /l (παιδιά και έφηβοι)
Χολερυθρίνη - άμεση	-	-	2,5 x ΑΦΟ*
Χολερυθρίνη - έμμεση	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (για > 4 εβδομάδες)
Κρεατινίνη Ορού	-	-	> 2,0 mg/dl
Κάθαρση Κρεατινίνης	-	-	Τερματίστε τη ριμπαβιρίνη εάν η CrCL < 50ml/λεπτό
Αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) ή Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)	-	-	2 x τιμή κατά την έναρξη θεραπείας και > 10 x ΑΦΟ* 2 x τιμή κατά την έναρξη θεραπείας και > 10 x ΑΦΟ*

* Ανώτερο φυσιολογικό όριο

Φαρμακωτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Σημείωση 1: Στους ενήλικες ασθενείς η 1^η μείωση της δόσης της ριμπαβιρίνης είναι κατά 200 mg/ημέρα (εκτός από τους ασθενείς που λαμβάνουν τα 1.400 mg, η μείωση της δόσης θα πρέπει να είναι κατά 400 mg/ημέρα). Εάν χρειάζεται, η 2^η μείωση της δόσης της ριμπαβιρίνης είναι κατά επιπλέον 200 mg/ημέρα. Οι ασθενείς των οποίων η δόση της ριμπαβιρίνης μειώνεται στα 600 mg ημερησίως λαμβάνουν ένα καψάκιο των 200 mg το πρωί και δύο καψάκια των 200 mg το βράδυ.

Στα παιδιά και τους έφηβους ασθενείς η 1^η μείωση της δόσης της ριμπαβιρίνης είναι στα 12 mg/kg/ημέρα, η 2^η μείωση της δόσης της ριμπαβιρίνης είναι στα 8 mg/kg/ημέρα.

Σημείωση 2: Στους ενήλικες ασθενείς η 1^η μείωση της δόσης του PegIntron είναι σε 1 μg/kg/εβδομάδα. Εάν χρειάζεται, η 2^η μείωση της δόσης του PegIntron είναι σε 0,5 μg/kg/εβδομάδα. Για ασθενείς υπό μονοθεραπεία με PegIntron: ανατρέξτε στην ενότητα των οδηγιών για μείωση της δόσης μονοθεραπείας για τη μείωση της δόσης. Στα παιδιά και τους έφηβους ασθενείς η 1^η μείωση της δόσης του PegIntron είναι στα 40 μg/m²/εβδομάδα, η 2^η μείωση της δόσης του PegIntron είναι στα 20 μg/m²/εβδομάδα.

Η μείωση της δοσολογίας του PegIntron σε ενήλικες μπορεί να επιτευχθεί μειώνοντας τον συνταγογραφημένο όγκο ή χρησιμοποιώντας μια δόση μικρότερης περιεκτικότητας όφως υποδεικνύεται στον Πίνακα 2β. Η μείωση της δόσης του PegIntron σε παιδιά και έφηβους επιτυγχάνεται τροποποιώντας τη συνιστώμενη δόση σε μια διαδικασία δύο βημάτων από την αρχική δόση έναρξης των 60 μg/m²/εβδομάδα, στα 40 μg/m²/εβδομάδα, μετά στα 20 μg/m²/εβδομάδα, εάν χρειάζεται.

Πίνακας 2β Μείωση της δόσης του PegIntron σε δύο βήματα στη θεραπεία συνδυασμού σε ενήλικες

Πρώτη μείωση της δόσης σε PegIntron 1 μg/kg				Δεύτερη μείωση της δόσης σε PegIntron 0,5 μg/kg			
Σωματικό βάρος (kg)	Περιεκτικότητα PegIntron (μg/0,5 ml)	Ποσότητα του PegIntron προς χορήγηση (μg)	Όγκος του PegIntron προς χορήγηση (ml)	Σωματικό βάρος (kg)	Περιεκτικότητα PegIntron (μg/0,5 ml)	Ποσότητα του PegIntron προς χορήγηση (μg)	Όγκος του PegIntron προς χορήγηση (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	80	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Οδηγίες μείωσης της δοσολογίας για μονοθεραπεία με PegIntron σε ενήλικες

Οδηγίες τροποποίησης της δοσολογίας για ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία με PegIntron υποδεικνύονται στον Πίνακα 3α.

Πίνακας 3α Οδηγίες τροποποίησης της δοσολογίας για PegIntron μονοθεραπεία σε ενήλικες με βάση εργαστηριακές παραμέτρους

Εργαστηριακές τιμές	Μειώστε τη δόση PegIntron στο μισό εάν:	Διακόψτε το PegIntron εάν:
Ουδετερόφιλα	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ και $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Αιμοπετάλια	$\geq 25 \times 10^9/l$ και $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Για τους ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε μονοθεραπεία με PegIntron 0,5 µg/kg, η μείωση της δοσολογίας μπορεί να επιτευχθεί μειώνοντας τον συνταγογραφημένο όγκο κατά το ήμισυ, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3β.

Πίνακας 3β Μειωμένη δόση του PegIntron (0,25 µg/kg) για το σχήμα μονοθεραπείας με 0,5 µg/kg σε ενήλικες

Σωματικό βάρος (kg)	Περιεκτικότητα PegIntron (µg/0,5 ml)	Ποσότητα του PegIntron προς χορήγηση (µg)	Όγκος του PegIntron προς χορήγηση (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

Η ελάχιστη χορηγούμενη ποσότητα για την πένα είναι 0,2 ml.

* Πρέπει να χρησιμοποιείται φιαλίδιο.

** Για ασθενείς > 120 kg, η δόση του PegIntron θα πρέπει να υπολογίζεται με βάση το ατομικό σωματικό βάρος του ασθενή. Αυτό μπορεί να απαιτεί συνδυασμούς διάφορων περιεκτικότητας και όγκων των δόσεων PegIntron.

Για τους ενήλικες ασθενείς που κάνουν μονοθεραπεία με PegIntron 1,0 µg/kg, η μείωση της δοσολογίας μπορεί να επιτευχθεί μειώνοντας τον συνταγογραφημένο όγκο κατά το ήμισυ ή χρησιμοποιώντας μια δόση μικρότερης περιεκτικότητας όπως υποδεικνύεται στον Πίνακα 3γ.

Πίνακας 3γ Μειωμένη δόση του PegIntron (0,5 µg/kg) για το σχήμα μονοθεραπείας με 1 µg/kg σε ενήλικες

Σωματικό βάρος (kg)	Περιεκτικότητα PegIntron (µg/0,5 ml)	Ποσότητα του PegIntron προς χορήγηση (µg)	Όγκος του PegIntron προς χορήγηση (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

Η ελάχιστη χορηγούμενη ποσότητα για την πένα είναι 0,2 ml.

* Πρέπει να χρησιμοποιείται φιαλίδιο.

** Για ασθενείς > 120 kg, η δόση του PegIntron θα πρέπει να υπολογίζεται με βάση το ατομικό σωματικό βάρος του ασθενή. Αυτό μπορεί να απαιτεί συνδυασμούς διάφορων περιεκτικότητας και όγκων των δόσεων PegIntron.

Ειδικό πλάνο

Νεφρική δυσλειτουργία

Μονοθεραπεία

Το PegIntron θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/λεπτό), η δόση έναρξης του PegIntron θα πρέπει να μειώνεται κατά 25 %.

Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 ml/λεπτό) θα πρέπει να μειώσουν τη δόση έναρξης του PegIntron κατά 50 %. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση του PegIntron σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/λεπτό (βλ. παράγραφο 5.2). Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, περιλαμβανομένων αυτών σε αιμοδιύλιση, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Εάν η νεφρική λειτουργία μειωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η θεραπεία με PegIntron θα πρέπει να τερματίζεται.

Θεραπεία συνδυασμού

Ασθενείς με καθαρή κρεατινίνης < 50 ml/λεπτό δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (βλ. την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης). Όταν χορηγείται σε θεραπεία συνδυασμού, οι ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά αναφορικά με την ανάπτυξη αναιμίας.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της θεραπείας με PegIntron δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, επομένως το PegIntron δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς του ασθενείς.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Δεν υπάρχουν εμφανείς επιδράσεις εξαρτώμενες από την ηλικία στη φαρμακοκινητική του PegIntron. Στοιχεία από ηλικιωμένους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με μία εφ' άπαξ δόση PegIntron συνιστούν ότι δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης του PegIntron με βάση την ηλικία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το PegIntron μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 ετών και άνω.

Τρόπος χορήγησης

Το PegIntron θα πρέπει να χορηγείται ως μια υποδόρια ένεση. Για πληροφορίες σχετικά με τον ιδιαίτερο χειρισμό, βλ. παράγραφο 6.6. Οι ασθενείς μπορούν να κάνουν μόνοι τους την ένεση, εάν ο γιατρός τους κρίνει ότι αυτό είναι ενδεδειγμένο και με ιατρική παρακολούθηση όπου είναι απαραίτητο.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποια από τις ιντερφερόνες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1,
- Ιστορικό σοβαρής προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ασταθούς ή μη ελεγχόμενης καρδιακής νόσου που, τελευταίους έξι μήνες (βλ. παράγραφο 4.4),
- Σοβαρές ιατρικές καταστάσεις που προκαλούν εξασθένηση,
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα ή ιστορικό αυτοάνοσης νόσου,
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος,
- Προϋπάρχουσα θυρεοειδική νόσος εκτός εάν μπορεί να ελεγχθεί με συμβατική θεραπεία,
- Επιληψία και/ή διαταραγμένη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ),
- HCV/HIV ασθενείς με κίρρωση και βαθμολογία ≥ 6 κατά Child-Pugh,
- Συνδυασμός του PegIntron με τεμπιβουδίνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

- Υπέρση, ή ιστορικό σοβαρής ψυχιατρικής κατάστασης, ειδικότερα σοβαρή κατάθλιψη, ιδεασμός αυτοκτονίας ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Θεραπεία συνδυασμού

βλ. επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης και της μοσεπρεβίρης εάν πρόκειται να χορηγηθεί PegIntron σε θεραπεία συνδυασμού σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ)

Σοβαρές επιδράσεις στο ΚΝΣ, ιδιαίτερα κατάθλιψη, ιδεασμός αυτοκτονίας και απόπειρα αυτοκτονίας έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PegIntron, ακόμα και μετά τον τερματισμό της θεραπείας κυρίως κατά τη διάρκεια της 6μηνης περιόδου παρακολούθησης. Με τις ιντερφερόνες άλφα παρατηρήθηκαν άλλες επιδράσεις στο ΚΝΣ που συμπεριλάμβαναν

επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων όπως ιδεασμός ανθρωποκτονίας), διπολικές διαταραχές, μανία, σύγχυση και μεταβολές της ψυχικής σας κατάστασης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ψυχιατρικών διαταραχών. Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, η δυνητική σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από το συνταγογραφούντα γιατρό και θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη για επαρκή θεραπευτική αντιμετώπιση. Εάν τα ψυχιατρικά συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινώνονται, ή εάν ταυτοποιηθεί ιδεασμός αυτοκτονίας ή ανθρωποκτονίας, συνιστάται να τερματισθεί η θεραπεία με PegIntron, και παρακολούθηση του ασθενούς, με ψυχιατρική παρέμβαση όπως κρίνεται κατάλληλα.

Ασθενείς με ύπαρξη, ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων

Εάν η θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b έχει κριθεί απαραίτητη σε ενήλικες ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων, αυτή θα πρέπει να ξεκινήσει μόνον αφού διασφαλιστεί κατάλληλη εξατομικευμένη διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση της ψυχιατρικής κατάστασης.

- Η χρήση του PegIntron σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Μεταξύ των παιδιών και των εφήβων που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ιδεασμός αυτοκτονίας ή απόπειρες αυτοκτονίας αναφέρθηκαν πιο συχνά συγκριτικά με τους ενήλικες ασθενείς (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της 6μηνης περιόδου παρακολούθησης μετά τη θεραπεία. Όπως και στους ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι εμφάνισαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια και υπνηλία).

Ασθενείς που κάνουν χρήση/κατάχρηση ουσιών

Ασθενείς με λοίμωξη HCV, οι οποίοι εμφανίζουν μια συνυπάρχουσα διαταραχή χρήσης ουσιών (οινόπνευμα, κάνναβη κ.λπ.), εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ψυχιατρικών διαταραχών ή παρόξυνσης ήδη υπαρχουσών ψυχιατρικών διαταραχών όταν λαμβάνουν θεραπεία με άλφα ιντερφερόνη. Εάν η θεραπεία με άλφα ιντερφερόνη κριθεί απαραίτητη σε αυτούς τους ασθενείς, η παρουσία ψυχιατρικών συν-νοσηροτήτων και η πιθανότητα χρήσης άλλων ουσιών πρέπει να εκτιμηθούν προσεκτικά και να αντιμετωπιστούν επαρκώς πριν την έναρξη της θεραπείας. Εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διεπιστημονικής προσέγγισης για την αξιολόγηση, θεραπεία και παρακολούθηση του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένης της αναζήτησης συμβουλής από έναν επαγγελματία του κλάμα ψυχικής υγείας ή έναν ειδικό στον εθισμό. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ακόμα και μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνιστάται άμεση παρέμβαση σε περίπτωση επανεμφάνισης ή ανάπτυξης ψυχιατρικών διαταραχών και χρήσης ουσιών.

Ανάπτυξη και εξέλιξη (παιδιά και έφηβοι)

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας διάρκειας έως 48 εβδομάδες σε ασθενείς ηλικίας 3 έως και 17 ετών, η απώλεια σωματικού βάρους και η αναστολή της ανάπτυξης ήταν συχνές. Τα μακροπρόθεσμα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης ριμπαβιρίνης είναι ενδεικτικά της σημαντικής καθυστέρησης στην ανάπτυξη. Τριάντα δύο τοις εκατό (30/94) των ατόμων επέδειξε μείωση > 15 ποσοστημοριακές μονάδες στο εκατοστιαίο «ύψος για την ηλικία», 5 έτη μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου σε παιδιά κατά περίπτωση

Το αναμενόμενο όφελος της θεραπείας θα πρέπει να ζυγισθεί προσεκτικά έναντι των ευρημάτων ασφάλειας που παρατηρήθηκαν για τα παιδιά και τους εφήβους στις κλινικές δοκιμές (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

- Είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι η θεραπεία συνδυασμού προκάλεσε μία αναστολή της ανάπτυξης, που οδήγησε σε μειωμένο ύψος σε μερικούς ασθενείς.
- Ο κίνδυνος αυτός θα πρέπει να ζυγισθεί έναντι των χαρακτηριστικών της νόσου του παιδιού, όπως στοιχεία εξέλιξης της νόσου (κυρίως ίνωση), συν-νοσηρότητες που μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την εξέλιξη της νόσου (όπως συν-λοίμωξη με HIV), καθώς και προγνωστικοί παράγοντες ανταπόκρισης, (γονότυπος HCV και ιικό φορτίο).

Όποτε είναι δυνατό το παιδί θα πρέπει να λαμβάνει θεραπεία μετά την αιφνίδια ανάπτυξη κατά την εφηβεία, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος αναστολής της ανάπτυξης. Παρ' όλο που τα δεδομένα είναι περιορισμένα, δεν υπήρξαν αποδείξεις μακροχρόνιων επιδράσεων στη σεξουαλική ωρίμανση κατά την 5-ετή παρατηρητική μελέτη παρακολούθησης.

Πιο σημαντική διαταραχή της συνείδησης και κόμα, περιλαμβανομένων περιστατικών εγκεφαλοπάθειας, έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς, συνήθως ηλικιωμένους, που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με υψηλότερες δόσεις για ογκολογικές ενδείξεις. Ενώ αυτού του τύπου οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικώς αναστρέψιμες σε μερικούς ασθενείς, για την πλήρη υποχώρησή τους απαιτήθηκαν μέχρι τρεις εβδομάδες. Πολύ σπάνια, έχουν εμφανισθεί σπασμοί με υψηλές δόσεις ιντερφερόνης άλφα.

Όλοι οι ασθενείς στις επιλεγμένες μελέτες για χρόνια ηπατίτιδα C είχαν μια ηπατική βιοψία πριν ενταχθούν σε αυτές, αλλά σε ορισμένα περιστατικά (π.χ. ασθενείς με γονότυπο 2 και 3), μπορεί η θεραπεία να ξεκινήσει χωρίς ιστολογική τεκμηρίωση. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν οι τρέχουσες οδηγίες θεραπείας για το αν χρειάζεται ηπατική βιοψία πριν την έναρξη της θεραπείας.

Οξεία υπερευαισθησία

Οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος, αναφυλαξία) σπανίως έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b. Σε περίπτωση που αναπτυχθεί τέτοια αντίδραση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PegIntron, διακόψτε τη θεραπεία και αρχίστε την κατάλληλη ιατρική θεραπεία αμέσως. Παροδικά εξανθήματα δεν επιβάλλουν τη διακοπή της θεραπείας.

Καρδιαγγειακό σύστημα

Όπως με την ιντερφερόνη άλφα-2b, ενήλικες ασθενείς με ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, εμφράγματος του μυοκαρδίου και/ή προηγουμένως ή παρούσες διαταραχές τύπου αρρυθμίας, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με PegIntron, χρειάζονται επισταμένη παρακολούθηση. Στους ασθενείς οι οποίοι έχουν προϋπάρχουσες καρδιακές ανωμαλίες συνιστάται να γίνονται ηλεκτροκαρδιογραφήματα τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι καρδιακές αρρυθμίες (κυρίως οι υπερκοιλιακές) συνήθως ανταποκρίνονται στη συμβατική αγωγή, αλλά μπορεί να απαιτήσουν διακοπή της θεραπείας με PegIntron. Δεν υπάρχουν στοιχεία σε παιδιά ή εφήβους με ιστορικό καρδιακής νόσου.

Ηπατική Ανεπάρκεια

Το PegIntron αυξάνει τον κίνδυνο άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης και θανάτου σε ασθενείς με κίρρωση. Όπως με όλες τις ιντερφερόνες, διακόψτε τη θεραπεία με PegIntron σε ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν επιμήκυνση των δεικτών της πήξης, η οποία μπορεί να είναι ενδεικτική άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης. Τα ηπατικά ένζυμα και η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε κίρρωτικούς ασθενείς.

Πυρεξία

Αν και η πυρεξία μπορεί να συσχετισθεί με το γριπώδες σύνδρομο που αναφέρεται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη, άλλες αιτίες επίμονης πυρεξίας πρέπει να αποκλεισθούν.

Ενυδάτωση

Πρέπει να διατηρείται επαρκής ενυδάτωση των ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με PegIntron, εφόσον σε ορισμένους ασθενείς παρατηρήθηκε υπόταση συνδεδεμένη με μείωση υγρών κατά τη θεραπεία με άλφα ιντερφερόνες. Μπορεί να κριθεί αναγκαία η υποκατάσταση υγρών.

Αναπνευστικές διαταραχές

Σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν ιντερφερόνη άλφα, σπανίως παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά κατέληξαν σε θάνατο. Σε κάθε ασθενή ο οποίος εμφανίζει πυρεξία, βήχα, δύσπνοια ή άλλα αναπνευστικά συμπτώματα πρέπει να γίνεται ακτινογραφία θώρακος. Εάν η ακτινογραφία θώρακος δείξει πνευμονικές διηθήσεις ή εάν υπάρχουν ενδείξεις διαταραχής της πνευμονικής λειτουργίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά και, αν χρειάζεται, να διακοπεί η ιντερφερόνη άλφα. Η άμεση διακοπή της χορήγησης ιντερφερόνης άλφα και

η θεραπεία με κορτικοστεροειδή φαίνεται να συνδέεται με υποχώρηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από το αναπνευστικό σύστημα.

Αυτοάνοση νόσος

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων και αυτοάνοσων διαταραχών κατά τη θεραπεία με ιντερφερόνες άλφα. Ασθενείς με προδιάθεση σε αυτοάνοσες διαταραχές παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο. Ασθενείς με ενδείξεις ή συμπτώματα συμβατά με αυτοάνοσες διαταραχές θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά, καθώς και να εκτιμηθεί εκ νέου η σχέση οφέλους-κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας με ιντερφερόνες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Αλλαγές θυρεοειδούς και παράγραφο 4.8).

Περιπτώσεις συνδρόμου Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη. Αυτό το σύνδρομο είναι μια κοκκιοματώδης φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει του οφθαλμούς, το ακουστικό σύστημα, τα μηνίγγια και το δέρμα. Εάν υπάρχουν υποψίες για σύνδρομο VKH, η αντιική θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί και να εξετάζεται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.8).

Οφθαλμικές μεταβολές

Οφθαλμολογικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων αιμορραγιών αμφιβληστροειδούς, εξιδρωμάτων του αμφιβληστροειδούς, ορώδους αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς και απόφραξης της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας έχουν αναφερθεί σε σπάνιες περιπτώσεις μετά από θεραπεία με ιντερφερόνες άλφα (βλ. παράγραφο 4.8). Όλοι οι ασθενείς πρέπει να κάνουν οφθαλμολογική εξέταση κατά την έναρξη της θεραπείας. Όποιος ασθενής παραπονεθεί για οφθαλμικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης απώλειας στην οπτική οξύτητα ή στο οπτικό πεδίο, πρέπει να κάνει μια άμεση και γενική εξέταση των οφθαλμών. Συνιστάται μια περιοδική κλινική εξέταση της όρασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PegIntron, ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαταραχές που μπορεί να σχετίζονται με αμφιβληστροειδοπάθεια, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή η υπέρταση. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή του PegIntron σε ασθενείς που εμφανίζουν νέα ή επιδεινούμενες οφθαλμολογικές διαταραχές.

Θυρεοειδικές διαταραχές

Σπάνια, ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα για χρόνια ηπατίτιδα C έχουν αναπτύξει θυρεοειδικές ανωμαλίες, είτε υποθυρεοειδισμό είτε υπερθυρεοειδισμό. Περίπου το 21 % των παιδιών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με PegIntron/ριμπαβιρίνη ανέπτυξε αύξηση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Έντονο άλλο 2 % περίπου είχε παροδική μείωση κάτω από το ελάχιστο φυσιολογικό όριο. Πριν από την έναρξη της αγωγής με PegIntron, θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της TSH και κάθε ανωμαλία του θυρεοειδούς που ανιχνεύεται εκείνη τη χρονική στιγμή πρέπει να αντιμετωπίζεται με συμβατική αγωγή. Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ο ασθενής αναπτύξει συμπτώματα συμβατά με πιθανή θυρεοειδική δυσλειτουργία, προσδιορίστε τα επίπεδα της TSH. Επί παρουσίας θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, η θεραπεία με PegIntron μπορεί να συνεχιστεί εφόσον τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρούνται εντός των φυσιολογικών ορίων με φάρμακο. Τα παιδιά και οι εφήβοι θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 3 μήνες για ένδειξη δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς (π.χ. TSH).

Διαταραχές του μεταβολισμού

Έχει παρατηρηθεί, μερικές φορές σοβαρή, υπερτριγλυκεριδαιμία και επιδείνωση της υπερτριγλυκεριδαιμίας. Επομένως συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων των λιπιδίων.

Συν-λοίμωξη HCV/HIV

Μιτοχονδριακή τοξικότητα και γαλακτική οξέωση

Ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV που λαμβάνουν Αντι-ρετροϊκή Θεραπεία Υψηλής Δραστηριότητας (HAART) μπορούν να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για γαλακτική οξέωση. Συνιστάται προσοχή όταν προστίθεται PegIntron και ριμπαβιρίνη στη θεραπεία HAART (βλ. ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης).

Άρση της ηπατικής αντιρρόπησης σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV με προχωρημένη κίρρωση

Ασθενείς με συν-λοίμωξη και προχωρημένη κίρρωση που λαμβάνουν HAART μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένο κίνδυνο άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης και θανάτου. Η προσθήκη μονοθεραπείας με ιντερφερόνες άλφα ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο

σε αυτή την υποομάδα ασθενών. Άλλοι παράγοντες κατά την έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με συν-λοίμωξη που μπορούν να συσχετισθούν με έναν υψηλότερο κίνδυνο άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης περιλαμβάνουν θεραπεία με διδανοσίνη και αυξημένη συγκέντρωση χολερυθρίνης ορού.

Ασθενείς με συν-λοίμωξη που λαμβάνουν θεραπεία και κατά του ρετροϊού (ARV) και κατά της ηπατίτιδας θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, αξιολογώντας τη βαθμολογία τους κατά Child-Pugh κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ασθενείς που οδηγούνται σε άρση της ηπατικής αντιρρόπησης θα πρέπει να τερματίζουν αμέσως τη θεραπεία τους κατά της ηπατίτιδας και να επαναξιολογούν την ARV θεραπεία.

Αιματολογικές διαταραχές σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV

Ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV που λαμβάνουν θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b/ριμπαβιρίνη και HAART μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν αιματολογικές ανωμαλίες (όπως ουδετεροπενία, θρομβοπενία και αναιμία) συγκριτικά με τους ασθενείς μόνο με HCV λοίμωξη. Παρόλο που, η πλειοψηφία αυτών μπορούσε να διαχειρισθεί με μείωση της δόσης, θα πρέπει να πραγματοποιείται στενή παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2 και παρακάτω «Εργαστηριακές εξετάσεις» και παράγραφο 4.8).

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία συνδυασμού με PegIntron και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας και συνεπώς η ταυτόχρονη χρήση αυτού του συνδυασμού με ζιδοβουδίνη δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με χαμηλούς αριθμούς CD4

Σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV, είναι διαθέσιμα περιορισμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια (N = 25) σε άτομα με αριθμούς CD4 μικρότερους από 200 κύτταρα/μλ. Απαιτείται επομένως προσοχή στη θεραπεία των ασθενών με χαμηλούς αριθμούς CD4.

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στις αντίστοιχες ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων κατά του ρετροϊού που πρόκειται να ληφθούν ταυτόχρονα με τη θεραπεία για HCV για ενημέρωση και διαχείριση των τοξικοτήτων συγκεκριμένων για κάθε προϊόν και για το ενδεχόμενο αλληλεπικαλυπτόμενων τοξικοτήτων με PegIntron και ριμπαβιρίνη.

Συν-λοίμωξη HCV/HBV

Περιπτώσεις επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β (μερικές με σοβαρές επιπτώσεις) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με συν-λοίμωξη με τους ιούς της ηπατίτιδας Β και C που λάμβαναν θεραπεία με ιντερφερόνη. Η συχνότητα μιας τέτοιας επανενεργοποίησης φαίνεται να είναι χαμηλή. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για ηπατίτιδα Β πριν την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη για την ηπατίτιδα C. Οι ασθενείς με συν-λοίμωξη με ηπατίτιδα Β και C θα πρέπει έπειτα να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία συνδυασμού PegIntron και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η στοματιά μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στομάχου κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό PegIntron και ριμπαβιρίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να βουρτσίζουν τα δόντια τους επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχουν τακτικές οδοντιατρικές εξετάσεις. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν συμβεί αυτή η αντίδραση, θα πρέπει να τους συμβουλευσετε να ξεπλύνουν μετά επιμελώς το στόμα τους.

Δέκτες μοσχευμάτων οργάνων

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του PegIntron μόνου ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ηπατίτιδας C σε δέκτες μοσχεύματος ήπατος ή άλλων οργάνων δεν έχει μελετηθεί. Προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν ότι η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα μπορεί να

σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος. Έχει επίσης αναφερθεί απόρριψη ηπατικού μοσχεύματος.

Άλλα

Λόγω αναφορών παρόξυνσης προϋπάρχουσας ψωριασικής νόσου και σαρκοείδωσης από την ιντερφερόνη άλφα η χρήση του PegIntron σε ασθενείς με ψωρίαση ή σαρκοείδωση συνιστάται μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο.

Εργαστηριακές εξετάσεις

Κλασικές αιματολογικές εξετάσεις, βιοχημικές αναλύσεις αίματος και εξέταση της λειτουργίας του θυρεοειδούς πρέπει να διεξάγονται σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας. Αποδεκτές τιμές κατά την έναρξη θεραπείας οι οποίες μπορούν να θεωρηθούν σαν οδηγός πριν από την έναρξη της θεραπείας με PegIntron είναι:

- Αιμοπετάλια $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Αριθμός ουδετερόφιλων $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- TSH επίπεδα πρέπει να είναι εντός φυσιολογικών ορίων

Εργαστηριακές αξιολογήσεις πρέπει να διεξάγονται στις εβδομάδες 2 και 4 της θεραπείας, και κατόπιν περιοδικά όπως ενδείκνυται κλινικά. Το HCV-RNA θα πρέπει να μετράται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Μακροχρόνια μονοθεραπεία συντήρησης

Σε μια κλινική μελέτη έχει δειχθεί ότι η πεγκιντερφερόνη άλφα-2a σε χαμηλή δόση (0,5 μg/kg/εβδομάδα) δεν είναι αποτελεσματική σε μακροχρόνια μονοθεραπεία συντήρησης (για μέση διάρκεια 2,5 ετών) για την πρόληψη της εξέλιξης της νόσου σε μη ανταποκριθέντες με αντιρροπούμενη κίρρωση. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση στο χρόνο μέχρι την ανάπτυξη του πρώτου κλινικού συμβάματος (άρση της ηπατικής αντιρόπησης, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, θάνατος και/ή μεταμόσχευση ήπατος) συγκριτικά με την απουσία θεραπευτικής αγωγής. Συνεπώς, το PegIntron δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως μακροχρόνια μονοθεραπεία συντήρησης.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του PegIntron

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, με δυσασπορρόφηση γλυκόζης γαλακτόζης ή με ανεπάρκεια σακχαράσης-ισομαλτάσης δεν θα πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 0,7 ml, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Τελμιπιβουδίνη

Μια κλινική δοκιμή που διερευνούσε τον συνδυασμό τελμιπιβουδίνης, 600 mg ημερησίως, με πεγκιλωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a, 180 μικρογραμμάρια μία φορά την εβδομάδα με υποδόρια χορήγηση, υποδεικνύει ότι αυτός ο συνδυασμός σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης περιφερικής νευροπάθειας. Ο μηχανισμός πίσω από αυτά τα συμβάματα δεν είναι γνωστός (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5 της ΠΧΠ της τελμιπιβουδίνης). Επιπλέον, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τελμιπιβουδίνης σε συνδυασμό με ιντερφερόνες για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B δεν έχουν τεκμηριωθεί. Συνεπώς, ο συνδυασμός του PegIntron με τελμιπιβουδίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Μεθαδόνη

Σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C οι οποίοι ήταν σε σταθερή θεραπεία συντήρησης με μεθαδόνη και που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν πεγκιντερφερόνη άλφα-2b, η προσθήκη 1,5 μικρογραμμάρια/kg/εβδομάδα PegIntron υποδορίως για 4 εβδομάδες αύξησε την AUC της R-μεθαδόνης κατά περίπου 15 % (95 % CI για μια εκτίμηση του λόγου AUC 103 – 128 %). Η κλινική

σημασία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη, ωστόσο οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα αυξημένης επίδρασης καταστολής, καθώς και αναπνευστικής καταστολής. Ειδικά σε ασθενείς σε υψηλή δόση μεθαδόνης, θα πρέπει να εκτιμάται ο κίνδυνος για παράταση του QTc.

Επίδραση της Πεγκιντερφερόνης άλφα-2b σε Ταυτόχρονα Χορηγούμενα Φάρμακα

Η δυνητική αλληλεπίδραση της πεγκιντερφερόνης άλφα-2b (PegIntron) σε υποστρώματα μεταβολικών ενζύμων αξιολογήθηκε σε 3 μελέτες κλινικής φαρμακολογίας πολλαπλών δόσεων. Σε αυτές τις μελέτες, οι επιδράσεις των σχημάτων πολλαπλών δόσεων πεγκιντερφερόνης άλφα-2b (PegIntron) διερευνήθηκαν σε άτομα με Ηπατίτιδα C (1,5 μg/εβδομάδα) ή υγιή άτομα (1 μg/εβδομάδα ή 3 μg/εβδομάδα) (Πίνακας 4). Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της πεγκιντερφερόνης άλφα-2b (PegIntron) και της τολμπουταμίδης, της μιδαζολάμης ή της δαψόνης. Επομένως, δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας όταν η πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (PegIntron) χορηγείται με φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP2C9, το CYP3A4 και τη Ν-ακετυλτρανσφεράση. Η ταυτόχρονη χορήγηση πεγκιντερφερόνης άλφα-2b (PegIntron) με καφεΐνη ή δεσιπραμίνη προκάλεσε μέτρια αύξηση της έκθεσης σε καφεΐνη και δεσιπραμίνη. Όταν στους ασθενείς χορηγείται PegIntron με φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP1A2 ή το CYP2D6, το μέγεθος της μείωσης στη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P 450 δεν είναι πιθανό να έχει κλινικό αντίκτυπο, εκτός από την περίπτωση φαρμάκων που έχουν στενό θεραπευτικό εύρος (Πίνακας 5).

Πίνακας 4 Επίδραση της Πεγκιντερφερόνης άλφα-2b σε Ταυτόχρονα Χορηγούμενα Φάρμακα

Ταυτόχρονα Χορηγούμενο Φάρμακο	Δόση πεγκιντερφερόνης άλφα-2b	Πληθυσμός Μελέτης	Γεωμετρικός Μέσος Λόγος (Λόγος με/χωρίς πεγκιντερφερόνη άλφα-2b)	
			AUC (90% CI)	C _{max} (90% CI)
Καφεΐνη (υπόστρωμα CYP1A2)	1,5 μg/kg/εβδομάδα (4 εβδομάδες)	Άτομα με Χρόνια Ηπατίτιδα C (N=22)	1,39 (1,27, 1,51)	1,02 (0,95, 1,09)
	1 μg/kg/εβδομάδα (4 εβδομάδες)	Υγιή Άτομα (N=24)	1,18 (1,07, 1,31)	1,12 (1,05, 1,19)
	3 μg/kg/εβδομάδα (2 εβδομάδες)	Υγιή Άτομα (N=13)	1,36 (1,25, 1,49)	1,16 (1,10, 1,24)
Τολμπουταμίδη (υπόστρωμα CYP2C9)	1,5 μg/kg/εβδομάδα (4 εβδομάδες)	Άτομα με Χρόνια Ηπατίτιδα C (N=22)	1,1# (0,94, 1,28)	ΔΕ
	1 μg/kg/εβδομάδα (4 εβδομάδες)	Υγιή Άτομα (N=24)	0,90# (0,81, 1,00)	ΔΕ
	3 μg/kg/εβδομάδα (2 εβδομάδες)	Υγιή Άτομα (N=13)	0,95 (0,89, 1,01)	0,99 (0,92, 1,07)
Υδροβρωϊκή δεξτροπροορφάνη (υπόστρωμα CYP2D6 και CYP3A)	1,5 μg/kg/εβδομάδα (4 εβδομάδες)	Άτομα με Χρόνια Ηπατίτιδα C (N=22)	0,96## (0,73, 1,26)	ΔΕ
	1 μg/kg/εβδομάδα (4 εβδομάδες)	Υγιή Άτομα (N=24)	2,03# (1,55, 2,67)	ΔΕ
Δεσιπραμίνη (υπόστρωμα CYP2D6)	3 μg/kg/εβδομάδα (2 εβδομάδες)	Υγιή Άτομα (N=13)	1,30 (1,18, 1,43)	1,08 (1,00, 1,16)
Μιδαζολάμη (υπόστρωμα CYP3A4)	1,5 μg/kg/εβδομάδα (4 εβδομάδες)	Άτομα με Χρόνια Ηπατίτιδα C (N=24)	1,07 (0,91, 1,25)	1,12 (0,94, 1,33)
	1 μg/kg/εβδομάδα (4 εβδομάδες)	Υγιή Άτομα (N=24)	1,07 (0,99, 1,16)	1,33 (1,15, 1,53)

Ταυτόχρονα Χορηγούμενο Φάρμακο	Δόση πεγκιντερφερόνης άλφα-2b	Πληθυσμός Μελέτης	Γεωμετρικός Μέσος Λόγος (Λόγος με/χωρίς πεγκιντερφερόνη άλφα-2b)	
			AUC (90% CI)	C _{max} (90% CI)
	3 μg/kg/εβδομάδα (2 εβδομάδες)	Υγιή Άτομα (N=13)	1,18 (1,06, 1,32)	1,24 (1,07, 1,43)
Δαψόνη (υπόστρωμα N-ακετυλτρανσφεράσης)	1,5 μg/kg/εβδομάδα (4 εβδομάδες)	Άτομα με Χρόνια Ηπατίτιδα C (N=24)	1,05 (1,02, 1,08)	1,03 (1,00, 1,06)

Υπολογισμένος από δεδομένα από ούρα, συλλεχθέντα εντός ενός χρονικού διαστήματος 48 ωρών

Υπολογισμένος από δεδομένα από ούρα, συλλεχθέντα εντός ενός χρονικού διαστήματος 24 ωρών

Πίνακας 5 Προφυλάξεις για την ταυτόχρονη χορήγηση (το PegIntron θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν χορηγείται ταυτόχρονα με τα ακόλουθα φάρμακα)

Φάρμακα	Σημεία, Συμπτώματα και Θεραπεία	Μηχανισμός και Παράγοντες Κινδύνου
Θεοφυλλίνη	Η ταυτόχρονη χορήγηση θεοφυλλίνης με το προϊόν (PegIntron) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις θεοφυλλίνης στο αίμα. Συνιστάται προσεκτική ταυτόχρονη χορήγηση της θεοφυλλίνης με το προϊόν (PegIntron). Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πληροφορίες του φύλλου οδηγιών χρήσης της θεοφυλλίνης εντός της συσκευασίας, όταν αυτή χορηγείται ταυτόχρονα με το προϊόν (PegIntron).	Ο μεταβολισμός της θεοφυλλίνης καταστέλλεται από την ανασταλτική δράση του προϊόντος (PegIntron) στο CYP1A2.
Θειοριδαζίνη	Η ταυτόχρονη χορήγηση θειοριδαζίνης με το προϊόν (PegIntron) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις θειοριδαζίνης στο αίμα. Συνιστάται προσεκτική ταυτόχρονη χορήγηση της θειοριδαζίνης με το προϊόν (PegIntron). Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πληροφορίες του φύλλου οδηγιών χρήσης της θειοριδαζίνης εντός της συσκευασίας, όταν αυτή χορηγείται ταυτόχρονα με το προϊόν (PegIntron).	Ο μεταβολισμός της θειοριδαζίνης καταστέλλεται από την ανασταλτική δράση του προϊόντος (PegIntron) στο CYP2D6.
Θεοφυλλίνη, Ιτιπυρίνη, Βαρφαρίνη	Έχει αναφερθεί αύξηση των συγκεντρώσεων αυτών των φαρμάκων στο αίμα, όταν χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με άλλα σκευάσματα ιντερφερόνης και συνεπώς θα πρέπει να δίνεται προσοχή.	Ο μεταβολισμός άλλων φαρμάκων στο ήπαρ μπορεί να κατασταλεί.

Φάρμακα	Σημεία, Συμπτώματα και Θεραπεία	Μηχανισμός και Παράγοντες Κινδύνου
Ζιδοβουδίνη	Όταν χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα σκευάσματα ιντερφερόνης, μπορεί να ενισχυθεί η κατασταλτική επίδραση στη λειτουργία του μυελού των οστών και να υπάρξει επιδείνωση της μείωσης κυττάρων αίματος, όπως μείωση των λευκοκυττάρων.	Ο μηχανισμός δράσης είναι άγνωστος, αλλά θεωρείται ότι και τα δύο φάρμακα έχουν δράσεις καταστολής του μυελού των οστών.
Ανοσοκατασταλτική Θεραπεία	Όταν χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα σκευάσματα ιντερφερόνης, η επίδραση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας μπορεί να εξασθενηθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση (νεφρού, μυελού των οστών κ.λπ.).	Θεωρείται ότι μπορεί να επαχθούν αντιδράσεις απόρριψης μοσχεύματος.

Δεν σημειώθηκαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του PegIntron και της ριμπαβιρίνης σε μια φαρμακοκινητική μελέτη πολλαπλών δόσεων.

Συν-λοίμωξη HCV/HIV

Νουκλεοσιδικά ανάλογα

Η χρήση νουκλεοσιδικών αναλόγων, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με άλλα νουκλεοσιδία, έχει οδηγήσει σε γαλακτική οξέωση. Φαρμακολογικά *in vitro* η ριμπαβιρίνη αυξάνει τα επίπεδα των φωσφορυλιωμένων μεταβολιτών των νουκλεοσιδίων πουρίνης. Η δράση αυτή μπορεί να επαυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης που επάγεται από τα νουκλεοσιδικά ανάλογα πουρίνης (π.χ. διδανοσίνη ή αμπακαβίρη). Συγχορήγηση ριμπαβιρίνης και διδανοσίνης δεν συνιστάται. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μιτοχονδριακής τοξικότητας, ιδιαίτερας γαλακτικής οξέωσης και παγκρεατίτιδας, από τις οποίες μερικές ήταν θανατηφόρες (βλ. την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης).

Η έξαρση της αναιμίας που οφείλεται στη ριμπαβιρίνη έχει αναφερθεί όταν η ζιδοβουδίνη είναι μέρος του σχήματος που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του HIV παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός μένει να αποσαφηνισθεί. Η ταυτόχρονη χρήση ριμπαβιρίνης με ζιδοβουδίνη δε συνιστάται λόγω ενός αυξημένου κινδύνου αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αντικατάστασης της ζιδοβουδίνης σε ένα σχήμα αντιρετροϊκής θεραπείας (ART) συνδυασμού εάν αυτό έχει ήδη εφαρμοσθεί. Αυτό θα ήταν ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό αναιμίας προκληθείσα από ζιδοβουδίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Το PegIntron συνιστάται για χρήση στις γόνιμες γυναίκες μόνο όταν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη

Πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη φροντίδα για την αποφυγή εγκυμοσύνης σε θήλεις ασθενείς ή σε συντρόφους αρρένων ασθενών που λαμβάνουν PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Θήλεις σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Άρρενες ασθενείς ή οι θήλεις σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης).

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από την χρήση της ιντερφερόνης άλφα-2b σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η ιντερφερόνη άλφα-2b έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί εκτρώσεις στα πρωτεύοντα θηλαστικά. Το PegIntron είναι πιθανόν να προκαλέσει αυτό το αποτέλεσμα.

Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το PegIntron προορίζεται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το ενδεχόμενο όφελος δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

Θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη

Η ριμπαβιρίνη προκαλεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες όταν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συνεπώς η θεραπεία με ριμπαβιρίνη αντενδείκνυται σε γυναίκες που είναι έγκυες.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αποβάλλονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα νεογνά, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις δυνητικές επιδράσεις της θεραπείας με PegIntron στη γονιμότητα των ανδρών ή των γυναικών.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ασθενείς που παρουσιάζουν κόπωση, υπνηλία ή σύγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PegIntron συνιστάται να αποφεύγουν να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενήλικες

Τριπλή θεραπεία

Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της μποσεπρεβίρης.

Διπλή θεραπεία και μονοθεραπεία

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ενήλικες, που εμφανίστηκαν σε πάνω από τα μισά από τα άτομα της μελέτης, ήταν κόπωση, κεφαλαλγία και αντίδραση της θέσης ή της όψης. Επιπλέον ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε πάνω από το 25 % των ατόμων που λάμβαναν ναυτία, ρίγη, αϋπνία, αναιμία, πυρεξία, μυαλγία, εξασθένιση, άλγος, αλωπεκία, ανορεξία, απώλεια βάρους, κατάθλιψη, εξάνθημα και ευερεθιστότητα. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν κυρίως ήπιες προς μέτριες σε σοβαρότητα και ήταν διαχειρίσιμες χωρίς την ανάγκη για μεταβολή των δόσεων ή τερματισμό της θεραπείας. Κόπωση, αλωπεκία, κνησμός, ναυτία, ανορεξία, σωματικό βάρος μειωμένο, ευερεθιστότητα και αϋπνία εμφανίζονται σε ένα σημαντικό χαμηλότερο ποσοστό σε ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία με PegIntron συγκριτικά με αυτούς που λαμβάνουν θεραπεία συνδυασμού (βλ. **Πίνακα 6**).

Περίληψη των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Οι παρακάτω σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ενήλικες αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b, συμπεριλαμβανομένης της μονοθεραπείας με PegIntron ή PegIntron/ριμπαβιρίνη. Αυτές οι αντιδράσεις παρουσιάζονται στον **πίνακα 6** κατά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα (πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 6 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ενήλικες που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεγκιντεροφερόνη άλφα-2b, συμπεριλαμβανομένων της μονοθεραπείας με PegIntron ή της θεραπείας με PegIntron + ριμπαβιρίνη

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές:	Ιογενής λοίμωξη*, φαρυγγίτιδα*
Συχνές:	Βακτηριακή λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης σηψαιμίας), μυκητιασική λοίμωξη, γρίπη, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, βρογχίτιδα, έρπης απλός, παραρρινοκολπίτιδα, μέση ωτίτιδα, ρινίτιδα
Όχι συχνές:	Λοίμωξη της θέσης ένεσης, λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος
Μη γνωστές:	Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HBV
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Αναιμία, ουδετεροπενία
Συχνές:	Αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια
Πολύ σπάνιες:	Απλαστική αναιμία
Μη γνωστές:	Αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Όχι συχνές:	Υπερευαισθησία σε φάρμακο
Σπάνιες:	Σαρκοείδωση
Μη γνωστές:	Αντιδράσεις οξείας υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου αγγειοοιδήματος, αναφυλαξία και αναφυλακτικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης αναφυλακτικής καταπληξίας, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, συστηματικός ερυθματώδης λύκος
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Συχνές:	Υποθυρεοειδισμός, υπέρθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρεψής	
Πολύ συχνές:	Ανορεξία
Συχνές:	Υπασβεσταιμία, υπερουριχαιμία, αφυδάτωση, αυξημένη όρεξη
Όχι συχνές:	Σακχαρώδης διαβήτης, υπερτριγλυκεριδαμία
Σπάνιες:	Διαβητική κετοξέωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Πολύ συχνές:	Κατάθλιψη, άγχος*, συναισθηματική αστάθεια*, επηρεασμένη συγκέντρωση, αϋπνία
Συχνές:	Επιθετικότητα, διέγερση, οργή, μεταβαλλόμενη διάθεση, μη φυσιολογική συμπεριφορά, νευρικότητα, διαταραχή ύπνου, μειωμένη γενετήσια ορμή, απάθεια, μη φυσιολογικά όνειρα, κλάμα
Όχι συχνές:	Αυτοκτονία, απόπειρα αυτοκτονίας, ιδεασμός αυτοκτονίας, ψύχωση, ψευδαίσθηση, προσβολή πανικού
Σπάνιες:	Διπολικές διαταραχές
Μη γνωστές:	Ιδεασμός ανθρωποκτονίας, μανία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη
Συχνές:	Αμνησία, επηρεασμένη μνήμη, συγκοπή, ημικρανία, αταξία, σύγχυση, νευραλγία, παραισθησία, υπαισθησία, υπεραισθησία, υπέρτονια, υπνηλία, διαταραχή στην προσοχή, τρόμος, δυσγευσία
Όχι συχνές:	Νευροπάθεια, περιφερική νευροπάθεια
Σπάνιες:	Σπασμός

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η κυκλοφορία δεν είναι πλέον σε ισχύ

Πολύ σπάνιες:	Αγγειακή εγκεφαλική αιμορραγία, αγγειακή εγκεφαλική ισχαιμία, εγκεφαλοπάθεια
Μη γνωστές:	Παράλυση προσωπικού νεύρου, μονονευροπάθειες
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές:	Οπτική διαταραχή, θαμπή όραση, φωτοφοβία, επιπεφυκίτιδα, οφθαλμική ενόχληση, δακρυϊκή διαταραχή, πόνος του οφθαλμού, ξηροφθαλμία
Όχι συχνές:	Εξιδρώματα του αμφιβληστροειδούς
Σπάνιες:	Απώλεια της οπτικής οξύτητας ή των οπτικών πεδίων, αμφιβληστροειδική αιμορραγία, αμφιβληστροειδοπάθεια, απόφραξη αμφιβληστροειδικής αρτηρίας, απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας, οπτική νευρίτιδα, οίδημα της οπτικής θηλής, οίδημα της ωχράς κηλίδας
Μη γνωστές:	Ορώδης αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές:	Έκπτωση/απώλεια της ακουστικής οξύτητας, εμβοές, ίλιγγος
Όχι συχνές:	Ωταλγία
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές:	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία
Όχι συχνές:	Έμφραγμα του μυοκαρδίου
Σπάνιες:	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια, αρρυθμία, περικαρδίτιδα
Πολύ σπάνιες:	Καρδιακή ισχαιμία
Μη γνωστές:	Περικαρδιακή συλλογή
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές:	Υπόταση, υπέρταση, έξαψη
Σπάνιες:	Αγγειίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Πολύ συχνές:	Δύσπνοια*, βήχας*
Συχνές:	Δυσφωνία, επίσταξη, διαταραχή αναπνευστικού συστήματος, συμφόρηση αναπνευστικής οδού, συμφόρηση κόλπων του προσώπου, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, αυξημένη έκκριση του ανώτερου αεραγωγού, βαρυγγολαρυγγικό άλγος
Πολύ σπάνιες:	Διάμεση πνευμονοπάθεια
Μη γνωστές:	Πνευμονική ίνωση, πνευμονική αρτηριακή υπέρταση [#]
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές:	Έμετος*, ναυτία, κοιλιακό άλγος, διάρροια, ξηροστομία*
Συχνές:	Δυσπεψία, νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, στοματίτιδα, εξέλκωση του στόματος, γλωσσοδυνία, ουλορραγία, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, αιμορροΐδες, χειλίτιδα, διάταση της κοιλίας, ουλίτιδα, γλωσσίτιδα, διαταραχή οδόντος
Όχι συχνές:	Παγκρεατίτιδα, άλγος του στόματος
Σπάνιες:	Ισχαιμική κολίτιδα
Πολύ σπάνιες:	Ελκώδης κολίτιδα
Μη γνωστές:	Μελάγχρωση γλώσσας
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές:	Υπερχολερυθριναιμία, ηπατομεγαλία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές:	Αλωπεκία, κνησμός*, ξηροδερμία*, εξάνθημα*
Συχνές:	Ψωρίαση, αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, δερματίτιδα, ερυθματοειδές εξάνθημα, έκζεμα, νυκτερινοί ιδρώτες, υπεριδρωσία, ακμή, δοθίνας, ερύθημα, κνίδωση, ανώμαλη υφή τριχώματος, διαταραχή όνυχα
Σπάνιες:	Δερματική σαρκοείδωση

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η χρήση είναι κυκλοφορίας δεν είναι πιάσων σε ισχύ

Πολύ σπάνιες:	Σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές:	Μυαλγία, αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος
Συχνές:	Αρθρίτιδα, οσφυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, πόνος στα άκρα
Όχι συχνές:	Οστικός πόνος, μυϊκή αδυναμία
Σπάνιες:	Ραβδομύλυση, μυοσίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές:	Συχνουρία, πολουρία, μη φυσιολογική σύρση
Σπάνιες:	Νεφρική βλάβη, νεφρική ανεπάρκεια
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Συχνές:	Αμηνόρροια, μαστοδυνία, μηνορραγία, διαταραχές εμμήνου ρύσης, διαταραχή ωοθήκης, κολλική διαταραχή, σεξουαλική δυσλειτουργία, προστατίτιδα, στυτική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές:	Αντίδραση της θέσης ένεσης*, φλεγμονή της θέσης ένεσης, κόπωση, εξασθένιση, ευερεθιστότητα, ρίγη, πυρεξία, γριπώδης σύνδρομη, άλγος
Συχνές:	Θωρακικό άλγος, θωρακική δυσφορία, άλγος της θέσης ένεσης, αίσθημα κακουχίας, οίδημα προσώπου, οίδημα περιφερικό, μη φυσιολογικό αίσθημα, δίψα
Σπάνιες:	Νέκρωση της θέσης ένεσης
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές:	Σωματικό βάρος μειωμένο

*Αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με PegIntron.

#Κατηγοριοποίηση επισήμανσης για τα προϊόντα ιντερφερόνης: βλ. ακόλουθος Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε ενήλικες

Οι περισσότερες περιπτώσεις ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας ήταν ήπιες (βαθμού 1 ή 2 κατά Π.Ο.Υ.). Υπήρξαν μερικές περιπτώσεις σοβαρότερης ουδετεροπενίας σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν τις συνιστώμενες δόσεις PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (βαθμού 3 κατά Π.Ο.Υ.: 39 από 186 [21 %] και βαθμού 4 κατά Π.Ο.Υ.: 13 από 186 [7 %]).

Σε μια κλινική δοκιμή, περίπου 1,2 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με PegIntron ή ιντερφερόνη άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ανέφεραν απειλητικά για τη ζωή ψυχιατρικά επεισόδια κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αυτά τα επεισόδια περιελάμβαναν ιδεασμό αυτοκτονίας και απόπειρα αυτοκτονίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα αρρυθμία, φαίνεται να συσχετίζονται κυρίως με την ύπαρξη ή ύπαρξουσας καρδιαγγειακής νόσου, και με προηγούμενη θεραπεία με καρδιοτοξικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4). Καρδιομυοπάθεια, που μπορεί να είναι αναστρέψιμη επί διακοπής της ιντερφερόνης άλφα, έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που δεν εμφάνισαν στο παρελθόν σημεία καρδιακής νόσου.

Περιστατικά πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) έχουν αναφερθεί με προϊόντα ιντερφερόνης άλφα, κυρίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ΠΑΥ (όπως πυλαία υπέρταση, λοίμωξη HIV, κίρρωση). Τα συμβάντα παρατηρήθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία, συνήθως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα.

Οφθαλμολογικές διαταραχές, οι οποίες έχουν αναφερθεί σπάνια με άλφα ιντερφερόνες συμπεριλαμβάνουν αμφιβληστροειδοπάθειες (συμπεριλαμβανομένου κηλιδώδους οιδήματος), αιμορραγία του αμφιβληστροειδή, απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας, εξιδρώματα του αμφιβληστροειδούς, απώλεια της οπτικής οξύτητας ή του οπτικού πεδίου, οπτική νευρίτιδα, και οίδημα της οπτική θηλής (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχει αναφερθεί ευρύ φάσμα αυτοάνοσων και ανοσολογικών διαταραχών μετά από χορήγηση ιντερφερόνης άλφα, που συμπεριλαμβάνει διαταραχές του θυρεοειδή, συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο, ρευματοειδή αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινούμενη), ιδιοπαθή και θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, αγγειίτιδα, νευροπάθειες που συμπεριλαμβάνουν μονονευροπάθειες και σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Για τους ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV που έλαβαν PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (οι οποίες δεν αναφέρθηκαν σε ασθενείς με μόνο μία λοίμωξη) οι οποίες αναφέρθηκαν στις μεγαλύτερες μελέτες με συχνότητα > 5% ήταν: καντιντίαση του στόματος (14%), λιποδυστροφία επίκτητη (13%), CD4 λεμφοκύτταρα μειωμένα (8%), όρεξη μειωμένη (8%), γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη (9%), οσφυαλγία (5%), αμυλάση αίματος αυξημένη (6%), γαλακτικό οξύ αίματος αυξημένο (5%), κυτταρολυτική ηπατίτιδα (6%), λιπάση αυξημένη (6%) και πόνος σε άκρο (6%).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Μιτοχονδριακή τοξικότητα

Μιτοχονδριακή τοξικότητα και γαλακτική οξέωση έχουν αναφερθεί σε HIV-θετικούς ασθενείς που έλαβαν NRTI σχήμα και συσχετιζόμενη ριμπαβιρίνη για συν-λοίμωξη με HCV (βλ. παράγραφο 4.4).

Εργαστηριακές τιμές για ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV

Παρόλο που αιματολογικές τοξικότητες ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας και αναιμίας εμφανίσθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV, η πλειοψηφία μπορούσε να διαχειρισθεί με μεταβολές της δόσης και σπανίως απαιτήθηκε πρόωρος τερματισμός της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Αιματολογικές ανωμαλίες αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν ιντερφερόνη άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Στη Μελέτη 1 (βλ. παράγραφο 5.1), παρατηρήθηκε μείωση στα επίπεδα του απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων κάτω από 500 κύτταρα/mm³ στο 4% (8/194) των ασθενών και μείωση στα αιμοπετάλια κάτω από 50.000/mm³ παρατηρήθηκε στο 4% (8/194) των ασθενών που έλαβαν PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Αναιμία (αιμοσφαιρίνη < 9,4g/dl) αναφέρθηκε στο 12% (23/194) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Μείωση των CD4 λεμφοκυττάρων

Η θεραπεία με PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη συσχετίστηκε με μειώσεις στον απόλυτο αριθμό των CD4+ κυττάρων μέσα στις πρώτες 4 εβδομάδες χωρίς μείωση στην εκατοστιαία αναλογία των CD4+ κυττάρων. Η μείωση στον αριθμό των CD4+ κυττάρων ήταν αναστρέψιμη μετά από μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας. Η χρήση του PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη είχε μη αισθητή αρνητική επίπτωση στον έλεγχο αιμίας του HIV κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή της περιόδου παρακολούθησης. Περιορισμένα στοιχεία για την ασφάλεια (N= 25) είναι διαθέσιμα σε ασθενείς με συν-λοίμωξη με αριθμό CD4+ κυττάρων < 200/μl (βλ. παράγραφο 4.4).

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στις αντίστοιχες ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων κατά του ρετροϊού που πρόκειται να ληφθούν ταυτόχρονα με τη θεραπεία για HCV για ενημέρωση και διαχείριση των τοξικοτήτων συγκεκριμένων για κάθε προϊόν και για το ενδεχόμενο αλληλεπικαλυπτόμενων τοξικοτήτων με PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε μια κλινική δοκιμή με 107 παιδιά και έφηβους ασθενείς (ηλικίας 3 έως 17 ετών) που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με PegIntron και ριμπαβιρίνη, απαιτήθηκαν τροποποιήσεις της δόσης στο 25 % των ασθενών, πιο συχνά λόγω αναιμίας, ουδετεροπενίας και απώλειας βάρους. Γενικά, το προφίλ των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στα παιδιά και τους εφήβους ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες, αν και υπάρχει ειδική παιδιατρική ανησυχία όσον αφορά την αναστολή της ανάπτυξης. Κατά τη διάρκεια θεραπείας συνδυασμού μέχρι 48 εβδομάδες με PegIntron και ριμπαβιρίνη, παρατηρήθηκε αναστολή της ανάπτυξης, που οδήγησε σε μειωμένο ύψος σε μερικούς ασθενείς (βλ.

παράγραφο 4.4). Η απώλεια βάρους και η αναστολή της ανάπτυξης ήταν πολύ συχνές κατά τη διάρκεια της θεραπείας (στο τέλος της θεραπείας, η μέση μείωση από την έναρξη της θεραπείας στο εκατοστημόριο βάρους και ύψος ήταν 15 ποσοστημοριακές μονάδες και 8 ποσοστημοριακές μονάδες, αντιστοίχως) και η ταχύτητα της ανάπτυξης ανεστάλη (< 3^ο εκατοστημόριο στο 70 % των ασθενών).

Στο τέλος των 24 εβδομάδων παρακολούθησης μετά τη θεραπεία, η μέση μείωση από την έναρξη θεραπείας στο εκατοστημόριο βάρους και ύψος ήταν ακόμα 3 ποσοστημοριακές μονάδες και 7 ποσοστημοριακές μονάδες, αντιστοίχως και το 20 % των παιδιών εξακολούθησε να έχει αναστολή της ανάπτυξης (ταχύτητα ανάπτυξης < 3^ο εκατοστημόριο). Ενενήντα τέσσερα από τα 107 άτομα εντάχθηκαν στην 5-ετή δοκιμή μακροχρόνιας παρακολούθησης. Οι επιδράσεις στην ανάπτυξη ήταν μικρότερες σε εκείνα τα άτομα που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες από ότι σε εκείνα που έλαβαν θεραπεία επί 48 εβδομάδες. Από την προθεραπεία έως το τέλος της μακροχρόνιας παρακολούθησης μεταξύ ατόμων που έλαβαν θεραπεία επί 24 ή 48 εβδομάδες, τα εκατοστημόρια «ύψη για την ηλικία» μειώθηκαν κατά 1,3 και 9,0 ποσοστημοριακές μονάδες, αντίστοιχα. Είκοσι τέσσερα τοις εκατό των παιδιών (11/46) που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες και 40 % των ατόμων (19/48) που έλαβαν θεραπεία επί 48 εβδομάδες είχαν > 15 ποσοστημοριακές μονάδες μείωση στο «ύψος για την ηλικία» από την προθεραπεία έως το τέλος της 5-ετούς μακροχρόνιας παρακολούθησης συγκριτικά με τις ποσοστημοριακές μονάδες κατά την έναρξη της θεραπείας. Έντεκα τοις εκατό των ατόμων (5/46) που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες και 13 % των ατόμων (6/48) που έλαβαν θεραπεία επί 48 εβδομάδες παρατηρήθηκε ότι είχαν μείωση > 30 ποσοστημοριακές μονάδες στο «ύψος για την ηλικία» από τις τιμές κατά την έναρξη της θεραπείας έως το τέλος της 5-ετούς μακροχρόνιας παρακολούθησης. Σχετικά με το βάρος, από την προθεραπεία έως το τέλος της 5-ετούς μακροχρόνιας παρακολούθησης, τα εκατοστημόρια «βάρη για την ηλικία» μειώθηκαν κατά 1,3 και 5,5 ποσοστημοριακές μονάδες μεταξύ των ατόμων που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες ή 48 εβδομάδες, αντίστοιχα. Σχετικά με τον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), από την προθεραπεία έως το τέλος της 5-ετούς μακροχρόνιας παρακολούθησης, οι εκατοστημόριοι «ΔΜΣ για την ηλικία» μειώθηκαν κατά 1,8 και 7,5 ποσοστημοριακές μονάδες μεταξύ των ατόμων που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες ή 48 εβδομάδες, αντίστοιχα. Η μείωση στο μέσο εκατοστημόριο ύψος το έτος 1 της μακροχρόνιας περιόδου παρακολούθησης ήταν περισσότερο εμφανής σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας. Η πτώση των Z βαθμολογιών του ύψους, του βάρους και του ΔΜΣ που παρατηρήθηκε κατά τη φάση θεραπείας, σε σύγκριση με έναν ομαλοποιημένο πληθυσμό, δεν αποκαταστάθηκε πλήρως στο τέλος της περιόδου μακροχρόνιας παρακολούθησης για τα παιδιά που έλαβαν θεραπεία 48 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη φάση θεραπείας αυτής της μελέτης, οι επικρατέστερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε όλα τα άτομα ήταν πυρεξία (80 %), κεφαλαλγία (62 %), ουδετεροπενία (33 %), κόπωση (30 %), ανορεξία (29 %) και ερύθημα της θέσης ένεσης (29 %). Μόνο 1 άτομο σταμάτησε τη θεραπεία ως αποτέλεσμα μιας ανεπιθύμητης αντίδρασης (τρομοβοπενία). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν στη μελέτη ήταν ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα. Σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν στο 7 % (8/107) όλων των ατόμων και περιελάμβαναν άλγος της θέσης ένεσης (1 %), άλγος στα άκρα (1 %), κεφαλαλγία (1 %), ουδετεροπενία (1 %) και πυρεξία (4 %). Σημαντικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που προέκυψαν από τη θεραπεία που εμφανίσθηκαν σε αυτόν τον πληθυσμό των ασθενών ήταν νευρικότητα (8 %), επιθετικότητα (3 %), οργή (2 %), κατάθλιψη/καταθλιπτική διάθεση (4 %) και υποθυρεοειδισμός (3 %) και 5 άτομα έλαβαν θεραπεία λεβοθυροξίνης για υποθυρεοειδισμό/αυξημένη TSH.

Κατάληψη των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Οι παρακάτω σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν στη μελέτη σε παιδιά και έφηβους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Αυτές οι αντιδράσεις παρατίθενται στον **Πίνακα 7** κατά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα (πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000) ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 7 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν πολύ συχνά, συχνά και όχι συχνά στην κλινική δοκιμή σε παιδιά και εφήβους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Συχνές:	Μυκητίαση, γρίπη, έρπης στόματος, μέση ωτίτιδα, φαρυγγίτιδα από στρεπτόκοκκο, ρινοφαρυγγίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα
Όχι συχνές:	Πνευμονία, ασκαριδίαση, οξυουρίαση, έρπης ζωστήρας, κυτταρίτιδα, ουρολοίμωξη, γαστρεντερίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία
Συχνές:	Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Συχνές:	Υποθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές:	Ανορεξία, μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές:	Ιδεασμός αυτοκτονίας ^s , απόπειρα αυτοκτονίας ^s , κατάθλιψη, επιθετικότητα, επηρεασμός της υπευθυνότητας, αϋπνία, διέγερση, άγχος, μεταβληθείσα διάθεση, ανησυχία, νευρικότητα, αιδνία
Όχι συχνές:	Μη φυσιολογική συμπεριφορά, καταθλιπτική διάθεση, συναισθηματική διαταραχή, φόβος, επιάλλη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη
Συχνές:	Δυσγευσία, συγκοπή, διαταραχή της προσοχής, υπνηλία, φτωχή ποιότητα ύπνου
Όχι συχνές:	Νευραλγία, λήθαργος, παρασθησία, υπαισθησία, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, τρόμος
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές:	Πόνος του οφθαλμού
Όχι συχνές:	Αιμορραγία του επιπεφυκότα, κνησμός του οφθαλμού, κερατοειδίτιδα, όραση θάμνη, φωτοφοβία
Διαταραχές του ωτός και του λαρυγγίνθου	
Συχνές:	Τιγγος
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές:	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές:	Έξαψη
Όχι συχνές:	Υπόταση, ωχρότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές:	Βήχας, επίσταξη, φαρυγγολαρυγγικό άλγος
Όχι συχνές:	Συριγμός, ρινική δυσφορία, ρινόρροια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές:	Κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, έμετος, ναυτία
Συχνές:	Διάρροια, αφθώδης στοματίτιδα, παρουσία σχισμών και ξηρής απολέπισης των χειλέων και των γωνιών του στόματος, εξέλκωση του στόματος, δυσφορία του στομάχου, άλγος του στόματος
Όχι συχνές:	Δυσπεψία, ουλίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Όχι συχνές:	Ηπατομεγαλία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές:	Αλωπεκία, ξηροδερμία

Συχνές:	Κνησμός, εξάνθημα, εξάνθημα ερυθματώδες, έκζεμα, ακμή, ερύθημα
Όχι συχνές:	Αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, δερματική αποφολιδώση, διαταραχή μελάγχρωσης, δερματίτιδα ατοπική, δυσχρωματισμός δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές:	Μυαλγία, αρθραλγία
Συχνές:	Μυοσκελετικός πόνος, πόνος στα άκρα, οσφυαλγία
Όχι συχνές:	Μυϊκή σύσπαση, μυϊκές δεσμιδώσεις
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές:	Πρωτεϊνουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές:	Θήλυ: Δυσμηνόρροια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές:	Ερύθημα της θέσης ένεσης, κόπωση, πυρεξία, ρίγη, γριπώδης συνδρομή, εξασθένιση, άλγος, αίσθημα κακουχίας, ευερέθιστοτητα
Συχνές:	Αντίδραση της θέσης ένεσης, κνησμός της θέσης ένεσης, εξάνθημα στη θέση ένεσης, ξηρότητα στη θέση ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης, αίσθηση ψυχρού
Όχι συχνές:	Θωρακικό άλγος, θωρακική δυσφορία, άλγος προσώπου
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές:	Μείωση του ρυθμού ανάπτυξης (ύψος, και σωματικό βάρος μειωμένο για την ηλικία)
Συχνές:	Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος αυξημένη, θυρεοσφαιρίνη αυξημένη
Όχι συχνές:	Αντι-θυρεοειδικό αντίσωμα θετικό
Κακώσεις και δηλητηριάσεις	
Όχι συχνές:	Μώλωπας

⁸επίδραση της κατηγορίας των προϊόντων που περιέχουν ιντερφερόνη άλφα – που αναφέρθηκε με την καθιερωμένη θεραπεία ιντερφερόνης σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς, που αναφέρθηκε με το PegIntron σε ενήλικες ασθενείς.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε παιδιά και εφήβους

Οι περισσότερες αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές στην κλινική δοκιμή με PegIntron/ριμπαβιρίνη ήταν ήπιες ή μέτριες. Μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη, τα λευκοκύτταρα, τα αιμοπετάλια, τα ουδετερόφιλα και αύξηση της χοληρυθρίνη μπορεί να απαιτούν μείωση της δόσης ή μόνιμο τερματισμό της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2). Ενώ παρατηρήθηκαν αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με PegIntron που χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη στην κλινική δοκιμή, οι τιμές επέστρεψαν στα αρχικά επίπεδα μέσα σε λίγες εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί δόσεις μέχρι 10,5 φορές της προβλεπόμενης δόσης. Η μέγιστη αναφερθείσα ημερήσια δόση είναι 1.200 μg για μία ημέρα. Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας που αφορούσαν το PegIntron συμβαδίζουν με το γνωστό προφίλ ασφάλειας για το PegIntron, ωστόσο, η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να αυξηθεί. Οι καθιερωμένες μέθοδοι για την αύξηση της απομάκρυνσης του φαρμακευτικού προϊόντος, π.χ., διύλιση, δεν φάνηκαν να είναι χρήσιμες. Δεν είναι διαθέσιμο συγκεκριμένο αντίδοτο

για το PegIntron, συνεπώς, συνιστάται συμπτωματική θεραπεία και προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας. Εάν υπάρχει, συνιστάται στους συνταγογραφούντες να συμβουλευθούν το Κέντρο Δηλητηριάσεων (ΚΔ).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγερτικά, Ιντερφερόνες, κωδικός ATC: L03AB10.

Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b είναι συζευγμένη ομοιοπολικά με μονομεθόξυ πολυαιθυλενογλυκόλη κατά ένα μέσο όρο βαθμού υποκατάστασης ενός 1 mole πολυμερούς/mole πρωτεΐνης. Η μέση μοριακή μάζα του μορίου είναι περίπου 31.300 daltons, εκ της οποίας το πρωτεϊνικό τμήμα αποτελεί περίπου 19.300.

Μηχανισμός δράσης

In vitro και *in vivo* μελέτες δείχνουν ότι η βιολογική δραστηριότητα του PegIntron προέρχεται από το τμήμα του μορίου της ιντερφερόνης άλφα-2b.

Οι ιντερφερόνες ασκούν τις κυτταρικές δραστηριότητες με δέσμευση στους ειδικούς πρωτεϊνικούς υποδοχείς των μεμβρανών στην επιφάνεια του κυττάρου. Μελέτες με άλλες ιντερφερόνες έχουν δείξει ειδικότητα κατά είδος. Αλλά, μερικά είδη πιθήκων, π.χ. Rhesus πίθηκοι, είναι ευαίσθητα στην φαρμακοδυναμική διέγερση σε περίπτωση έκθεσης σε ανθρώπινες ιντερφερόνες τύπου I.

Μετά την δέσμευση στην κυτταρική μεμβράνη, η ιντερφερόνη ξεκινά μια πολύπλοκη σειρά ενδοκυτταρικών συμβάντων που περιλαμβάνουν την επαγωγή συγκεκριμένων ενζύμων. Θεωρείται ότι αυτή η διαδικασία, τουλάχιστον μερικώς, είναι υπεύθυνη για ποικίλες κυτταρικές ανταποκρίσεις στην ιντερφερόνη, περιλαμβανομένης της αναστολής της αναδιπλασίωσης του ιού σε κύτταρα που έχουν μολυνθεί από τον ιό, καταστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και τέτοιες ανοσοτροποποιητικές δράσεις όπως ενίσχυση της φαγοκυτταρικής δράσης των μακροφάγων και ενίσχυση της ειδικής κυτταροτοξικότητας των λεμφοκυττάρων για κύτταρα στόχους. Κάποιες από αυτές ή όλες οι δράσεις μπορεί να συμβάλουν στα θεραπευτικά αποτελέσματα της ιντερφερόνης.

Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b επίσης καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό των ιών *in vitro* και *in vivo*. Αν και ο ακριβής μηχανισμός αντιικής δράσης της ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b δεν είναι γνωστός, φαίνεται να μεταβάλλει τον μεταβολισμό των κυττάρων του ξενιστή. Αυτή η δράση καταστέλλει την αντιγραφή των ιών ή, εάν η αντιγραφή γίνεται, οι απόγονοι ιοί αδυνατούν να αποχωρήσουν από το κύτταρο.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η φαρμακοδυναμική του PegIntron αξιολογήθηκε σε μια κλινική δοκιμή με αυξανόμενες εφ' άπαξ δόσεις σε υγιή άτομα παρακολουθώντας τις αλλαγές στην θερμοκρασία του στόματος, τις αλλαγές των συνθέσεων των εκτελεστικών πρωτεϊνών όπως νεοπτερίνη ορού και 2'5'-ολιγοαδενυλική συνθλιώση (2'5'-OAS), καθώς και τον αριθμό των λευκοκυττάρων και των ουδετερόφιλων. Άτομα που έκαναν θεραπεία με PegIntron έδειξαν ήπιες δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις στις θερμοκρασίες του στόματος. Μετά από εφ' άπαξ δόσεις του PegIntron μεταξύ 0,25 και 2,0 μικρογραμμάρια/kg/εβδομάδα, η συγκέντρωση της νεοπτερίνης του ορού αυξήθηκε με έναν δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Οι μειώσεις σε αριθμό λευκοκυττάρων και ουδετερόφιλων στο τέλος της 4ης εβδομάδας σχετίζονταν με τη δόση PegIntron.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια – Ενήλικες

Τριπλή θεραπεία με PegIntron, ριμπαβιρίνη και μοσεπρεβίρη
Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της μοσεπρεβίρης.

Μονοθεραπεία με PegIntron και διπλή θεραπεία με PegIntron και ριμπαβιρίνη
Ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Έχουν πραγματοποιηθεί δύο βασικές δοκιμές, η μία (C/I97-010) με μονοθεραπεία με PegIntron και η άλλη (C/I98-580) με PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Κατάλληλοι για αυτές τις δοκιμές ήταν οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, επιβεβαιωμένη με θετική δοκιμασία αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης PCR για HCV-RNA (> 30 IU/ml), βιοψία ήπατος συμβατή με ιστολογική διάγνωση χρόνιας ηπατίτιδας χωρίς άλλη αιτία χρόνιας ηπατίτιδας και μη φυσιολογική ALT ορού.

Στην κλινική δοκιμή της μονοθεραπείας με PegIntron, συνολικά 916 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, έλαβαν θεραπεία PegIntron (0,5, 1,0 ή 1,5 μικρογραμμάρια/kg/εβδομάδα) για ένα έτος και παρακολούθηθηκαν για μια περίοδο έξι μηνών. Επιπλέον, 303 ασθενείς έλαβαν ιντερφερόνη άλφα-2b (3 εκατομμύρια Διεθνείς Μονάδες [MIU] τρεις φορές την εβδομάδα) προς σύγκριση. Η μελέτη αυτή έδειξε την υπεροχή του PegIntron έναντι της ιντερφερόνης άλφα-2b (**Πίνακας 8**).

Στην κλινική δοκιμή του σχήματος συνδυασμού με PegIntron, σε 1.530 ασθενείς, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, αντιμετωπίστηκαν για ένα έτος με ένα από τα ακόλουθα σχήματα θεραπείας συνδυασμού:

- PegIntron (1,5 μικρογραμμάρια/kg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα), (n = 511).
- PegIntron (1,5 μικρογραμμάρια/kg/εβδομάδα επί ένα μήνα και κατόπιν 0,5 μικρογραμμάρια/kg/εβδομάδα επί 11 μήνες) + ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg/ημέρα), (n = 514).
- Ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU τρεις φορές την εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg/ημέρα), (n = 505).

Σε αυτή τη δοκιμή, ο συνδυασμός PegIntron (1,5 μικρογραμμάρια/kg/εβδομάδα) και ριμπαβιρίνη ήταν σημαντικά αποτελεσματικότερος από το συνδυασμό ιντερφερόνης άλφα-2b και ριμπαβιρίνης (**Πίνακας 8**), ιδιαίτερα σε ασθενείς με λοίμωξη με το Γονότυπο 1 (**Πίνακας 9**). Η παρατεταμένη ανταπόκριση εκτιμήθηκε με βάση τα ποσοστά ανταπόκρισης έξι μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Ο HCV γονότυπος και τα βασικά επίπεδα ιικού φορτίου είναι προγνωστικοί παράγοντες οι οποίοι είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τα ποσοστά ανταπόκρισης. Εντούτοις, τα ποσοστά ανταπόκρισης σε αυτήν την κλινική δοκιμή αποδείχθηκαν ανάλογα και της δόσης της ριμπαβιρίνης που χορηγήθηκε σε συνδυασμό με PegIntron ή ιντερφερόνη άλφα-2b. Στους ασθενείς εκείνους οι οποίοι έλαβαν > 10,6 mg/kg ριμπαβιρίνης (δόση 800 mg για το μέσο ασθενή βάρους 75 kg), ανεξαρτήτως του γονότυπου ή του ιικού φορτίου, τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ≤ 10,6 mg/kg ριμπαβιρίνης (**Πίνακας 9**), ενώ τα ποσοστά ανταπόκρισης σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν > 13,2 mg ριμπαβιρίνης ήταν ακόμα υψηλότερα.

Πίνακας 8 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (% σε ασθενείς αρνητικούς στον ιό της ηπατίτιδας C)

Θεραπευτικό σχήμα Αριθμός ασθενών	Μονοθεραπεία με PegIntron				PegIntron + ριμπαβιρίνη		
	P 1,5 304	P 1,0 297	P 0,5 315	I 303	P 1,5/R 511	P 0,5/R 514	I/R 505
Ανταπόκριση κατά το τέλος της θεραπείας	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Παρατεταμένη ανταπόκριση	23 %*	25 %	18 %	12 %	54 %**	47 %	47 %

P 1,5 PegIntron 1,5 μικρογραμμάρια/kg
P 1,0 PegIntron 1,0 μικρογραμμάρια/kg
P 0,5 PegIntron 0,5 μικρογραμμάρια/kg
I Ιντερφερόνη άλφα-2b 3 MIU
P 1,5/R PegIntron (1,5 μικρογραμμάρια/kg) + ριμπαβιρίνη (800 mg)
P 0,5/R PegIntron (1,5 έως 0,5 μικρογραμμάρια/kg) + ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg)
I/R Ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU) + ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg)
* p < 0,001 P 1,5 έναντι I
** p = 0,0143 P 1,5/R έναντι I/R

Πίνακας 9 Ποσοστά παρατεταμένης ανταπόκρισης με PegIntron + ριμπαβιρίνη (ανά δόση ριμπαβιρίνης, γονότυπο και ιικό φορτίο)

Γονότυπος HCV	Δόση ριμπαβιρίνης (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Όλοι οι Γονότυποι	Όλοι	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	58 %	48 %	47 %
Γονότυπος 1	Όλοι	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Γονότυπος 1 ≤ 600.000 IU/ml	Όλοι	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Γονότυπος 1 > 600.000 IU/ml	Όλοι	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Γονότυπος 2/3	Όλοι	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R PegIntron (1,5 μικρογραμμάρια/kg) + ριμπαβιρίνη (800 mg)
P 0,5/R PegIntron (1,5 έως 0,5 μικρογραμμάρια/kg) + ριμπαβιρίνη (1000/1.200 mg)
I/R Ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU) + ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg)

Στη μελέτη μονοθεραπείας με PegIntron, η Ποιότητα Ζωής γενικά επηρεάστηκε λιγότερο με το 0,5 μικρογραμμάρια/kg του PegIntron απ' ό,τι είτε το 1,0 μικρογραμμάρια/kg του PegIntron είτε 3 MIU ιντερφερόνης άλφα-2b τρεις φορές την εβδομάδα.

Σε μια ξεχωριστή δοκιμή, 224 ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3 έλαβαν PegIntron, 1,5 μικρογραμμάρια/kg υποδόρια, άπαξ εβδομαδιαίως, σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη 800 mg – 1.400 mg από του στόματος για 6 μήνες (βάση του σωματικού βάρους, μόνον τρεις ασθενείς με βάρος > 105 kg, έλαβαν τη δόση των 1.400 mg) (Πίνακας 10). Είκοσι τέσσερα τις εκατό (24 %) είχαν γεφυρωποιό ίνωση ή κίρρωση (Knodell 3/4).

Πίνακας 10 Ιολογική ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας, Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση και υποτροπή ανά HCV Γονότυπο και ιικό φορτίο*

	PegIntron 1,5 µg/kg άπαξ εβδομαδιαίως με Ριμπαβιρίνη 800-1.400 mg/ημέρα*		
	Ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας	Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση	Υποτροπή
Όλοι οι ασθενείς	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 % (24/169)
≤ 600.000 IU/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/9)
> 600.000 IU/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Κάθε ασθενής με μη ανιχνεύσιμο επίπεδο HCV-RNA κατά την επίσκεψη της εβδομάδας 12 της περιόδου παρακολούθησης και ελλείποντα δεδομένα κατά την επίσκεψη της εβδομάδας 24 της περιόδου παρακολούθησης θεωρήθηκε να έχει παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση. Κάθε ασθενής με ελλείποντα δεδομένα κατά και μετά το πλαίσιο της εβδομάδας 12 της περιόδου παρακολούθησης θεωρήθηκε να μην έχει ανταποκριθεί την εβδομάδα 24 κατά την περίοδο παρακολούθησης.

Η 6μηνη διάρκεια θεραπείας σε αυτή την μελέτη ήταν καλύτερα ανεκτή από την ενός έτους θεραπεία στη καίρια μελέτη συνδυασμού: Για διακοπή 5 % έναντι 14 %, για τροποποίηση δόσης 18 % έναντι 49 %.

Σε μια μη συγκριτική δοκιμή, 235 ασθενείς με γονότυπο 1 και χαμηλό ιικό φορτίο (< 600.000 IU/ml) έλαβαν PegIntron, 1,5 µg/kg υποδορίως, μία φορά την εβδομάδα, σε συνδυασμό με προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος ριμπαβιρίνη. Το συνολικό ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης μετά από διάρκεια θεραπείας 24 εβδομάδων ήταν 50 %. Σαράντα ένα τοις εκατό των ατόμων (97/235) είχαν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV-RNA στο πλάσμα την εβδομάδα 4 και την εβδομάδα 24 της θεραπείας. Σε αυτήν την υποομάδα, υπήρχε ένα 92 % (89/97) ποσοστό παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης. Το υψηλό ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης σε αυτήν την υποομάδα ασθενών διαπιστώθηκε σε μια ενδιάμεση ανάλυση (n=49) και επιβεβαιώθηκε προοπτικά (n=48).

Περιορισμένα ιστορικά δεδομένα δείχνουν ότι θεραπεία για 48 εβδομάδες μπορεί να συσχετισθεί με ένα υψηλότερο ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης (11/11) και με έναν χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής (0/11 συγκριτικά με τους 7/96 κατόπιν θεραπείας 24 εβδομάδων).

Μια μεγάλη τυχαιοποιημένη δοκιμή σύγκρινε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας για 48 εβδομάδες με δύο σχήματα θεραπείας με PegIntron/ριμπαβιρίνης [PegIntron 1,5 µg/kg και 1 µg/kg υποδορίως άπαξ εβδομαδιαίως και τα δύο σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη 800 έως 1.400 mg από στόματος ημερησίως (σε δύο διαιρεμένες δόσεις)] και πεγκιντερφερόνης άλφα-2a 180 µg υποδορίως άπαξ εβδομαδιαίως με ριμπαβιρίνη 1.000 έως 1.200 mg από στόματος ημερησίως (σε δύο διαιρεμένες δόσεις) σε 3.070 ενήλικες με χρόνια ηπατίτιδα C γονότυπου 1 που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Η ανταπόκριση στη θεραπεία υπολογίστηκε από την Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) η οποία ορίζεται ως μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στις 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία (βλ. Πίνακα 11).

Πίνακας 11 Ιολογική ανταπόκριση την εβδομάδα θεραπείας 12, ανταπόκριση στο τέλος θεραπείας, δείκτης υποτροπής* και Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR)

Θεραπευτική ομάδα	% (αριθμός) των ασθενών		
	PegIntron 1,5 μg/kg + ριμπαβιρίνη	PegIntron 1 μg/kg+ ριμπαβιρίνη	πεγκιντερφερόνη άλφα-2a 180 μg + ριμπαβιρίνη
Μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα θεραπείας 12	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Υποτροπή	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
SVR σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα θεραπείας 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*(HCV-RNA PCR δοκιμασία, με ένα ελάχιστο όριο ποσοτικοποίησης της τάξεως των 27 IU/ml)

Έλλειψη πρόιμης ιολογικής ανταπόκρισης μέχρι την εβδομάδα Θεραπείας 12 (ανιχνεύσιμο HCV-RNA με < 2 log₁₀ μείωση από την έναρξη θεραπείας) ήταν ένα κριτήριο για τερματισμό της θεραπείας.

Και στις τρεις θεραπευτικές ομάδες, οι δείκτες παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης ήταν παρόμοιοι. Σε ασθενείς Αφροαμερικανικής προέλευσης (που είναι γνωστός φτωχός προγνωστικό παράγοντας για εξάλειψη του HCV), η θεραπεία συνδυασμού με PegIntron (1,5 μg/kg)/ριμπαβιρίνη οδήγησε σε υψηλότερο δείκτη παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης συγκριτικά με τη δόση PegIntron 1 μg/kg. Στη δόση PegIntron 1,5 μg/kg συν ριμπαβιρίνη, οι δείκτες παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης ήταν χαμηλότεροι σε ασθενείς με κίρρωση, σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα ALT, σε ασθενείς με υκό φορτίο κατά την έναρξη θεραπείας > 600.000 IU/ml και σε ασθενείς ηλικίας > 40 ετών. Οι Καυκάσιοι ασθενείς είχαν υψηλότερο δείκτη παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης συγκριτικά με τους Αφροαμερικανούς. Μεταξύ των ασθενών με μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στο τέλος της θεραπείας, ο δείκτης υποτροπής ήταν 24 %.

Προβλεψιμότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης – Ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία: Η ιολογική ανταπόκριση την εβδομάδα 12, ορίζεται ως λογαριθμική μείωση στο υκό φορτίο κατά τουλάχιστον 2 log ή ως μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV-RNA. Η ιολογική ανταπόκριση την εβδομάδα 4 ορίζεται ως λογαριθμική μείωση στο υκό φορτίο κατά τουλάχιστον 1 log ή ως μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV-RNA. Αυτά τα χρονικά σημεία (εβδομάδα θεραπείας 4 και εβδομάδα θεραπείας 12) έχουν αποδειχθεί ότι είναι προγνωστικά της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (βλ. Πίνακα 12).

Πίνακας 12 Προγνωστική αξία της Ιολογικής Ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού με PegIntron 1,5 µg/kg/ριμπαβιρίνη 800-1.400 mg

	Αρνητική			Θετική		
	Καμία ανταπόκριση την εβδομάδα θεραπείας	Καμία παρατεταμένη ανταπόκριση	Αρνητική προγνωστική αξία	Ανταπόκριση την εβδομάδα θεραπείας	Παρατεταμένη ανταπόκριση	Θετική προγνωστική αξία
Γονότυπος 1*						
Την εβδομάδα 4*** (n=950)						
HCV-RNA αρνητικό	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA αρνητικό ή ≥ 1 log μείωση στο ιικό φορτίο	220	210	95 % (210/220)	730	39	54 % (392/730)
Την εβδομάδα 12*** (n=915)						
HCV-RNA αρνητικό	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-RNA αρνητικό ή ≥ 2 log μείωση στο ιικό φορτίο	206	205	Δ/Ε†	709	402	57 % (402/709)
Γονότυπος 2, 3**						
Την εβδομάδα 12 (n= 215)						
HCV-RNA αρνητικό ή ≥ 2 log μείωση στο ιικό φορτίο	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

* Ασθενείς με γονότυπο 1 λαμβάνουν 48 εβδομάδες θεραπείας

** Ασθενείς με γονότυπους 2, 3 λαμβάνουν 24 εβδομάδες θεραπείας

*** Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται είναι από μία μόνο χρονική στιγμή. Κάποιος ασθενής μπορεί να λείπει ή να είχε ένα διαφορετικό αποτέλεσμα για την εβδομάδα 4 ή την εβδομάδα 12.

† Αυτά τα κριτήρια χρησιμοποιήθηκαν στο πρωτόκολλο: Εάν την εβδομάδα 12 το HCV-RNA είναι θετικό και η μείωση από την έναρξη της θεραπείας $< 2\log_{10}$, οι ασθενείς πρέπει να σταματούν τη θεραπεία. Εάν την εβδομάδα 12 το HCV-RNA είναι θετικό και μειωμένο $\geq 2\log_{10}$ από την έναρξη της θεραπείας, τότε επανεξετάστε το HCV-RNA την εβδομάδα 24 και εάν είναι θετικό, οι ασθενείς πρέπει να σταματούν τη θεραπεία.

Η αρνητική προγνωστική αξία για την παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση σε ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία PegIntron ήταν 98 %.

Ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV

Δύο δοκιμές έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV και HCV. Η ανταπόκριση στη θεραπεία και στις δύο αυτές δοκιμές παρουσιάζεται στον Πίνακα 13. Η Μελέτη 1 (RIBAVIC, P01017) ήταν μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη στην οποία ήταν ενταγμένοι 412 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, οι οποίοι είχαν συν-λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε PegIntron (1,5 μg/kg/εβδομάδα) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) είτε ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) για 48 εβδομάδες με περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών. Η Μελέτη 2 (P02080) ήταν μια τυχαιοποιημένη, μελέτη ενός κέντρου στην οποία ήταν ενταγμένοι 95 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, οι οποίοι είχαν συν-λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε PegIntron (100 ή 150 μg /εβδομάδα βάσει σωματικού βάρους) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους) είτε ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ ημέρα βάσει σωματικού βάρους). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 48 εβδομάδες με περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών με εξαίρεση τους ασθενείς με λοίμωξη με γονότυπους 2 ή 3 και ιικό φορτίο < 800.000 IU/ml (Amplacor), οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες με περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών.

Πίνακας 13 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση με βάση τον γονότυπο μετά από PegIntron σε συνδυασμό με Ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με Συν-λοίμωξη HCV/HIV

	Μελέτη 1 ¹			Μελέτη 2 ²		
	PegIntron (1,5 μg/kg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	Ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	τιμή p ^α	PegIntron (100 ή 150 ^γ μg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg) ^δ	Ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg) ^δ	τιμή p ^β
Όλοι οι ασθενείς	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,47	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Γονότυπος 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Γονότυπος 2, 3	44 % (35/80)	43 % (39/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = εκατομμύρια διεθνών μονάδων, TIW = τρεις φορές την εβδομάδα.

α: τιμή p βάσει του τεστ Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 .

β: τιμή p βάσει του τεστ χ^2 .

γ: άτομα < 75 kg έλαβαν 100 μg/εβδομάδα PegIntron και άτομα ≥ 75 kg έλαβαν 150 μg/εβδομάδα PegIntron.

δ: η δοσολογία της ριμπαβιρίνης ήταν 800 mg για ασθενείς < 60 kg, 1.000 mg για ασθενείς 60-75 kg και 1.200 mg για ασθενείς > 75 kg.

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

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

Ιστολογική ανταπόκριση: Οι ηπατικές βιοψίες ελήφθησαν πριν και μετά τη θεραπεία στη Μελέτη 1 και ήταν διαθέσιμες για 210 από τα 412 άτομα (51 %). Και η βαθμολογία Metavir και ο βαθμός Ishak μειώθηκαν μεταξύ των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Όση η πτώση ήταν σημαντική μεταξύ των ανταποκριθέντων (-0,3 για τη Metavir και -1,2 για το Ishak) και σταθερή (-0,1 για τη Metavir και -0,2 για το Ishak) μεταξύ των μη ανταποκριθέντων.

Αναφορικά με τη δραστηριότητα, περίπου το ένα τρίτο των παρατεταμένα ανταποκριθέντων έδειξε βελτίωση και κανείς δεν έδειξε επιδείνωση. Δεν υπήρξε βελτίωση στα πλαίσια της ίνωσης που παρατηρήθηκε σε αυτήν τη μελέτη. Η στεάτωση βελτιώθηκε σημαντικά σε ασθενείς που είχαν λοίμωξη με HCV Γονότυπου 3.

Επαναχορήγηση θεραπείας PegIntron/ριμπαβιρίνης επί αποτυχίας προηγούμενων θεραπειών

Σε μια μη συγκριτική δοκιμή, 2.293 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ίνωση οι οποίοι απέτυχαν σε προηγούμενη θεραπεία με συνδυασμό άλφα ιντερφερόνης/ριμπαβιρίνης έλαβαν επαναχορήγηση θεραπείας με PegIntron, 1,5 μικρογραμμάρια/kg υποδορίως, άπαξ εβδομαδιαίως, σε συνδυασμό με προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος ριμπαβιρίνη. Η αποτυχία σε προηγούμενη θεραπεία ορίστηκε ως υποτροπή ή μη ανταπόκριση (HCV-RNA θετικό στο τέλος μιας ελάχιστης θεραπείας 12 εβδομάδων).

Οι ασθενείς που ήταν HCV-RNA αρνητικοί την εβδομάδα θεραπείας 12 συνέχισαν τη θεραπεία για 48 εβδομάδες και παρακολούθηθηκαν για 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Η ανταπόκριση την εβδομάδα 12 ορίστηκε ως HCV-RNA μη ανιχνεύσιμο μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας. Η Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) ορίζεται ως HCV-RNA μη ανιχνεύσιμο στις 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία (Πίνακας 14).

Πίνακας 14 Ποσοστά ανταπόκρισης στην επαναχορήγηση θεραπείας σε αποτυχία προηγούμενων θεραπειών

	Ασθενείς με μη-ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα θεραπείας 12 και με SVR ύστερα από επαναχορήγηση θεραπείας				
	ιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη		πεγκιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη		Συνολικός πληθυσμός*
	Ανταπόκριση την εβδομάδα 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ανταπόκριση την εβδομάδα 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Συνολικά	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0, 64,8	41,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6, 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5, 23,9
Προηγούμενη ανταπόκριση					
Υποτροπή	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
Γονότυπος 1/4	59,7 (129/216)	67,2 (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
Γονότυπος 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
ΜΑ	28,6 (26/903)	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
Γονότυπος 1/4	26,0 (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
Γονότυπος 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
Γονότυπος 1					
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
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 Βαθμός ίνωσης					
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

Ασθενείς με μη-ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα θεραπείας 12 και με SVR ύστερα από επαναχορήγηση θεραπείας					
	ιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη		πεγκιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη		Συνολικός πληθυσμός*
	Ανταπόκριση την εβδομάδα 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ανταπόκριση την εβδομάδα 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
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
Ιικό Φορτίο κατά την έναρξη θεραπείας					
HVL (>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
LVL (≤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

MA: Μη ανταποκριθείς οριζόμενος ως HCV-RNA θετικός στον ορό/πλάσμα στο τέλος μιας θεραπείας τουλάχιστον 12 εβδομάδων.

Το HCV-RNA του πλάσματος μετράται με μια βασισόμενη στην έρευνα δοκιμή αλυσίδας αντίδρασης ποσοτικής πολυμεράσης από ένα κεντρικό εργαστήριο

*Ο πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία περιλαμβάνει 7 ασθενείς για τους οποίους τουλάχιστον 12 εβδομάδες προηγούμενης θεραπείας δεν μπόρεσαν να επιβεβαιωθούν.

Συνολικά, περίπου το 36 % (821/2.286) των ασθενών είχε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV-RNA στο πλάσμα την εβδομάδα 12 της θεραπείας που μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας μια δοκιμή βασισόμενη στη έρευνα (όριο ανίχνευσης 125 IU/ml). Σε αυτήν την οπιομάδα, υπήρχε ένα 56 % (463/823) ποσοστό παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης. Οι ασθενείς με προηγούμενη αποτυχία στη θεραπεία με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη ή πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και αρνητικοί την εβδομάδα 12, τα ποσοστά παρατεταμένης ανταπόκρισης ήταν 59 % και 50 %, αντιστοίχως. Μεταξύ 480 ασθενών με > 2 log ιική μείωση αλλά ανιχνεύσιμο ιό την εβδομάδα 12, συνολικά 188 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία. Σε αυτούς τους ασθενείς η SVR ήταν 12 %.

Οι μη ανταποκριθέντες σε προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη ήταν λιγότερο πιθανό να επιτύχουν ανταπόκριση την εβδομάδα 12 στην επαναχορήγηση θεραπείας από τους μη ανταποκριθέντες στη μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη (12,4 % έναντι 28,6 %). Ωστόσο, εάν επιτεύχθηκε ανταπόκριση την εβδομάδα 12, υπήρξε μικρή διαφορά στην SVR ανεξάρτητα από προηγούμενη θεραπεία ή προηγούμενη ανταπόκριση.

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας-Ενήλικες

Σε μια μεγάλη μελέτη μακροχρόνιας παρακολούθησης εντάχθηκαν 567 ασθενείς μετά τη θεραπεία σε προγενέστερη μελέτη με PegIntron (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη). Ο σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η διατηρησιμότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στην κλινική έκβαση. 327 ασθενείς ολοκλήρωσαν τουλάχιστον 5 χρόνια μακροχρόνιας παρακολούθησης και μόνο 3 από τους υπό παρατεταμένως ανταποκριθέντες υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 χρόνια για όλους τους ασθενείς είναι 99 % (95 % CI: 98-100 %). Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) μετά τη θεραπεία χρόνιας HCV με PegIntron (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας λύση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «ίαση» από χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών επεισοδίων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου ηπατοκαρκινώματος).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια – παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 17 ετών με αντιρροπούμενη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA εντάχθηκαν σε μια πολυκεντρική δοκιμή και έλαβαν θεραπεία με ριμπαβιρίνη 15 mg/kg

ανά ημέρα συν PegIntron 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ άπαξ εβδομαδιαίως για 24 ή 48 εβδομάδες, βάσει γονότυπου HCV και ιικού φορτίου κατά την έναρξη της θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς επρόκειτο να παρακολουθηθούν για 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Ένα σύνολο 107 ασθενών έλαβαν θεραπεία εκ των οποίων 52 % ήταν θήλεις, 89 % Καυκάσιοι, 67 % με Γονότυπο 1 του HCV και 63 % ηλικίας < 12 ετών. Ο ενταγμένος πληθυσμός αποτελούνταν κυρίως από παιδιά με ήπια προς μέτρια ηπατίτιδα C. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου και της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού του PegIntron με ριμπαβιρίνη πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 4.8). Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 15.

Πίνακας 15 Ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης ($n^{a,b}$ (%)) σε παιδιά που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και σε εφήβους κατά γονότυπο και διάρκεια θεραπείας – Όλα τα άτομα $n = 107$

	24 εβδομάδες	48 εβδομάδες
Όλοι οι γονότυποι	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Γονότυπος 1	-	38/72 (53 %)
Γονότυπος 2	14/15 (93 %)	-
Γονότυπος 3 ^γ	12/12 (100 %)	3/5 (67 %)
Γονότυπος 4	-	4/5 (80 %)

α: Η ανταπόκριση στη θεραπεία ορίστηκε ως μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στις 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία, ελάχιστο όριο ανίχνευσης = 125 IU/ml.

β: n = αριθμός των ανταποκριθέντων/αριθμός των ατόμων με δεδομένο γονότυπο και καθορισμένη διάρκεια θεραπείας.

γ: Οι ασθενείς με γονότυπου 3 χαμηλό ιικό φορτίο (< 600.000 IU/ml) έλαβαν θεραπεία 24 εβδομάδων ενώ αυτοί με γονότυπο 3 και υψηλό ιικό φορτίο (≥ 600.000 IU/ml) έλαβαν θεραπεία 48 εβδομάδων.

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας - παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια πενταετή, μακροχρόνια, παρατηρητική μελέτη παρακολούθησης εντάχθηκαν 94 παιδιατρικοί ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C μετά τη θεραπεία με μια πολυκεντρική δοκιμή. Από αυτούς, εξήντα τρεις είχαν παρατεταμένη ανταπόκριση. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί ετησίως η διατηρησιμότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στην κλινική έκβαση για ασθενείς που είχαν παρατεταμένη ανταπόκριση 24 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας με 24 ή 48 εβδομάδες θεραπείας με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Στο τέλος των 5 ετών, το 85 % (80/94) όλων των ενταγμένων ατόμων και το 86 % (54/63) των ατόμων με παρατεταμένη ανταπόκριση ολοκλήρωσε τη μελέτη. Κανένα παιδιατρικό άτομο με SVR δεν υποτροπίασε κατά τη διάρκεια των 5 ετών παρακολούθησης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το PegIntron είναι ένα καλά χαρακτηρισμένο, τροποποιημένο με πολυαιθυλενογλυκόλη («πεγκυλιωμένο») παράγωγο της ιντερφερόνης άλφα-2b και αποτελείται κυρίως από μονοπεγκυλιωμένα είδη. Ο χρόνος ημισείας ζωής, στο πλάσμα έχει επιμηκυνθεί σε σύγκριση του PegIntron με τη μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b. Το PegIntron έχει δυναμικό αποπεγκυλίωσης σε ελεύθερη ιντερφερόνη άλφα-2b. Η βιολογική δράση των πεγκυλιωμένων ισομερών είναι ποσοτικά όμοια, αλλά ασθενέστερη από αυτή της ελεύθερης ιντερφερόνης άλφα-2b.

Μετά την υποδόρια χορήγηση, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρατηρούνται σε 15-44 ώρες μετά τη δόση και παραμένουν για μέχρι 48-72 ώρες μετά τη δόση.

Οι μετρήσεις των C_{\max} και AUC του PegIntron αυξάνουν με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Ο μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής είναι 0,99 l/kg.

Σε πολλαπλή δοσολογία, υπάρχει συσσώρευση των ανοσοαντιδραστικών ιντερφερονών. Βέβαια υπάρχει μόνο μέτρια αύξηση στη βιολογική δράση όπως μετράται με βιοανάλυση.

Ο μέσος (SD) χρόνος ημισείας ζωής απομάκρυνσης του PegIntron είναι κατά προσέγγιση 40 ώρες (13,3 ώρες), με φαινομενική κάθαρση 22,0 ml/ώρα/kg. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην κάθαρση των ιντερφερονών στον άνθρωπο, δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί ακόμα. Βεβαίως, νεφρική απομάκρυνση μπορεί να είναι υπεύθυνη για μια μειονότητα (περίπου 30 %) της φαινομενικής κάθαρσης του PegIntron.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική κάθαρση φαίνεται να είναι υπεύθυνη για το 30 % της συνολικής κάθαρσης του PegIntron. Σε μια μελέτη με μεμονωμένη δόση (1,0 μικρογραμμάριο/kg) σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η C_{max} , η AUC και ο χρόνος ημισείας ζωής αυξήθηκαν σχετικά με το βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας.

Ακολουθώντας πολλαπλή δοσολογία του PegIntron (1,0 μικρογραμμάριο/kg χορηγούμενο υποδορίως κάθε εβδομάδα για τέσσερις εβδομάδες) η κάθαρση του PegIntron μειώνεται κατά μια μέση τιμή 17 % σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/λεπτό) και κατά μια μέση τιμή 44 % σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 ml/λεπτό) συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Με βάση δεδομένα εφ' άπαξ δόσης, η κάθαρση ήταν παρόμοια σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που δεν ήταν σε διύλιση και σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν αιμοδιύλιση. Η δόση του PegIntron για μονοθεραπεία θα πρέπει να μειώνεται σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/λεπτό δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με PegIntron σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (διπλή ή τριπλή θεραπεία) (βλ. παράγραφο 4.3).

Λόγω της σημαντικής μεταβλητότητας μεταξύ των ασθενών στη φαρμακοκινητική της ιντερφερόνης, συνιστάται οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PegIntron (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του PegIntron δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Η φαρμακοκινητική του PegIntron μετά μία εφ' άπαξ υποδόρια δόση 1,0 μικρογραμμάριο/kg δεν επηρεάστηκε από την ηλικία. Τα δεδομένα δείχνουν ότι δεν χρειάζεται τροποποίηση της δόσης του PegIntron με την αύξηση της ηλικίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλών δόσεων για το PegIntron και τη ριμπαβιρίνη (καψάκια και πόσιμο διάλυμα) σε παιδιά και έφηβους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια μιας κλινικής μελέτης. Σε παιδιά και έφηβους ασθενείς που έλαβαν δόση προσαρμοσμένη στη επιφάνεια του σώματος PegIntron στα 60 μg/m²/εβδομάδα, η λογαριθμικά τροποποιημένη εκτίμηση του λόγου έκθεσης κατά τη διάρκεια του μεσοδιαστήματος χορήγησης προβλέπεται να είναι κατά 58 % (90 % CI: 141-177 %) υψηλότερη από ό,τι παρατηρήθηκε στους ενήλικες που έλαβαν 1,5 μg/kg/εβδομάδα.

Εξουδετερωτικοί παράγοντες της ιντερφερόνης

Στη συνέχεια μιας κλινικής μελέτης, πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις για την ταυτοποίηση εξουδετερωτικών παραγόντων της ιντερφερόνης, σε δείγματα ορού ασθενών οι οποίοι ελάμβαναν θεραπεία με PegIntron. Οι εξουδετερωτικοί παράγοντες της ιντερφερόνης είναι αντισώματα τα οποία εξουδετερώνουν την αντι-ική δράση της ιντερφερόνης. Η κλινική συχνότητα εμφάνισης των εξουδετερωτικών παραγόντων σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με PegIntron 0,5 μικρογραμμάριο/kg είναι 1,1 %.

Μεταφορά στο σπερματικό υγρό

Έχει μελετηθεί η μεταφορά της ριμπαβιρίνης στο σπέρμα. Η συγκέντρωση της ριμπαβιρίνης στο σπερματικό υγρό είναι περίπου δύο φορές υψηλότερη σε σύγκριση με τη συγκέντρωσή της στον ορό. Ωστόσο, έχει εκτιμηθεί η συστηματική έκθεση στη ριμπαβιρίνη μιας συντρόφου έπειτα από

σεξουαλική επαφή με ασθενή που έχει λάβει θεραπεία με ριμπαβιρίνη και παραμένει εξαιρετικά περιορισμένη σε σύγκριση με τη θεραπευτική συγκέντρωση της ριμπαβιρίνης στο πλάσμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

PegIntron

Ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές δεν είχαν εμφανισθεί σε τοξικολογικές μελέτες σε πιθήκους. Αυτές οι μελέτες ήταν περιορισμένες στις τέσσερις εβδομάδες λόγω της εμφάνισης αντισωμάτων αντι-ιντερφερόνης στους περισσότερους πιθήκους.

Μελέτες αναπαραγωγής για το PegIntron δεν έχουν γίνει. Η ιντερφερόνη άλφα-2b έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί αποβολές σε πρωτεύοντα θηλαστικά. Το PegIntron είναι πιθανό να προκαλεί επίσης αυτή την επίδραση. Επίδρασεις σε γονιμότητα δεν έχουν καθοριστεί. Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος απεκκρίνονται στο γάλα πειραματόζων ή στο ανθρώπινο γάλα (βλ. παράγραφο 4.6 για σχετικά δεδομένα από τον άνθρωπο σε κύηση και γαλουχία). Το PegIntron δεν έδειξε γονοτοξικό δυναμικό.

Η σχετική μη-τοξικότητα της μονομεθοξυ-πολυαιθυλενογλυκόλης (mPEG) που απελευθερώνεται από το PegIntron με μεταβολισμό έχει δείχθει *in vivo* σε προκλινικές μελέτες οξείας και υποχρόνιας τοξικότητας σε τρωκτικά και πιθήκους, σε κλασικές μελέτες της εμβρυϊκής ανάπτυξης και σε *in vitro* δοκιμασίες μεταλλαξιογένεσης.

PegIntron με ριμπαβιρίνη

Όταν χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, το PegIntron δεν προκάλεσε καμία δράση που να μην είχε παρατηρηθεί προηγουμένως με κάθε μία από τις δραστικές ουσίες μόνη. Η μεγάλη αλλαγή που σχετίστηκε με τη θεραπεία ήταν μια αναστρέψιμη, ήπιας έως μέτριας βαρύτητας αναιμία, η σοβαρότητα της οποίας ήταν μεγαλύτερη από αυτή που προκλήθηκε από κάθε μία από τις δραστικές ουσίες μόνη.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε νεαρά ζώα για να αξιολογηθεί η επίδραση της θεραπείας με PegIntron στην ανάπτυξη, εξέλιξη, σεξουαλική ωρίμανση και συμπεριφορά. Προκλινικά αποτελέσματα νεανικής τοξικότητας έχουν δείξει μια μικρή, σχετιζόμενη με τη δόση μείωση στη συνολική ανάπτυξη στους νεογέννητους επίμυες που έλαβαν ριμπαβιρίνη (βλ. παράγραφο 5.3 της ΠΧΠ του Rebetol εάν το PegIntron πρόκειται να χορηγηθεί σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΔΡΑΣΕΙΣ

6.1 Κατάλογος εκδόσεων

Κόνις

Μονόξινο φωσφορικό νάτριο, άνυδρο

Δισόξινο φωσφορικό νάτριο διυδρικό

Σακχαρώδη

Πολυμορφικό 80

Διαλύτης

Υδρωφιλικό ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Πριν την ανασύσταση
3 χρόνια.

Μετά την ανασύσταση

Κατά τη χρήση, έχει αποδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα για 24 ώρες στους 2°C - 8°C. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο κατά τη χρήση χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση είναι υπευθυνότητα του χρήστη και φυσιολογικά δεν θα πρέπει να είναι περισσότερο από 24 ώρες στους 2°C - 8°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Η κόνις και ο διαλύτης περιέχονται αμφότεροι σε ένα φυσιγγίο με δύο θαλάμους (από άχρωμο γυαλί Τύπου I), χωριζόμενους από ένα ελαστικό έμβολο από βρωμοβουτύλιο. Το φυσιγγίο στο ένα του άκρο είναι σφραγισμένο με κάλυπτρο από πολυπροπυλένιο, το οποίο περιέχει ελαστικό παρέμβυσμα από βρωμοβουτύλιο, και στο άλλο του άκρο με ελαστικό έμβολο από βρωμοβουτύλιο.

Το PegIntron διατίθεται ως:

- 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (CLEARCLICK) περιέχουσα σκόνη και διαλύτη για ενέσιμο διάλυμα,
1 βελόνα («Πιεζόμενη Βελόνα»),
2 επιθέματα καθαρισμού,
- 4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας (CLEARCLICK) περιέχουσες σκόνη και διαλύτη για ενέσιμο διάλυμα,
4 βελόνες («Πιεζόμενη Βελόνα»),
8 επιθέματα καθαρισμού,
- 12 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας (CLEARCLICK) περιέχουσες σκόνη και διαλύτη για ενέσιμο διάλυμα,
12 βελόνες («Πιεζόμενη Βελόνα»),
24 επιθέματα καθαρισμού.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας PegIntron θα πρέπει να βγαίνει από το ψυγείο πριν τη χορήγηση ώστε να επιτραπεί στον διαλύτη να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (όχι περισσότερο από 25°C).

PegIntron 50 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Η ανασύσταση σε κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (CLEARCLICK) γίνεται με τον διαλύτη (ύδωρ για ενέσιμα) που διατίθεται στο φυσιγγίο με δύο θαλάμους για χορήγηση έως 0,5 ml διαλύματος. Ένας μικρός όγκος χάνεται κατά την προετοιμασία του PegIntron για ένεση όταν η δόση μετράται και ενίεται. Επομένως, κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει περίσσεια διαλύτη και κόνεως PegIntron ώστε να εξασφαλίζεται η χορήγηση της αναγραφόμενης δόσης των 0,5 ml του PegIntron, ενέσιμο διάλυμα. Το ανασυσταθέν διάλυμα έχει συγκέντρωση 50 μικρογραμμάρια σε 0,5 ml.

PegIntron 80 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Η ανασύσταση σε κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (CLEARCLICK) γίνεται με τον διαλύτη (ύδωρ για ενέσιμα) που διατίθεται στο φυσιγγίο με δύο θαλάμους για χορήγηση έως 0,5 ml διαλύματος. Ένας μικρός όγκος χάνεται κατά την προετοιμασία του PegIntron για ένεση όταν η δόση μετράται και ενίεται. Επομένως, κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει περίσσεια διαλύτη και κόνεως PegIntron ώστε να εξασφαλίζεται η χορήγηση της αναγραφόμενης δόσης των 0,5 ml του PegIntron, ενέσιμο διάλυμα. Το ανασυσταθέν διάλυμα έχει συγκέντρωση 80 μικρογραμμάρια σε 0,5 ml.

PegIntron 100 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Η ανασύσταση σε κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (CLEARCLICK) γίνεται με τον διαλύτη (ύδωρ για ενέσιμα) που διατίθεται στο φυσιγγίο με δύο θαλάμους για χορήγηση έως 0,5 ml διαλύματος. Ένας μικρός όγκος χάνεται κατά την προετοιμασία του PegIntron για ένεση όταν η δόση μετράται και ενίεται. Επομένως, κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει περίσσεια διαλύτη και κόνεως PegIntron ώστε να εξασφαλίζεται η χορήγηση της αναγραφόμενης δόσης των 0,5 ml του PegIntron, ενέσιμο διάλυμα. Το ανασυσταθέν διάλυμα έχει συγκέντρωση 100 μικρογραμμάρια σε 0,5 ml.

PegIntron 120 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Η ανασύσταση σε κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (CLEARCLICK) γίνεται με τον διαλύτη (ύδωρ για ενέσιμα) που διατίθεται στο φυσιγγίο με δύο θαλάμους για χορήγηση έως 0,5 ml διαλύματος. Ένας μικρός όγκος χάνεται κατά την προετοιμασία του PegIntron για ένεση όταν η δόση μετράται και ενίεται. Επομένως, κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει περίσσεια διαλύτη και κόνεως PegIntron ώστε να εξασφαλίζεται η χορήγηση της αναγραφόμενης δόσης των 0,5 ml του PegIntron, ενέσιμο διάλυμα. Το ανασυσταθέν διάλυμα έχει συγκέντρωση 120 μικρογραμμάρια σε 0,5 ml.

PegIntron 150 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Η ανασύσταση σε κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (CLEARCLICK) γίνεται με τον διαλύτη (ύδωρ για ενέσιμα) που διατίθεται στο φυσιγγίο με δύο θαλάμους για χορήγηση έως 0,5 ml διαλύματος. Ένας μικρός όγκος χάνεται κατά την προετοιμασία του PegIntron για ένεση όταν η δόση μετράται και ενίεται. Επομένως, κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει περίσσεια διαλύτη και κόνεως PegIntron ώστε να εξασφαλίζεται η χορήγηση της αναγραφόμενης δόσης των 0,5 ml του PegIntron, ενέσιμο διάλυμα. Το ανασυσταθέν διάλυμα έχει συγκέντρωση 150 μικρογραμμάρια σε 0,5 ml.

Το PegIntron ενίεται υποδορίως μετά την ανασύσταση της κόνεως σύμφωνα με τις οδηγίες, την προσαρμογή μιας βελόνας και τη ρύθμιση της συνταγογραφημένης δόσης. Παρέχονται πλήρεις και εικονογραφημένες οδηγίες στο Παράρτημα του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης.

Όπως και όλα τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα, το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να ελεγχεται οπτικά πριν από τη χορήγηση. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Εάν υπάρχει αποχρωματισμός ή σωματίδια, το ανασυσταθέν διάλυμα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται. Μετά τη χορήγηση της δόσης, η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας PegIntron και οποιαδήποτε ποσότητα αχρησιμοποίητου διαλύματος περιέχεται σε αυτήν θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PegIntron 50 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

EU/1/00/131/031

EU/1/00/131/032

EU/1/00/131/034

PegIntron 80 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

EU/1/00/131/035

EU/1/00/131/036

EU/1/00/131/038

PegIntron 100 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

EU/1/00/131/039

EU/1/00/131/040

EU/1/00/131/042

PegIntron 120 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

EU/1/00/131/043

EU/1/00/131/044

EU/1/00/131/046

PegIntron 150 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

EU/1/00/131/047

EU/1/00/131/048

EU/1/00/131/050

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Μαΐου 2000

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Μαΐου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΠΡΕΨΟΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΠΡΑΞΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2)

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην Ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην Ενότητα 8.2 της Άδειας Κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Το επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί

Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,

- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί 50 μικρογραμμάρια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PegIntron 50 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
πεγκιντερφερόνη άλφα-2b

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 50 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b και παρέχει 50 μικρογραμμάρια/0,5 ml πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όταν ανασυσταθεί όπως ορίζεται.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: άνυδρο μονόξινο φωσφορικό νάτριο, δισόξινο διυδρικό φωσφορικό νάτριο, σακχαρόζη και πολυσορβικό 80. Μία φύσιγγα διαλύτη περιέχει 0,7 ml ύδατος για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 φιαλίδιο κόνεως, 1 φύσιγγα διαλύτη

1 φιαλίδιο κόνεως, 1 φύσιγγα διαλύτη, 1 σύριγγα ένεσης, 2 βελόνες σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού

4 φιαλίδια κόνεως, 4 φύσιγγες διαλύτη

4 φιαλίδια κόνεως, 4 φύσιγγες διαλύτη, 4 σύριγγες ένεσης, 8 βελόνες σύριγγας και 4 επιθέματα καθαρισμού

6 φιαλίδια κόνεως, 6 φύσιγγες διαλύτη

12 φιαλίδια κόνεως, 12 φύσιγγες διαλύτη, 12 σύριγγες ένεσης, 24 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού

50 μικρογραμμάρια/0,5 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΡΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά την ανασύσταση, χρησιμοποιήστε το ανασυσταθέν διάλυμα αμέσως ή εντός 24 ωρών όταν φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C – 8°C).

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μετά την αναρρόφηση της δόσης, οποιαδήποτε περίσσεια διαλύματος πρέπει να πετάγεται.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/131/001 (1 φιαλίδιο κόνεως, 1 φύσιγγα διαλύτη)
EU/1/00/131/002 (1 φιαλίδιο κόνεως, 1 φύσιγγα διαλύτη, 1 σύριγγα ένεσης, 2 βελόνες σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού)
EU/1/00/131/003 (4 φιαλίδια κόνεως, 4 φύσιγγες διαλύτη)
EU/1/00/131/004 (4 φιαλίδια κόνεως, 4 φύσιγγες διαλύτη, 4 σύριγγες ένεσης, 8 βελόνες σύριγγας και 4 επιθέματα καθαρισμού)
EU/1/00/131/005 (6 φιαλίδια κόνεως, 6 φύσιγγες διαλύτη)
EU/1/00/131/026 (12 φιαλίδια κόνεως, 12 φύσιγγες διαλύτη, 12 σύριγγες ένεσης, 24 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

PegIntron 50 mcg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

PegIntron 50 μικρογραμμάρια – φιαλίδιο κόνεως

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

PegIntron 50 μικρογραμμάρια κόνις για ενέσιμο
πεγκιντερφερόνη άλφα-2b
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤΑ ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

50 mcg/0,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί 80 μικρογραμμάρια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PegIntron 80 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
πεγκιντερφερόνη άλφα-2b

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 80 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b και παρέχει 80 μικρογραμμάρια/0,5 ml πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όταν ανασυσταθεί όπως φαστίζεται.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: άνυδρο μονόξινο φωσφορικό νάτριο, δισόξινο διυδρικό φωσφορικό νάτριο, σακχαρόζη και πολυσορβικό 80. Μία φύσιγγα διαλύτη περιέχει 0,7 ml ύδατος για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 φιαλίδιο κόνεως, 1 φύσιγγα διαλύτη

1 φιαλίδιο κόνεως, 1 φύσιγγα διαλύτη, 1 σύριγγα ένεσης, 2 βελόνες σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού

4 φιαλίδια κόνεως, 4 φύσιγγες διαλύτη

4 φιαλίδια κόνεως, 4 φύσιγγες διαλύτη, 4 σύριγγες ένεσης, 8 βελόνες σύριγγας και 4 επιθέματα καθαρισμού

6 φιαλίδια κόνεως, 6 φύσιγγες διαλύτη

12 φιαλίδια κόνεως, 12 φύσιγγες διαλύτη, 12 σύριγγες ένεσης, 24 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού

80 μικρογραμμάρια/0,5 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά την ανασύσταση, χρησιμοποιήστε το ανασυσταθέν διάλυμα αμέσως ή εντός 24 ωρών όταν φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C – 8°C).

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μετά την αναρρόφηση της δόσης, οποιαδήποτε περίσσεια διαλύματος πρέπει να πετάγεται.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/131/006 (1 φιαλίδιο κόνεως, 1 φύσιγγα διαλύτη)
EU/1/00/131/007 (1 φιαλίδιο κόνεως, 1 φύσιγγα διαλύτη, 1 σύριγγα ένεσης, 2 βελόνες σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού)
EU/1/00/131/008 (4 φιαλίδια κόνεως, 4 φύσιγγες διαλύτη)
EU/1/00/131/009 (4 φιαλίδια κόνεως, 4 φύσιγγες διαλύτη, 4 σύριγγες ένεσης, 8 βελόνες σύριγγας και 4 επιθέματα καθαρισμού)
EU/1/00/131/010 (6 φιαλίδια κόνεως, 6 φύσιγγες διαλύτη)
EU/1/00/131/027 (12 φιαλίδια κόνεως, 12 φύσιγγες διαλύτη, 12 σύριγγες ένεσης, 24 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

PegIntron 80 mcg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

PegIntron 80 μικρογραμμάρια - φιαλίδιο κόνεως

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

PegIntron 80 μικρογραμμάρια κόνις για ενέσιμο
πεγκιντερφερόνη άλφα-2b
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤΑ ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

80 mcg/0,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**Κουτί 100 μικρογραμμάρια****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

PegIntron 100 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
πεγκιντερφερόνη άλφα-2b

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 100 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b και
παρέχει 100 μικρογραμμάρια/0,5 ml πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όταν ανασυσταθεί όπως ενδιστάται.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: άνδρο μονόξινο φωσφορικό νάτριο, δισόξινο διυδρικό φωσφορικό νάτριο, σακχαρόζη και
πολυσορβικό 80. Μία φύσιγγα διαλύτη περιέχει 0,7 ml ύδατος για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 φιαλίδιο κόνεως, 1 φύσιγγα διαλύτη
1 φιαλίδιο κόνεως, 1 φύσιγγα διαλύτη, 1 σύριγγα ένεσης, 2 βελόνες σύριγγας και 1 επίθεμα
καθαρισμού
4 φιαλίδια κόνεως, 4 φύσιγγες διαλύτη
4 φιαλίδια κόνεως, 4 φύσιγγες διαλύτη, 4 σύριγγες ένεσης, 8 βελόνες σύριγγας και 4 επιθέματα
καθαρισμού
6 φιαλίδια κόνεως, 6 φύσιγγες διαλύτη
12 φιαλίδια κόνεως, 12 φύσιγγες διαλύτη, 12 σύριγγες ένεσης, 24 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα
καθαρισμού
100 μικρογραμμάρια/0,5 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΡΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά την ανασύσταση, χρησιμοποιήστε το ανασυσταθέν διάλυμα αμέσως ή εντός 24 ωρών όταν φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C – 8°C).

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μετά την αναρρόφηση της δόσης, οποιαδήποτε περίσσεια διαλύματος πρέπει να πετάγεται.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/131/011 (1 φιαλίδιο κόνεως, 1 φύσιγγα διαλύτη)
EU/1/00/131/012 (1 φιαλίδιο κόνεως, 1 φύσιγγα διαλύτη, 1 σύριγγα ένεσης, 2 βελόνες σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού)
EU/1/00/131/013 (4 φιαλίδια κόνεως, 4 φύσιγγες διαλύτη)
EU/1/00/131/014 (4 φιαλίδια κόνεως, 4 φύσιγγες διαλύτη, 4 σύριγγες ένεσης, 8 βελόνες σύριγγας και 4 επιθέματα καθαρισμού)
EU/1/00/131/015 (6 φιαλίδια κόνεως, 6 φύσιγγες διαλύτη)
EU/1/00/131/028 (12 φιαλίδια κόνεως, 12 φύσιγγες διαλύτη, 12 σύριγγες ένεσης, 24 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

PegIntron 100 mcg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

PegIntron 100 μικρογραμμάρια - φιαλίδιο κόνεως

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

PegIntron 100 μικρογραμμάρια κόνις για ενέσιμο
πεγκιντερφερόνη άλφα-2b
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤΑ ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

100 mcg/0,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**Κουτί 120 μικρογραμμάρια****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

PegIntron 120 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
πεγκιντερφερόνη άλφα-2b

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 120 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b και
παρέχει 120 μικρογραμμάρια/0,5 ml πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όταν ανασυσταθεί όπως ενδιστάται.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: άνδρο μονόξινο φωσφορικό νάτριο, δισόξινο διυδρικό φωσφορικό νάτριο, σακχαρόζη και
πολυσορβικό 80. Μία φύσιγγα διαλύτη περιέχει 0,7 ml ύδατος για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 φιαλίδιο κόνεως, 1 φύσιγγα διαλύτη
1 φιαλίδιο κόνεως, 1 φύσιγγα διαλύτη, 1 σύριγγα ένεσης, 2 βελόνες σύριγγας και 1 επίθεμα
καθαρισμού
4 φιαλίδια κόνεως, 4 φύσιγγες διαλύτη
4 φιαλίδια κόνεως, 4 φύσιγγες διαλύτη, 4 σύριγγες ένεσης, 8 βελόνες σύριγγας και 4 επιθέματα
καθαρισμού
6 φιαλίδια κόνεως, 6 φύσιγγες διαλύτη
12 φιαλίδια κόνεως, 12 φύσιγγες διαλύτη, 12 σύριγγες ένεσης, 24 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα
καθαρισμού
120 μικρογραμμάρια/0,5 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΡΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά την ανασύσταση, χρησιμοποιήστε το ανασυσταθέν διάλυμα αμέσως ή εντός 24 ωρών όταν φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C – 8°C).

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μετά την αναρρόφηση της δόσης, οποιαδήποτε περίσσεια διαλύματος πρέπει να πετάγεται.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/131/016 (1 φιαλίδιο κόνεως, 1 φύσιγγα διαλύτη)
EU/1/00/131/017 (1 φιαλίδιο κόνεως, 1 φύσιγγα διαλύτη, 1 σύριγγα ένεσης, 2 βελόνες σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού)
EU/1/00/131/018 (4 φιαλίδια κόνεως, 4 φύσιγγες διαλύτη)
EU/1/00/131/019 (4 φιαλίδια κόνεως, 4 φύσιγγες διαλύτη, 4 σύριγγες ένεσης, 8 βελόνες σύριγγας και 4 επιθέματα καθαρισμού)
EU/1/00/131/020 (6 φιαλίδια κόνεως, 6 φύσιγγες διαλύτη)
EU/1/00/131/029 (12 φιαλίδια κόνεως, 12 φύσιγγες διαλύτη, 12 σύριγγες ένεσης, 24 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

PegIntron 120 mcg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

PegIntron 120 μικρογραμμάρια - φιαλίδιο κόνεως

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

PegIntron 120 μικρογραμμάρια κόνις για ενέσιμο
πεγκιντερφερόνη άλφα-2b
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤΑ ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

120 mcg/0,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**Κουτί 150 μικρογραμμάρια****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

PegIntron 150 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
πεγκιντερφερόνη άλφα-2b

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 150 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b και
παρέχει 150 μικρογραμμάρια/0,5 ml πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όταν ανασυσταθεί όπως ενδιστάται.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: άνδρο μονόξινο φωσφορικό νάτριο, δισόξινο διυδρικό φωσφορικό νάτριο, σακχαρόζη και
πολυσορβικό 80. Μία φύσιγγα διαλύτη περιέχει 0,7 ml ύδατος για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 φιαλίδιο κόνεως, 1 φύσιγγα διαλύτη
1 φιαλίδιο κόνεως, 1 φύσιγγα διαλύτη, 1 σύριγγα ένεσης, 2 βελόνες σύριγγας και 1 επίθεμα
καθαρισμού
4 φιαλίδια κόνεως, 4 φύσιγγες διαλύτη
4 φιαλίδια κόνεως, 4 φύσιγγες διαλύτη, 4 σύριγγες ένεσης, 8 βελόνες σύριγγας και 4 επιθέματα
καθαρισμού
6 φιαλίδια κόνεως, 6 φύσιγγες διαλύτη
12 φιαλίδια κόνεως, 12 φύσιγγες διαλύτη, 12 σύριγγες ένεσης, 24 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα
καθαρισμού
150 μικρογραμμάρια/0,5 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΡΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά την ανασύσταση, χρησιμοποιήστε το ανασυσταθέν διάλυμα αμέσως ή εντός 24 ωρών όταν φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C – 8°C).

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μετά την αναρρόφηση της δόσης, οποιαδήποτε περίσσεια διαλύματος πρέπει να πετάγεται.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/131/021 (1 φιαλίδιο κόνεως, 1 φύσιγγα διαλύτη)
EU/1/00/131/022 (1 φιαλίδιο κόνεως, 1 φύσιγγα διαλύτη, 1 σύριγγα ένεσης, 2 βελόνες σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού)
EU/1/00/131/023 (4 φιαλίδια κόνεως, 4 φύσιγγες διαλύτη)
EU/1/00/131/024 (4 φιαλίδια κόνεως, 4 φύσιγγες διαλύτη, 4 σύριγγες ένεσης, 8 βελόνες σύριγγας και 4 επιθέματα καθαρισμού)
EU/1/00/131/025 (6 φιαλίδια κόνεως, 6 φύσιγγες διαλύτη)
EU/1/00/131/030 (12 φιαλίδια κόνεως, 12 φύσιγγες διαλύτη, 12 σύριγγες ένεσης, 24 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Πατίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

PegIntron 150 mcg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

PegIntron 150 μικρογραμμάρια - φιαλίδιο κόνεως

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

PegIntron 150 μικρογραμμάρια κόνις για ενέσιμο
πεγκιντερφερόνη άλφα-2b
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤΑ ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

150 mcg/0,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

PegIntron - φύσιγγα διαλύτη

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαλύτης για το PegIntron
Υδωρ για ενέσιμα

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,7 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί 50 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PegIntron 50 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
πεγκιντερφερόνη άλφα-2b

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει μία επαρκή ποσότητα πεγκιντερφερόνης άλφα-2b ώστε, όταν ανασυσταθεί όπως συνιστάται να παρέχει 50 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b σε 0,5 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: άνυδρο μονόξινο φωσφορικό νάτριο, δισόξινο διυδρικό φωσφορικό νάτριο, σακχαρόζη και πολυσορβικό 80. Διαλύτης: ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
1 πένα (CLEARCLICK), 1 βελόνα ένεσης και 2 επιθέματα καθαρισμού
4 πένες (CLEARCLICK), 4 βελόνες ένεσης και 8 επιθέματα καθαρισμού
12 πένες (CLEARCLICK), 12 βελόνες ένεσης και 24 επιθέματα καθαρισμού
50 μικρογραμμάρια/0,5 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά την ανασύσταση, χρησιμοποιήστε το ανασυσταθέν διάλυμα αμέσως ή εντός 24 ωρών όταν φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C – 8°C).

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μετά την ένεση της δόσης, πετάξτε την πένα σε ένα κατάλληλο δοχείο.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/131/031 (1 πένα, 1 βελόνα ένεσης και 2 επιθέματα καθαρισμού)
EU/1/00/131/032 (4 πένες, 4 βελόνες ένεσης και 8 επιθέματα καθαρισμού)
EU/1/00/131/034 (12 πένες, 12 βελόνες ένεσης και 4 επιθέματα καθαρισμού)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΑΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Reslutron 50 mcg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:
NN:

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΤΟΥ ΟΠΟΙΟΥ Η ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΠΛΕΟΝ ΣΕ ΙΣΧΥ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Ετικέτα πένας - PegIntron 50 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

PegIntron 50 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο
πεγκιντερφερόνη άλφα-2b
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

50 mcg/0,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Πένα (CLEARCLICK)

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί 80 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PegIntron 80 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
πεγκιντερφερόνη άλφα-2b

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει μία επαρκή ποσότητα πεγκιντερφερόνης άλφα-2b ώστε, όταν ανασυσταθεί όπως συνιστάται να παρέχει 80 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b σε 0,5 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: άνυδρο μονόξινο φωσφορικό νάτριο, δισόξινο διυδρικό φωσφορικό νάτριο, σακχαρόζη και πολυσορβικό 80. Διαλύτης: ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
1 πένα (CLEARCLICK), 1 βελόνα ένεσης και 2 επιθέματα καθαρισμού
4 πένες (CLEARCLICK), 4 βελόνες ένεσης και 8 επιθέματα καθαρισμού
12 πένες (CLEARCLICK), 12 βελόνες ένεσης και 24 επιθέματα καθαρισμού
80 μικρογραμμάρια/0,5 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά την ανασύσταση, χρησιμοποιήστε το ανασυσταθέν διάλυμα αμέσως ή εντός 24 ωρών όταν φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C – 8°C).

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μετά την ένεση της δόσης, πετάξτε την πένα σε ένα κατάλληλο δοχείο.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/131/035 (1 πένα, 1 βελόνα ένεσης και 2 επιθέματα καθαρισμού)
EU/1/00/131/036 (4 πένες, 4 βελόνες ένεσης και 8 επιθέματα καθαρισμού)
EU/1/00/131/038 (12 πένες, 12 βελόνες ένεσης και 24 επιθέματα καθαρισμού)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΑΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Reslutron 80 mcg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:
NN:

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΤΟΥ ΟΠΟΙΟΥ Η ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΠΛΕΟΝ ΣΕ ΙΣΧΥ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Ετικέτα πένας - PegIntron 80 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

PegIntron 80 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο
πεγκιντερφερόνη άλφα-2b
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

80 mcg/0,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Πένα (CLEARCLICK)

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί 100 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PegIntron 100 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
πεγκιντερφερόνη άλφα-2b

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει μία επαρκή ποσότητα πεγκιντερφερόνης άλφα-2b ώστε, όταν ανασυσταθεί όπως συνιστάται να παρέχει 100 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b σε 0,5 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: άνυδρο μονόξινο φωσφορικό νάτριο, δισόξινο διυδρικό φωσφορικό νάτριο, σακχαρόζη και πολυσорβικό 80. Διαλύτης: ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
1 πένα (CLEARCLICK), 1 βελόνα ένεσης και 2 επιθέματα καθαρισμού
4 πένες (CLEARCLICK), 4 βελόνες ένεσης και 8 επιθέματα καθαρισμού
12 πένες (CLEARCLICK), 12 βελόνες ένεσης και 24 επιθέματα καθαρισμού
100 μικρογραμμάρια/0,5 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά την ανασύσταση, χρησιμοποιήστε το ανασυσταθέν διάλυμα αμέσως ή εντός 24 ωρών όταν φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C – 8°C).

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μετά την ένεση της δόσης, πετάξτε την πένα σε ένα κατάλληλο δοχείο.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/131/039 (1 πένα, 1 βελόνα ένεσης και 2 επιθέματα καθαρισμού)
EU/1/00/131/040 (4 πένες, 4 βελόνες ένεσης και 8 επιθέματα καθαρισμού)
EU/1/00/131/042 (12 πένες, 12 βελόνες ένεσης και 24 επιθέματα καθαρισμού)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΑΡΟΧΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Reslutron 100 mcg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:
NN:

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΤΟΥ ΟΠΟΙΟΥ Η ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΠΛΕΟΝ ΣΕ ΙΣΧΥ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Ετικέτα πένας - PegIntron 100 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

PegIntron 100 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο πεγκιντερφερόνη άλφα-2b SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

100 mcg/0,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Πένα (CLEARCLICK)

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί 120 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PegIntron 120 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
πεγκιντερφερόνη άλφα-2b

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει μία επαρκή ποσότητα πεγκιντερφερόνης άλφα-2b ώστε, όταν ανασυσταθεί όπως συνιστάται να παρέχει 120 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b σε 0,5 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: άνυδρο μονόξινο φωσφορικό νάτριο, δισόξινο διυδρικό φωσφορικό νάτριο, σακχαρόζη και πολυσорβικό 80. Διαλύτης: ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
1 πένα (CLEARCLICK), 1 βελόνα ένεσης και 2 επιθέματα καθαρισμού
4 πένες (CLEARCLICK), 4 βελόνες ένεσης και 8 επιθέματα καθαρισμού
12 πένες (CLEARCLICK), 12 βελόνες ένεσης και 24 επιθέματα καθαρισμού
120 μικρογραμμάρια/0,5 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΝΑΙ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Μετά την ανασύσταση, χρησιμοποιήστε το ανασυσταθέν διάλυμα αμέσως ή εντός 24 ωρών όταν φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C – 8°C).

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μετά την ένεση της δόσης, πετάξτε την πένα σε ένα κατάλληλο δοχείο.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/131/043 (1 πένα, 1 βελόνα ένεσης και 2 επιθέματα καθαρισμού)
EU/1/00/131/044 (4 πένες, 4 βελόνες ένεσης και 8 επιθέματα καθαρισμού)
EU/1/00/131/046 (12 πένες, 12 βελόνες ένεσης και 4 επιθέματα καθαρισμού)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΑΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ResLutron 120 mcg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:
NN:

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΤΟΥ ΟΠΟΙΟΥ Η ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΠΛΕΟΝ ΣΕ ΙΣΧΥ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Ετικέτα πένας - PegIntron 120 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

PegIntron 120 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο
πεγκιντερφερόνη άλφα-2b
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

120 mcg/0,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Πένα (CLEARCLICK)

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί 150 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PegIntron 150 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
πεγκιντερφερόνη άλφα-2b

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει μία επαρκή ποσότητα πεγκιντερφερόνης άλφα-2b ώστε, όταν ανασυσταθεί όπως συνιστάται να παρέχει 150 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b σε 0,5 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: άνυδρο μονόξινο φωσφορικό νάτριο, δισόξινο διυδρικό φωσφορικό νάτριο, σακχαρόζη και πολυσορβικό 80. Διαλύτης: ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
1 πένα (CLEARCLICK), 1 βελόνα ένεσης και 2 επιθέματα καθαρισμού
4 πένες (CLEARCLICK), 4 βελόνες ένεσης και 8 επιθέματα καθαρισμού
12 πένες (CLEARCLICK), 12 βελόνες ένεσης και 24 επιθέματα καθαρισμού
150 μικρογραμμάρια/0,5 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΝΑΙ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά την ανασύσταση, χρησιμοποιήστε το ανασυσταθέν διάλυμα αμέσως ή εντός 24 ωρών όταν φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C – 8°C).

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μετά την ένεση της δόσης, πετάξτε την πένα σε ένα κατάλληλο δοχείο.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/131/047 (1 πένα, 1 βελόνα ένεσης και 2 επιθέματα καθαρισμού)
EU/1/00/131/048 (4 πένες, 4 βελόνες ένεσης και 8 επιθέματα καθαρισμού)
EU/1/00/131/050 (12 πένες, 12 βελόνες ένεσης και 24 επιθέματα καθαρισμού)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Penitron 150 mcg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:
NN:

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΤΟΥ ΟΠΟΙΟΥ Η ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΠΛΕΟΝ ΣΕ ΙΣΧΥ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Ετικέτα πένας - PegIntron 150 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

PegIntron 150 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο πεγκιντερφερόνη άλφα-2b SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

150 mcg/0,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Πένα (CLEARCLICK)

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

PegIntron 50 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
PegIntron 80 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
PegIntron 100 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
PegIntron 120 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
PegIntron 150 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
πεγκιντερφερόνη άλφα-2b

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το PegIntron και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το PegIntron
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το PegIntron
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το PegIntron
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το PegIntron και ποια είναι η χρήση του

Η δραστική ουσία σε αυτό το φάρμακο είναι ένα πρωτεΐνη που ονομάζεται πεγκιντερφερόνη άλφα-2b, η οποία ανήκει στην κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται ιντερφερόνες. Οι ιντερφερόνες φτιάχνονται από το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματός σας για να βοηθήσουν την καταπολέμηση λοιμώξεων και σοβαρών ασθενειών. Αυτό το φάρμακο ενίεται στο σώμα σας για να δουλέψει μαζί με το ανοσοποιητικό σας σύστημα. Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C, μιας ιογενούς λοίμωξης του ήπατος.

Ενήλικες

Ο συνδυασμός αυτού του φαρμάκου, ριμπαβιρίνης και μοσεπρεβίρης συνιστάται για χρήση για ορισμένους τύπους λοίμωξης από τον ιό της χρόνιας ηπατίτιδας C (ονομαζόμενη επίσης λοίμωξη HCV) σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία για λοίμωξη HCV ή που έχουν χρησιμοποιήσει στο παρελθόν φάρμακα που ονομάζονται ιντερφερόνες και πεγκυλιωμένες ιντερφερόνες.

Ο συνδυασμός αυτού του φαρμάκου και ριμπαβιρίνης συνιστάται για ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αυτά τα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει επίσης ενήλικες που έχουν προσβληθεί από κλινικά σταθερό HIV (Ιός Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας). Ο συνδυασμός μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ενηλίκων που είχαν ήδη αποτυχημένη θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα ή πεγκιντερφερόνη άλφα σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ή με ιντερφερόνη άλφα μόνη της.

Εάν έχετε κάποια ιατρική κατάσταση που καθιστά τη χρήση της ριμπαβιρίνης επικίνδυνη ή εάν ήδη είχατε κάποιο πρόβλημα λαμβάνοντάς τη, ο γιατρός σας πιθανόν θα συνταγογραφήσει αυτό το φάρμακο μόνο του.

Εάν έχετε περαιτέρω απορίες σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και εφήβους που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία για χρόνια ηπατίτιδα C.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το PegIntron

Μην χρησιμοποιήσετε το PegIntron

Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας πριν την έναρξη της θεραπείας εάν εσείς ή το παιδί που φροντίζετε:

- έχετε **αλλεργία** στην πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- έχετε **αλλεργία** σε οποιαδήποτε ιντερφερόνη.
- είχατε σοβαρά **καρδιακά προβλήματα**.
- έχετε **καρδιοπάθεια** η οποία δεν είναι καλά ελεγχόμενη κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών.
- έχετε σοβαρές ιατρικές καταστάσεις που σας καθιστούν πολύ αδύναμοι.
- έχετε αυτοάνοση ηπατίτιδα ή οποιοδήποτε άλλο πρόβλημα του ανοσοποιητικού σας **συστήματος**.
- παίρνετε φάρμακο που προκαλεί καταστολή (εξασθένηση) του ανοσοποιητικού σας συστήματος.
- έχετε προχωρημένη, μη ελεγχόμενη **ηπατική νόσο** (άλλο από ηπατίτιδα C).
- έχετε **νόσο του θυρεοειδούς** η οποία δεν ρυθμίζεται ικανοποιητικά με φάρμακα.
- έχετε **επιληψία**, μια κατάσταση που προκαλεί σπασμούς (επιληπτικούς σπασμούς, ή «κρίσεις»).
- λαμβάνετε θεραπεία με **τελμπιβουδίνη** (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και PegIntron»).

Δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το PegIntron εάν κάποια από τις παραπάνω καταστάσεις ισχύει για εσάς ή για το παιδί που φροντίζετε.

Επιπλέον, τα παιδιά και οι έφηβοι **δεν πρέπει να χρησιμοποιούν** αυτό το φάρμακο εάν είχαν **σοβαρά νευρολογικά ή ψυχιατρικά προβλήματα**, όπως **σοβαρή κατάθλιψη ή σκέψεις αυτοκτονίας**.

Υπενθύμιση: Παρακαλείσθε να διαβάσετε επίσης την ενότητα «Μην πάρετε» του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για τη ριμπαβιρίνη και τη **μυοσεπρεβίρη** προτού τα χρησιμοποιήσετε σε συνδυασμό με αυτό το φάρμακο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια σε περίπτωση σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, αναπνοή με συριγμό ή κνίδωση).

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο εάν εσείς ή το παιδί που φροντίζετε:

- είχατε σοβαρή **νευρολογική ή ψυχιατρική διαταραχή** ή έχετε **ιστορικό κατάχρησης ουσιών** (π.χ. αλκοόλ ή ναρκωτικά).
Η χρήση αυτού του φαρμάκου σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων δεν επιτρέπεται (βλ. παράγραφο «Μην χρησιμοποιήσετε το PegIntron» παραπάνω).
- λαμβάνετε θεραπεία για μια **ψυχική νόσο** ή λάβατε θεραπεία στο παρελθόν για οποιαδήποτε άλλη νευρική ή ψυχική διαταραχή, συμπεριλαμβανομένης της **κατάθλιψης** (όπως αισθήματα θλίψης, κατήφειας) ή **αυτοκτονική ή ανθρωποκτονική συμπεριφορά** (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).
- είχατε ποτέ **καρδιακή προσβολή ή καρδιολογικό πρόβλημα**.
- έχετε **νόσο των νεφρών**, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια χαμηλότερη απ' τη συνηθισμένη δόση και να παρακολουθεί τακτικά τις αιματολογικές τιμές που σχετίζονται με τα νεφρά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με

ριμπαβιρίνη, ο γιατρός σας θα πρέπει να παρακολουθεί εσάς ή το παιδί που φροντίζετε πιο προσεκτικά για μείωση στον αριθμό ερυθροκυττάρων.

- έχετε **κίρρωση** ή άλλα **ηπατικά προβλήματα** (άλλα εκτός από ηπατίτιδα C).
 - εμφανίσετε συμπτώματα σχετιζόμενα με **κρυολόγημα** ή άλλη αναπνευστική λοίμωξη, όπως **πυρετό, βήχα** ή οποιαδήποτε **δυσκολία στην αναπνοή**.
 - είσαστε **διαβητικοί** ή έχετε **υψηλή αρτηριακή πίεση**, ο γιατρός μπορεί να ζητήσει σε εσάς ή στο παιδί που φροντίζετε μια οφθαλμολογική εξέταση.
 - είχατε κάποια σοβαρή **νόσο που επηρεάζει την αναπνοή** ή το **αίμα**.
 - έχετε τις δερματικές διαταραχές, **ψωρίαση** ή **σαρκοειδωση**, οι οποίες μπορεί να επιδεινωθούν όσο χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.
 - προγραμματίζετε **εγκυμοσύνη**, συζητήστε με τον γιατρό σας πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.
 - έχετε λάβει **μόσχευμα οργάνου**, είτε νεφρού είτε ήπατος, η θεραπεία με ιντερφερόνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης. Συζητήστε το σίγουρα με τον γιατρό σας.
 - Εάν εσείς, επίσης υποβάλλεστε σε θεραπεία για **HIV** (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και PegIntron»).
 - έχετε επί του παρόντος ή είχατε προηγουμένως λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας Β, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθήσει πιο στενά.
- Υπενθύμιση: Παρακαλείσθε να διαβάσετε την ενότητα «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις» του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για τη **ριμπαβιρίνη** προτού τη χρησιμοποιήσετε σε συνδυασμό με αυτό το φάρμακο.

Οδοντικά και στοματικά προβλήματα έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Μπορεί να αναπτύξετε **ασθένεια των ούλων**, που μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια δοντιών. Μπορεί να αναπτύξετε **ξηροστομία** ή **έμετο**, όπου και τα δύο μπορεί να βλάψουν τα δόντια σας. Είναι σημαντικό να βουρτσίζετε τα δόντια σας επιμελώς δύο φορές την ημέρα, να ξεπλένετε το στόμα σας εάν κάνετε έμετο και να ελέγχετε τακτικά τα δόντια σας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν **οφθαλμικά προβλήματα**, ή σε σπάνιες περιπτώσεις απώλεια της όρασης. Ο γιατρός σας θα πρέπει να πραγματοποιήσει μια οφθαλμολογική εξέταση πριν ξεκινήσει τη θεραπεία σας. Σε περίπτωση οποιονδήποτε αλλαγών στην όραση, πρέπει να το πείτε στον γιατρό σας και να κάνετε μια άμεση και πλήρη οφθαλμολογική εξέταση. Εάν έχετε κάποια ιατρική κατάσταση που μπορεί να οδηγήσει μελλοντικά σε οφθαλμικά προβλήματα (π.χ. διαβήτη ή υψηλή αρτηριακή πίεση), θα πρέπει να πραγματοποιείτε τακτικές οφθαλμικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν η οφθαλμική σας διαταραχή γίνει περισσότερο σοβαρή ή εάν αναπτύξετε νέες οφθαλμικές διαταραχές, η θεραπεία σας θα σταματήσει.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PegIntron, ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλεύσει να πίνετε περισσότερα υγρά για να βοηθήσει να προληφθεί η χαμηλή αρτηριακή πίεση.

Ο γιατρός σας θα ελέγξει το αίμα σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία και κατά τη διάρκεια της θεραπείας για να βεβαιωθεί ότι η θεραπεία που λαμβάνετε είναι ασφαλής και αποτελεσματική.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών.

Άλλα φάρμακα και PegIntron

Παρακαλείσθε να ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν εσείς ή το παιδί που φροντίζετε:

- παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα ή βιταμίνες/συμπληρώματα διατροφής, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με ιατρική συνταγή.
- έχετε προσβληθεί και από τον **Ιό Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV-θετικό)** και από τον **Ιό Ηπατίτιδας C (HCV)** και λαμβάνετε θεραπεία με αντι-HIV φάρμακο(α) – [νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI), και/ή αντι-ρετροϊκή θεραπεία υψηλής δραστηριότητας (HAART)]. Ο γιατρός σας θα σας ελέγξει για σημεία και συμπτώματα αυτών των καταστάσεων.

- Η λήψη αυτού του φαρμάκου σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και αντι-HIV φάρμακο(α) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, ηπατικής ανεπάρκειας και ανωμαλιών του αίματος: μείωση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων, των λευκοκυττάρων και των κυττάρων πήξης του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια. Οι ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο που λαμβάνουν HAART μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας, συνεπώς η προσθήκη θεραπείας με αυτό το φάρμακο μόνο του ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνό τους.
- Με **ζιδοβουδίνη** ή **σταβουδίνη**, δεν είναι σίγουρο εάν η ριμπαβιρίνη θα αλλάξει τον τρόπο που δρουν αυτά τα φάρμακα. Γι' αυτό, το αίμα σας θα ελέγχεται τακτικά ώστε να είστε σίγουροι ότι η λοίμωξη HIV δεν επιδεινώνεται. Εάν επιδεινωθεί, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν η θεραπεία σας με ριμπαβιρίνη πρέπει να αλλάξει ή όχι. Επιπροσθέτως, ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία συνδυασμού με αυτό το φάρμακο και ριμπαβιρίνη και **ζιδοβουδίνη** μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας (χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων). Συνεπώς η χρήση της ζιδοβουδίνης με θεραπεία συνδυασμού αυτού του φαρμάκου και ριμπαβιρίνης δεν συνιστάται.

Υπενθύμιση: Παρακαλείσθε να διαβάσετε την ενότητα «Άλλα φάρμακα» του παρόντος Οδηγίου Χρήσης για τη **ριμπαβιρίνη** προτού τη χρησιμοποιήσετε σε συνδυασμό με αυτό το φάρμακο.

- παίρνετε **τελμιπιβουδίνη**. Εάν παίρνετε **τελμιπιβουδίνη** μαζί με αυτό το φάρμακο ή οποιοδήποτε τύπο ενέσιμου προϊόντος ιντερφερόνης, ο κίνδυνος να αναπτύξετε περιφερική νευροπάθεια (μούδιασμα, αισθήματα μυρμηγκιάσματος και/ή καύσου στα χέρια και/ή στα πόδια) είναι υψηλότερος. Αυτά τα φαινόμενα μπορεί επίσης να είναι πιο σοβαρά. Συνεπώς, δεν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο ταυτόχρονα με τελμιπιβουδίνη.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Σε μελέτες σε κυοφορούντα ζώα, οι ιντερφερόνες έχουν μερικές φορές προκαλέσει αποβολή. Η δράση αυτού του φαρμάκου στην εγκυμοσύνη στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Κορίτσια ή γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο.

Η ριμπαβιρίνη μπορεί να βλάψει πολύ ένα αγέννητο παιδί. Συνεπώς, εσείς και ο σύντροφός σας πρέπει να παίρνετε **ειδικές προφυλάξεις** στην ερωτική δραστηριότητα εάν υπάρχει πιθανότητα να λάβει χώρα εγκυμοσύνη:

- εάν εσείς είστε **κορίτσι** ή **γυναίκα** σε αναπαραγωγική ηλικία που παίρνει ριμπαβιρίνη: πρέπει να έχετε μια εφημερίκη δοκιμασία εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό θα πρέπει να συζητηθεί με τον γιατρό σας.

- εάν εσείς είστε **άνδρας** που παίρνει ριμπαβιρίνη: μην έχετε ερωτική επαφή με μια έγκυο γυναίκα εκτός και εάν **χρησιμοποιείτε προφυλακτικό**. Εάν η σύντροφός σας δεν είναι έγκυος αλλά είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να ελέγχεται για εγκυμοσύνη κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Εσείς ή η σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό θα πρέπει να συζητηθεί με τον γιατρό σας.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο παρουσιάζεται στο ανθρώπινο γάλα. Επομένως, δεν θα πρέπει να **θηλάζετε** ένα νεογνό εάν λαμβάνετε αυτό το φάρμακο. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας.

Υπενθύμιση: Παρακαλείσθε να διαβάσετε την ενότητα «Κύηση και θηλασμός» του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για τη ριμπαβιρίνη προτού τη χρησιμοποιήσετε σε συνδυασμό με αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα εάν αισθάνεστε κουρασμένοι, νυσταγμένοι ή σε σύγχυση όσο λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.

Το PegIntron περιέχει σακχαρόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει σακχαρόζη. Εάν έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 0,7 ml, δηλαδή είναι ουσιαστικά «χωρίς νάτριο».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το PegIntron

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Γενικές πληροφορίες σχετικά με τη λήψη αυτού του φαρμάκου

Ο γιατρός σας έχει ορίσει την σωστή δόση αυτού του φαρμάκου βασισμένος στο πόσο ζυγίζετε εσείς ή το παιδί το οποίο φροντίζετε. Εάν χρειαστεί, η δόση μπορεί να τροποποιηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Αυτό το φάρμακο προορίζεται για υποδόρια χρήση. Αυτό σημαίνει ότι ενίεται μέσω μιας κοντής βελόνας για ενέσεις στο λιπώδη ιστό ακριβώς κάτω από το δέρμα. Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση με αυτό το φάρμακο, θα σας δοθούν οδηγίες για το πώς να προετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση.

Λεπτομερείς πληροφορίες για υποδόρια χορήγηση παρέχονται στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών (βλ. ενότητα «Πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση του PegIntron;»).

Το ύδωρ για ενέσιμα και η κόνις PegIntron παρέχονται σε ξεχωριστές φύσιγγες. Προετοιμάστε τη δόση προσθέτοντας το ύδωρ για ενέσιμα στη σκόνη PegIntron αμέσως πριν να πρόκειται να κάνετε την ένεση και χρησιμοποιήστε τη αμέσως. Κοιτάξτε προσεκτικά το διάλυμα που παρασκευάσατε πριν το χρησιμοποιήσετε. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν είναι αποχρωματισμένο (αλλαγή του χρώματός του από το αρχικό) ή εάν υπάρχουν μικρά σωματίδια στο διάλυμα. Απορρίψτε οποιοδήποτε εναπομείναν διάλυμα στο φιαλίδιο αφού κάνετε μόνοι σας την ένεση. Για οδηγίες απόρριψης, βλ. παράγραφο 5 «Πώς να φυλάσσετε το PegIntron».

Κάντε την ένεση με αυτό το φάρμακο μία φορά κάθε εβδομάδα την ίδια ημέρα. Κάνοντας την ένεση την ίδια ώρα της ημέρας κάθε εβδομάδα θα σας βοηθήσει να μην ξεχνάτε να την κάνετε.

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Μην ξεπερνάτε τη συνιστώμενη δόση και πάρτε τη για όσο καιρό σας έχει συνταγογραφηθεί.

Εάν ο γιατρός σας συνταγογραφήσει αυτό το φάρμακο μαζί με ριμπαβιρίνη ή με ριμπαβιρίνη και μπόσεπρεβίρη, παρακαλείσθε να διαβάσετε τα Φύλλα Οδηγιών Χρήσης για τη ριμπαβιρίνη και τη μπόσεπρεβίρη πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία συνδυασμού.

Χρήση σε ενήλικες - το PegIntron σε θεραπεία συνδυασμού

Αυτό το φάρμακο, όταν χορηγείται με καψάκια ριμπαβιρίνης, συνήθως δίνεται σε μία δόση του 1,5 μικρογραμμαρίου ανά κιλό σωματικό βάρος μία φορά την εβδομάδα. Εάν έχετε νεφρική νόσο, η δόση σας μπορεί να είναι χαμηλότερη, σε εξάρτηση με τη νεφρική σας λειτουργία.

Χρήση σε ενήλικες - μόνο PegIntron

Αυτό το φάρμακο, όταν χορηγείται μόνο του, συνήθως δίνεται σε δόση 0,5 ή 1,0 μικρογραμμάρια ανά κιλό σωματικού βάρους μία φορά την εβδομάδα, για 6 μήνες έως 1 χρόνο. Εάν εσείς έχετε νόσο των νεφρών, η δόση σας μπορεί να είναι χαμηλότερη, εξαρτώμενη από τη νεφρική σας λειτουργία. Ο γιατρός σας θα καθορίσει τη σωστή δόση για εσάς.

Χρήση σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και σε εφήβους

Το PegIntron θα δοθεί σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Η δόση του PegIntron καθορίζεται από έναν υπολογισμό λαμβάνοντας υπόψη το ύψος και το βάρος. Ο γιατρός σας θα καθορίσει τη σωστή δόση για εσάς ή για το παιδί που φροντίζετε. Η διάρκεια της θεραπείας είναι μέχρι 1 έτος βάσει της κρίσης του γιατρού για εσάς ή για το παιδί που φροντίζετε.

Για όλους τους ασθενείς

Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση αυτού του φαρμάκου, βεβαιωθείτε ότι η δόση που έχει συνταγογραφηθεί περιέχεται επακριβώς στη συσκευασία του φαρμάκου που λαμβάνετε.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση PegIntron από την κανονική

Ενημερώστε τον γιατρό σας ή τον επαγγελματία υγείας ή τον γιατρό ή τον επαγγελματία υγείας του παιδιού το οποίο φροντίζετε το συντομότερο δυνατόν.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το PegIntron

Λάβετε/χορηγήστε τη δόση αυτού του φαρμάκου αμέσως μόλις το θυμηθείτε, αλλά μόνο εάν το θυμηθείτε εντός 1-2 ημερών μετά την παραλειπόμενη δόση. Εάν είναι πολύ κοντά στην επόμενη ένεσή σας, μη διπλασιάσετε τη δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε, αλλά συνεχίστε τη θεραπεία σας ως συνήθως.

Εάν έχετε αμφιβολίες, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό ή τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού που φροντίζετε.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αν και μπορεί να μην εμφανισθούν όλες οι παρενέργειες, εάν εμφανισθούν μπορεί να χρειασθούν ιατρική φροντίδα. Όταν αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται μόνο του, κάποιες από αυτές τις ενέργειες είναι λιγότερο πιθανό να εμφανισθούν και κάποιες δεν έχουν εμφανισθεί καθόλου.

Ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος:

Ορισμένοι άνθρωποι παρουσιάζουν κατάθλιψη όταν λαμβάνουν αυτό το φάρμακο μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, και σε μερικές περιπτώσεις άτομα είχαν σκέψεις απειλητικές για τη ζωή άλλων, τάσεις αυτοκτονίας ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων). Ορισμένοι ασθενείς έχουν αυτοκτονήσει. Ζητήστε επείγουσα φροντίδα εάν παρατηρήσετε ότι γίνεστε καταθλιπτικοί ή έχετε τάσεις αυτοκτονίας ή αλλαγή στη συμπεριφορά σας. Ζητήστε από ένα μέλος της οικογένειάς σας ή από κοντινό φίλο να σας βοηθήσει να είσατε σε εγρήγορση για συμπτώματα κατάθλιψης ή αλλαγές στη συμπεριφορά σας.

Τα παιδιά και οι έφηβοι είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στο να αναπτύξουν κατάθλιψη κατά τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο και ριμπαβιρίνη. Αμέσως ελάτε σε επαφή με τον γιατρό ή αναζητήστε επείγουσα θεραπεία εάν επιδεικνύουν οποιαδήποτε ασυνήθιστα συμπτώματα συμπεριφοράς, αίσθημα κατάθλιψης ή αίσθημα ότι θέλουν να βλάψουν τον εαυτό τους ή τους άλλους.

Ανάπτυξη και εξέλιξη (παιδιά και έφηβοι):

Κατά τη διάρκεια του ενός έτους θεραπείας με αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ορισμένα παιδιά και έφηβοι δεν αναπτύχθηκαν ή δεν κέρδισαν βάρος τόσο όσο αναμενόταν. Ορισμένα παιδιά δεν έφτασαν στο αναμενόμενο ύψος τους εντός 1-5,5 ετών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν προσέξετε να εμφανίζεται οποιαδήποτε από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- αναπνευστικά προβλήματα (συμπεριλαμβανόμενης της δύσπνοιας),
- αίσθημα κατάθλιψης,
- δυσκολία στον ύπνο, τη σκέψη ή τη συγκέντρωση, ζάλη,
- σοβαρός στομαχικός πόνος ή κράμπες,
- πυρετός ή ρίγη που αρχίζουν μετά από λίγες εβδομάδες θεραπείας,
- πόνος ή φλεγμονή μυών (μερικές φορές σοβαρά).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- θωρακικός πόνος, αλλαγές στον τρόπο που χτυπά η καρδιά σας,
- σύγχυση,
- δυσκολία να παραμείνετε σε εγρήγορση, αίσθημα μουδιάσματος ή μυρμηγκιάσης,
- πόνος χαμηλά στην πλάτη σας ή στα πλευρά, δυσκολία ή ανικανότητα ούρησης,
- προβλήματα με τα μάτια σας ή με την όρασή σας ή με την ακοή σας,
- σοβαρό ή επώδυνο κοκκίνισμα του δέρματός σας ή του βλεννογόνου υμένας,
- σοβαρή αιμορραγία από τη μύτη σας, τα ούλα σας ή οποιοδήποτε άλλο μέρος του σώματός σας.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- επιθυμία να βλάψετε τον εαυτό σας,
- ψευδαισθήσεις.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- επιληπτική κρίση («σπασμός»),
- αίμα ή θρόμβοι στα κόπρανα (ή μαύρα, σαν πίσσα κόπρανα).

Άγνωστης συχνότητας ανεπιθύμητες ενέργειες (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- επιθυμία να βλάψετε άλλους.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε ενήλικες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- αίσθημα κατάθλιψης, ευερεθιστότητα, δυσκολία στην έλευση του ύπνου ή στη διατήρηση του ύπνου, αίσθημα πόνου ή νευρικότητας, δυσκολία στη συγκέντρωση, μεταβολές στη διάθεση,
- πονοκέφαλος, ζάλη, αίσθημα κόπωσης, ρίγη με τρόμο, πυρετός, συμπτώματα παρόμοια με γρίπη, ιογενής λοίμωξη, αδυναμία,
- δυσκολία στην αναπνοή, φαρυγγίτιδα (πονόλαιμος), βήχας,
- στομαχικός πόνος, έμετος, ναυτία, διάρροια, απώλεια όρεξης, απώλεια βάρους, ξηροστομία,
- τρεμύδαση, κνησμός, ξηροδερμία, εξάνθημα, ερεθισμός ή ερυθρότητα (και σπάνια, δερματική αλάβη) στο σημείο της ένεσης,
- μειώσεις στον αριθμό των ερυθροκυττάρων (που μπορεί να προκαλέσουν κόπωση, δύσπνοια, ζάλη), μείωση σε ορισμένα λευκοκύτταρα (που σας κάνουν πιο επιρρεπείς σε διάφορες λοιμώξεις),
- πόνος στις αρθρώσεις και στους μύες, πόνος στους μύες και στα οστά.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- μείωση στα κύτταρα πήξης του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια, που μπορεί να οδηγήσει σε εύκολους μώλωπες και αυθόρμητη αιμορραγία, περίσσεια ουρικού οξέος (όπως στην ουρική αρθρίτιδα) στο αίμα, χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα,
- μείωση στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος (που μπορεί να σας κάνει να αισθάνεστε κουρασμένοι, καταθλιπτικοί, να αυξήσει την ευαισθησία σας στο κρύο και άλλα συμπτώματα), αύξηση στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος (που μπορεί να προκαλέσει νευρικότητα,

- δυσανεξία στη ζέστη και αυξημένη εφίδρωση, απώλεια βάρους, αίσθημα παλμών, τρόμος), πρησμένοι αδένες (πρησμένοι λεμφαδένες), δίψα,
- μεταβλητή συμπεριφορά ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), διέγερση, νευρικότητα, αίσθημα υπνηλίας, δυσκολία στον ύπνο, μη φυσιολογικά όνειρα, έλλειψη ενδιαφέροντος για δραστηριότητες, έλλειψη ενδιαφέροντος για γενετήσια επαφή, πρόβλημα στύσης, αυξημένη όρεξη, σύγχυση, τρόμος στα χέρια, κακός συντονισμός, ίλιγγος (αίσθημα περιστροφής), μούδιασμα, πόνος ή αίσθημα μυρμηκιάσεων, αυξημένη ή μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, τετωμένοι μύες, άλγος μέλους, αρθρίτιδα, ημικρανία, αυξημένη εφίδρωση,
- πόνος του οφθαλμού ή λοίμωξη, θαμπή όραση, ξηρά ή δακρυσμένα μάτια, αλλαγές στην ακοή/απώλεια ακοής, κουδούνισμα στα αυτιά,
- παραρρινοκολπίτιδα, λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, ρινική συμφόρηση ή καταρροή, δυσκολία στην ομιλία, ρινορραγία, επιχειλίου έρπης (έρπης απλός), μυκητιασικές ή βακτηριακές λοιμώξεις, λοίμωξη του ωτός/πόνος στα ώτα,
- δυσπεψία (στομαχική διαταραχή), καούρα στο στομάχι, ερυθρότητα στο στόμα ή στο λαιμό, πηλιδόπληγες, αίσθημα καύσου στη γλώσσα, ερυθρά ούλα ή ούλα που αιμορραγούν, δυσκολιότητα, εντερικά αέρια (φούσκωμα), τυμπανισμός, αιμορροΐδες, πηλιδόπληγες στη γλώσσα, ούλα ή αλγία στη γεύση, οδοντικό πρόβλημα, υπερβολική απώλεια σωματικών υγρών, διογκωμένο συκώτι,
- ψωρίαση, ευαισθησία στο φως του ήλιου, εξάνθημα με ανυψωμένες κηλιδώδεις αλλοιώσεις, ερυθρότητα του δέρματος ή δερματικές διαταραχές, πρησμένο πρόσωπο, πρησμένα χέρια ή πόδια, έκζεμα (φλεγμονώδες, κόκκινο, κνησμώδες και ξηρότητα του δέρματος με πιθανές διαρρέουσες αλλοιώσεις), ακμή, εξανθήματα, μη φυσιολογική υφή των τριχών, διαταραχή των νυχιών, πόνος στη θέση της ένεσης,
- δύσκολη, ακανόνιστη ή απουσία εμμηνορυσιακής περιόδου, μη φυσιολογικά έντονες και παρατεταμένες εμμηνορυσιακές περιόδους, πρόβλημα που επηρεάζει τις ωοθήκες ή τον κόλπο, πόνος στο στήθος, σεξουαλικό πρόβλημα, ερεθισμός του προστατικού αδένος, αυξημένη ανάγκη ούρησης,
- πόνος στο στήθος, πόνος στη δεξιά πλευρά γύρω από τα πλευρά σας, αίσθημα αδιαθεσίας, χαμηλή ή υψηλή αρτηριακή πίεση, αίσθημα λιποθυμίας, έξαψη, αίσθημα παλμών (έντονος καρδιακός χτύπος), γρήγορος καρδιακός ρυθμός.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- αυτοκτονία, απόπειρα αυτοκτονίας, σκέψεις απειλητικές για τη ζωή σας, προσβολή πανικού, παραισθήσεις, ψευδαίσθηση,
- αντίδραση υπερευαισθησίας στο φάρμακο, καρδιακή προσβολή, φλεγμονή του παγκρέατος, πόνος στα οστά και σακχαρώδης διαβήτης,
- βαμβακοειδείς κηλίδες, λευκές εναποθέσεις στον αμφιβληστροειδή).

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- διαβητική κετοξέωση (επείγον ιατρικό περιστατικό λόγω του σχηματισμού κετονοσωμάτων στο αίμα ως αποτέλεσμα μη ελεγχόμενου διαβήτη),
- επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί) και διπολικές διαταραχές (διαταραχές της διάθεσης που χαρακτηρίζονται από εναλλασσόμενα επεισόδια λύπης και ενθουσιασμού),
- προβλήματα στα μάτια που περιλαμβάνουν αλλαγές στην όραση, βλάβη στον αμφιβληστροειδή, απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας, φλεγμονή του οπτικού νεύρου, πρήξιμο στα μάτια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός, περικαρδίτιδα (φλεγμονή του εσωτερικού τοιχώματος της καρδιάς), φλεγμονή και εκφύλιση του μυϊκού ιστού και των περιφερικών νεύρων, νεφρικά προβλήματα,
- σαρκοειδωση (μια νόσος που χαρακτηρίζεται από επίμονο πυρετό, απώλεια βάρους, πόνο και διόγκωση στις αρθρώσεις, δερματικές αλλοιώσεις και διόγκωση αδένων).

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους):

- απλαστική αναιμία, εγκεφαλικό (αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια), τοξική επιδερμική νεκρόλυση/Σύνδρομο Stevens Johnson/πολύμορφο ερύθημα (ένα φάσμα εξανθημάτων με ποικίλους βαθμούς σοβαρότητας συμπεριλαμβανομένου του θανάτου που μπορεί να σχετίζεται

με φλύκταινες στο στόμα, τη μύτη, τα μάτια και άλλους βλεννογόνιους υμένες και εσχαροποίηση της προσβεβλημένης περιοχής του δέρματος).

- έχει εμφανισθεί πολύ σπάνια απώλεια συνείδησης με τις άλφα ιντερφερόνες, κυρίως στους ηλικιωμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υψηλές δόσεις.

Ανεπιθύμητες ενέργειες άγνωστης συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς (μια κατάσταση όπου το σώμα σταμάτησε ή μείωσε την παραγωγή των ερυθροκυττάρων). Αυτό προκαλεί σοβαρή αναιμία, συμπτώματα της οποίας θα περιελάμβαναν ασυνήθη κούραση και έλλειψη ενέργειας.
- παράλυση προσωπικού νεύρου (αδυναμία και πτώση στη μία πλευρά του προσώπου), σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις όπως αγγειοοίδημα (μια αλλεργική πάθηση του δέρματος που χαρακτηρίζεται από κηλίδες περιγεγραμμένης διόγκωσης που αφορούν το δέρμα και τις υποδόριες στοιβάδες του, τους βλεννογόνιους υμένες και μερικές φορές τα εσωτερικά όργανα), μανία (υπερβολικός ή παράλογος ενθουσιασμός), περικαρδιακή συλλογή (μια συλλογή υγρών που αναπτύσσεται μεταξύ του περικαρδίου (το περίβλημα της καρδιάς) και της ίδιας της καρδιάς), σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (μια αυτοάνοση φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει τα μάτια, το δέρμα και τις μεμβράνες των αυτιών, του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού), αλλαγή στο χρώμα της γλώσσας.
- σκέψεις απειλητικές για τη ζωή άλλων.
- πνευμονική ίνωση (ουλές των πνευμόνων).
- πνευμονική αρτηριακή υπέρταση – νόσος που χαρακτηρίζεται από σοβαρή στένωση των αιμοφόρων αγγείων των πνευμόνων με αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης των αιμοφόρων αγγείων που μεταφέρουν το αίμα από την καρδιά στους πνευμόνες. Η νόσος αυτή ενδέχεται να εμφανιστεί ιδίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως λοίμωξη HIV ή σοβαρά ηπατικά προβλήματα (κίρρωση). Η ανεπιθύμητη ενέργεια ενδέχεται να εμφανιστεί σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνήθως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με PegIntron.
- επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας B σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HBV (υποτροπή της νόσου της ηπατίτιδας B).

Εάν είστε **ενήλικας ασθενής με συν-λοίμωξη HCV/HIV που λαμβάνει HAART**, η προσθήκη αυτού του φαρμάκου και ριμπαβιρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για γαλακτική οξέωση, ηπατική ανεπάρκεια και ανάπτυξη αιματολογικών ανωμαλιών (μείωση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων τα οποία μεταφέρουν οξυγόνο, ορισμένων λευκοκυττάρων που καταπολεμούν τη λοίμωξη και των κυττάρων πήξης του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια).

Οι παρακάτω επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες (που δεν αναφέρονται παραπάνω) έχουν εμφανισθεί με το συνδυασμό αυτού του φαρμάκου και καψακίων ριμπαβιρίνης (ενήλικες) σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV που λαμβάνουν HAART:

- καντιντίαση του στόματος (μυκητώδης στοματίτιδα),
- ελλιπής μεταβολισμός του λίπους,
- CD4 λευκοκύτταρα μειωμένα,
- όρεξη μειωμένη,
- πονοφαλαγία,
- ηπατίτιδα,
- άλγος μέλους,
- και ποικίλες ανωμαλίες στις εργαστηριακές τιμές του αίματος.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Οι παρακάτω ενέργειες έχουν εμφανισθεί **σε παιδιά και εφήβους:**

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- απώλεια όρεξης, ζάλη, πονοκέφαλος, έμετος, ναυτία, στομαχικός πόνος,
- τριχόπτωση, ξηροδερμία, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύες, ερυθρότητα στη θέση της ένεσης,

- αίσθημα ευερεθιστότητας, αίσθημα κόουρασης, αίσθημα αδιαθεσίας, πόνος, κρυάδες, πυρετός, γριπώδη συμπτώματα, αδυναμία, μείωση στο ρυθμό ανάπτυξης (ύψος και βάρος για την ηλικία),
- μειώσεις στα ερυθροκύτταρα που μπορεί να προκαλέσουν κόπωση, δύσπνοια, ζάλη.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- μυκητίαση, κοινό κρυολόγημα, επιχείλιος έρπης, φαρυγγίτιδα (πονόλαιμος), παραρρινοκολπίτιδα, λοίμωξη του ωτός, βήχας, πόνος στο λαιμό, αίσθηση ψυχρού, πόνος του οφθαλμού,
- μείωση στα κύτταρα πήξης του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια, που μπορεί να οδηγήσουν σε εύκολους μώλωπες και αυθόρμητη αιμορραγία, διογκωμένοι αδένες (διογκωμένοι λεμφαδένες), μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος του θυρεοειδούς, μείωση στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος, η οποία μπορεί να σας κάνει να αισθάνεστε κουρασμένοι, καταθλιπτικοί, να αυξήσει την ευαισθησία σας στο κρύο και άλλα συμπτώματα,
- θέληση ή απόπειρα να βλάψετε τον εαυτό σας, επιθετική συμπεριφορά, διέγερση, οργή, αλλαγές στη διάθεση, νευρικότητα ή ανησυχία, κατάθλιψη, αίσθημα άγχους, δυσκολία στην επέλευση ή τη διατήρηση του ύπνου, συναισθηματική αστάθεια, φτωχή ποιότητα ύπνου, αίσθημα υπνηλίας, διαταραχή στην προσοχή
- μεταβολές στη γεύση, διάρροια, στομαχική διαταραχή, πόνος του στόματος,
- λιποθυμία, αίσθημα παλμών (έντονος καρδιακός ρυθμός), γρήγορος καρδιακός ρυθμός, έξαψη, ρινορραγία,
- έλκη στο στόμα, σκασμένα χείλη και σχισμές στις άκρες του στόματος, εξάνθημα, ερυθρότητα του δέρματος, κνησμός, έκζεμα (φλεγμονώδες, κόκκινο, κνησιμόδες και ξηρό δέρμα με πιθανές διαρρέουσες αλλοιώσεις), ακμή,
- οσφυαλγία, πόνος στους μύες και τα κόκαλα, πόνος στα πόδια, ξηρότητα, πόνος, εξάνθημα, ερεθισμός ή κνησμός στη θέση της ένεσης.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- επώδυνη ή δυσχερής ούρηση, συχνοουρία, παρουσία περίσσειας πρωτεΐνης στα ούρα, επώδυνη έμμηνος ρύση,
- κνησιώδης πρωκτική περιοχή (οξυουρίαση ή ασκαριδίαση), φλεγμονή της μεμβράνης του στομάχου και του εντέρου, φλεγμονώδη ύλα, διογκωμένο συκώτι,
- μη φυσιολογική συμπεριφορά, συναισθηματική διαταραχή, φόβος, εφιάλτης, τρέμουλο, μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηκίασης, πόνος εκτεινόμενος ακτινοειδώς κατά μήκος ενός ή περισσότερων νεύρων, υπνηλία,
- αιμορραγία του βλεννογόνου υμένα που συστοιχίζει την εσωτερική επιφάνεια των βλεφάρων, κνησιώδεις οφθαλμοί, πόνος του οφθαλμού, θαμπή όραση, δυσανεξία στο φως,
- χαμηλή αρτηριακή πίεση, ωχρότητα, ρινική δυσφορία, μύτη που τρέχει, συριγμός, δύσπνοια, θωρακικός πόνος ή δυσφορία,
- ερυθρότητα, κνησμός, πόνος στο δέρμα, έρπης, δερματική ευαισθησία στο ηλιακό φως, εξάνθημα, εξανυψωμένες κηλιδωτές αλλοιώσεις, δυσχρωματισμός δέρματος, αποφλοίωση του δέρματος, μείωση του μυϊκού ιστού, μυϊκές δεσμιδώσεις, πόνος προσώπου, μώλωπας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

Υπενθύμιση προς τους ενήλικες ασθενείς στους οποίους έχει συνταγογραφηθεί θεραπεία συνδυασμού αυτού του φαρμάκου, μπόσεπρεβίρης και ριμπαβιρίνης: Παρακαλείσθε να διαβάσετε την παράγραφο «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» αυτών των Φύλλων Οδηγιών Χρήσης.

5. Πώς να φυλάσσετε το PegIntron

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, μετά τη ΛΗΞΗ.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Χρησιμοποιήστε το ανασυσταθέν διάλυμα (το διάλυμα που προετοιμάσατε προσθέτοντας ύδωρ για ενέσιμα στη σκόνη PegIntron) αμέσως ή εντός 24 ωρών όταν φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε αποχρωματισμό της σκόνης, η οποία θα πρέπει να είναι λευκή προς υπόλευκη.

Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Να μην χρησιμοποιηθεί εάν αποχρωματισθεί ή εάν υπάρχουν μικρά σωματίδια. Τα φιαλίδια PegIntron είναι για εφ' άπαξ χρήση. Απορρίψτε οποιοδήποτε μη χρησιμοποιηθέν υλικό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το PegIntron

- Η δραστική ουσία είναι η πεγκιντερφερόνη άλφα-2b.

PegIntron 50 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όπως μετριέται με βάση την πρωτεΐνη.

Κάθε φιαλίδιο παρέχει 50 μικρογραμμάρια/0,5 ml διαλύματος όταν ανασυστάται σύμφωνα με τις οδηγίες.

PegIntron 80 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 80 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όπως μετριέται με βάση την πρωτεΐνη.

Κάθε φιαλίδιο παρέχει 80 μικρογραμμάρια/0,5 ml διαλύματος όταν ανασυστάται σύμφωνα με τις οδηγίες.

PegIntron 100 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όπως μετριέται με βάση την πρωτεΐνη.

Κάθε φιαλίδιο παρέχει 100 μικρογραμμάρια/0,5 ml διαλύματος όταν ανασυστάται σύμφωνα με τις οδηγίες.

PegIntron 120 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 120 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όπως μετριέται με βάση την πρωτεΐνη.

Κάθε φιαλίδιο παρέχει 120 μικρογραμμάρια/0,5 ml διαλύματος όταν ανασυστάται σύμφωνα με τις οδηγίες.

PegIntron 150 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 150 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όπως μετρείται με βάση την πρωτεΐνη.

Κάθε φιαλίδιο παρέχει 150 μικρογραμμάρια/0,5 ml διαλύματος όταν ανασυστάται σύμφωνα με τις οδηγίες.

- Τα άλλα συστατικά είναι:

Κόνις: άνυδρο μονόξινο φωσφορικό νάτριο, δισόξινο διυδρικό φωσφορικό νάτριο, σακχαρόζη και πολυσορβικό 80.

Διαλύτης: ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του PegIntron και περιεχόμενα της συσκευασίας

Αυτό το φάρμακο είναι μια κόνις και διαλύτης (υγρό) για ενέσιμο διάλυμα.

Η λευκή κόνις περιέχεται σε ένα γυάλινο φιαλίδιο των 2 ml και ο διαλυτής και άχρωμος διαλύτης προσφέρεται σε μια γυάλινη φύσιγγα των 2 ml.

Το PegIntron είναι διαθέσιμο σε διαφορετικές συσκευασίες:

- 1 φιαλίδιο κόνεως για ενέσιμο διάλυμα και 1 φύσιγγα διαλύτη για ενέσιμο,
- 1 φιαλίδιο κόνεως για ενέσιμο διάλυμα, 1 φύσιγγα διαλύτη για ενέσιμο, 1 σύριγγα ένεσης, 2 βελόνες σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού,
- 4 φιαλίδια κόνεως για ενέσιμο διάλυμα και 4 φύσιγγες διαλύτη για ενέσιμο,
- 4 φιαλίδια κόνεως για ενέσιμο διάλυμα, 4 φύσιγγες διαλύτη για ενέσιμο, 4 σύριγγες ένεσης, 8 βελόνες σύριγγας και 4 επιθέματα καθαρισμού,
- 6 φιαλίδια κόνεως για ενέσιμο διάλυμα και 6 φύσιγγες διαλύτη για ενέσιμο,
- 12 φιαλίδια κόνεως για ενέσιμο διάλυμα, 12 φύσιγγες διαλύτη για ενέσιμο, 12 σύριγγες ένεσης, 24 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Ολλανδία

Παρασκευαστής

SP Labo N.V.

Industriepark, 30

B-2220 Heist-op-den-Berg

Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)

d poc_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

d poc_belux@merck.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

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
medicine_ireland@merck.com

Island

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26044
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

Slovenská 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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων:
<http://www.ema.europa.eu>.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΤΟΥ ΟΠΟΙΟΥ Η ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΠΛΕΟΝ ΣΕ ΙΣΧΥ

Πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση του PegIntron;

Ο επαγγελματίας υγείας σας θα σας δώσει οδηγίες για το πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση αυτού του φαρμάκου. Μην δοκιμάσετε να κάνετε μόνοι σας την ένεση παρά μόνο εάν είστε σίγουροι ότι καταλαβαίνετε τη διαδικασία και τις απαιτήσεις της αυτο-χορήγησης. Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση αυτού του φαρμάκου. Παρακαλείσθε να διαβάσετε προσεκτικά τις οδηγίες και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα.

Προετοιμασία

Συγκεντρώστε τα απαραίτητα αντικείμενα πριν ξεκινήσετε:

- ένα φιαλίδιο κόνεως για ενέσιμο διάλυμα PegIntron,
- μία φύσιγγα διαλύτη ύδατος για ενέσιμα για την προετοιμασία της ένεσης PegIntron,
- μία σύριγγα του 1 ml,
- μία μακριά βελόνα (για παράδειγμα 0,8 x 40 mm [21 gauge 1,5 inch]) να χρησιμοποιηθεί για να προσθέσετε ενέσιμο ύδωρ στο φιαλίδιο της κόνεως του PegIntron,
- μία κοντή βελόνα (για παράδειγμα 0,3 x 13 mm [30 gauge 0,5 inch]) για υποδόρια ένεση,
- ένα επίθεμα καθαρισμού.

Πλύνετε προσεκτικά τα χέρια σας.

Ανασύσταση της κόνεως για ένεση PegIntron

Πριν από την ανασύσταση, αυτό το φάρμακο μπορεί να παρουσιάζεται είτε ως λευκό προς υπόλευκο σε σχήμα ταμπλέτας σώμα συμπαγές ή σε κομμάτια, είτε ως λευκή προς υπόλευκη κόνις.

Όταν η συνολική ποσότητα του διαλύτη συνδυάζεται με όλη την ποσότητα της κόνεως PegIntron, το διάλυμα θα είναι στη σωστή συγκέντρωση για να μετρησετε τη δόση σας (δηλ. η αναγραφόμενη ποσότητα περιέχεται σε 0,5 ml).

Μια μικρή ποσότητα χάνεται κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας αυτού του φαρμάκου για ένεση και κατά τη μέτρηση και την ένεση της δόσης. Ως εκ τούτου, κάθε φιαλίδιο περιέχει περίσσεια διαλύτη και κόνεως PegIntron ώστε να εξασφαλίσει την χορήγηση της αναγραφόμενης δόσης των 0,5 ml του PegIntron, ενέσιμο διάλυμα.

- Αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα από το φιαλίδιο του PegIntron.
- Καθαρίστε το ελαστικό κάλυμμα του φιαλιδίου με ένα επίθεμα καθαρισμού. Μπορείτε να φυλάξετε το επίθεμα για να καθαρίσετε την περιοχή του δέρματος που θα ενέσετε τη δόση.
- Βγάλτε τη σύριγγα από το περιτύλιγμα και **μην αγγίζετε την άκρη της σύριγγας**.
- Πάρτε τη μακριά βελόνα και τοποθετήστε την σταθερά στην άκρη της σύριγγας.
- Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας χωρίς να αγγίξετε τη βελόνα και κρατήστε τη σύριγγα με τη βελόνα στο χέρι σας.
- Χτυπήστε ελαφρά το επάνω μέρος της φύσιγγας του διαλύτη και σιγουρευτείτε ότι όλο το υγρό είναι στον πάτο της φύσιγγας.
- Σπάστε το πάνω μέρος της φύσιγγας του διαλύτη.
- Εισάγετε τη βελόνα μέσα στη φύσιγγα του διαλύτη και αναρροφήστε όλη την ποσότητα του διαλύτη.
- Στη συνέχεια εισάγετε τη βελόνα μέσα στο ελαστικό κάλυμμα του φιαλιδίου του PegIntron. Τοποθετείστε μαλακά την άκρη της βελόνας στο γυάλινο τοίχωμα του φιαλιδίου χωρίς να ακουμπάτε το καθαρισμένο κάλυμμα του φιαλιδίου με τα χέρια σας.
- Ενέστε το διαλύτη **ΑΡΓΑ** κατευθύνοντας τη ροή του υγρού στο γυάλινο τοίχωμα του φιαλιδίου. Μην κατευθύνετε τη ροή κατευθείαν στο λευκό συμπαγές σώμα ή στην σκόνη, ή να ενέσετε το υγρό γρήγορα, διότι αυτό προκαλεί μεγαλύτερο αριθμό φυσαλίδων αέρα. Το διάλυμα μπορεί να παρουσιάζεται θολό ή με φυσαλίδες για μερικά λεπτά. Αυτό είναι αναμενόμενο και δεν είναι αιτία ανησυχίας.
- Διαλύστε όλο το περιεχόμενο στροβιλίζοντας το φιαλίδιο PegIntron με μία απαλή κυκλική κίνηση αφήνοντας τη βελόνα και τη συνδεδεμένη σύριγγα μέσα στο φιαλίδιο.
- **Μην ανακινήσετε**, αλλά απαλά γυρίστε το φιαλίδιο ανάποδα έως ότου διαλυθεί οποιαδήποτε σκόνη στο επάνω μέρος του φιαλιδίου.
- Το περιεχόμενο θα πρέπει τώρα να είναι εντελώς διαλυμένο.
- Κρατήστε το φιαλίδιο όρθιο και αφήστε οποιεσδήποτε υπάρχουσες μέσα στο διάλυμα φυσαλίδες να ανέβουν στο πάνω μέρος του διαλύματος. Μόλις όλες οι φυσαλίδες ανεβούν στο

πάνω μέρος του διαλύματος, θα πρέπει να έχετε ένα διαυγές διάλυμα με ένα μικρό δακτύλιο από πολύ μικρές φυσαλίδες στο πάνω μέρος. Χρησιμοποιείστε αυτό το διάλυμα αμέσως. Αν δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αμέσως, το διάλυμα μπορεί να τοποθετηθεί στο ψυγείο για 24 ώρες.

Μέτρηση της δόσης του PegIntron από την ανασυσταθείσα σκόνη για ένεση

Γυρίστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα ανάποδα με το ένα χέρι. Βεβαιωθείτε ότι η άκρη της βελόνας είναι μέσα στο ανασυσταθέν διάλυμα PegIntron. Το άλλο σας χέρι θα είναι ελεύθερο να μετακινήσει το έμβολο. Σπρώξτε πίσω αργά το έμβολο για να αναρροφήσετε λίγο παραπάνω από τη δόση μέσα στη σύριγγα όπως συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό σας.

Κρατήστε τη σύριγγα με τη βελόνα μέσα στο φιαλίδιο δείχνοντας προς τα επάνω. Αφαιρέστε τη σύριγγα από τη μακριά βελόνα αφήνοντας τη βελόνα μέσα στο φιαλίδιο και χωρίς να ακουμπάτε την άκρη της σύριγγας. Πάρτε την κοντή βελόνα και τοποθετήστε την σταθερά στην άκρη της σύριγγας. Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας από τη βελόνα σύριγγας και ελέγξτε για φυσαλίδες αέρα μέσα στη σύριγγα. Εάν δείτε οποιεσδήποτε φυσαλίδες, τραβήξτε ελαφρώς πίσω το έμβολο. Χτυπήστε ελαφρά την σύριγγα, με την βελόνα να δείχνει προς τα επάνω, μέχρι να εξαφανιστούν οι φυσαλίδες. Σπρώξτε το έμβολο αργά πίσω στη σωστή δόση. Επανατοποθετήστε το κάλυμμα της βελόνας και τοποθετήστε τη σύριγγα με τη βελόνα σε μία επίπεδη επιφάνεια.

Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα είναι σε θερμοκρασία δωματίου έως 25° C. Εάν το διάλυμα είναι κρύο ζεστάνετε τη σύριγγα ανάμεσα στις παλάμες σας. Ελέγξτε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα πριν από τη χορήγηση: μην το χρησιμοποιείτε εάν εμφανίζονται αποχρωματισμός (αλλαγή στο αρχικό χρώμα του διαλύματος) ή ξένα σωματίδια. Τώρα είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση της δόσης.

Κάνοντας την ένεση του διαλύματος

Διαλέξτε το σημείο της ένεσης. Τα καλύτερα σημεία για ένεση είναι οι ιστοί με ένα στρώμα λίπους μεταξύ του δέρματος και του μυός. Αυτά είναι ο μηρός, η εξωτερική επιφάνεια του άνω μέρους του βραχίονα (μπορεί να χρειαστείτε τη βοήθεια άλλου προσώπου για να χρησιμοποιήσετε αυτό το σημείο) και η κοιλιά (εκτός από τον ομφαλό ή την περιέμετρο της μέσης). Εάν είστε ιδιαίτερα λεπτός χρησιμοποιείστε για την ένεση μόνο τον μηρό ή την εξωτερική επιφάνεια του βραχίονα.

Να αλλάζετε το σημείο ένεσης κάθε φορά.

Καθαρίστε και απολυμάνετε το δέρμα όπου πρόκειται να γίνει η ένεση. Περιμένετε να στεγνώσει η περιοχή. Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας. Με το ένα χέρι πιάστε μία δίπλα χαλαρού δέρματος. Με το άλλο σας χέρι, κρατήστε την σύριγγα όπως θα κρατούσατε ένα μολύβι. Εισάγετε την βελόνα μέσα στο σημείο του δέρματος που έχετε πιάσει σε μία γωνία περίπου 45°. Αφού η βελόνα έχει εισαχθεί, τραβήξτε το χέρι που κρατούσε το δέρμα και χρησιμοποιήστε το για να κρατήσετε τον περιέκτη της σύριγγας. Τραβήξτε το έμβολο πολύ απαλά με το ένα χέρι. Εάν μπει αίμα μέσα στη σύριγγα, η βελόνα έχει εισέλθει σε αιμοφόρο αγγείο. Μην ενέσετε σε αυτό το σημείο. Τραβήξτε τη βελόνα και επαναλάβετε τη διαδικασία. Ενέστε το διάλυμα σπρώχνοντας το έμβολο απαλά μέχρι το τέλος. Τραβήξτε τη βελόνα από το δέρμα ευθεία προς τα έξω. Πιέστε το σημείο της ένεσης με ένα μικρό επίδεσμο ή μία αποστειρωμένη γάζα για μερικά δευτερόλεπτα εάν είναι απαραίτητο. Μην κάνετε μαλάξεις στο σημείο της ένεσης. Εάν υπάρχει αιμορραγία καλύψτε με έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο. Το φιαλίδιο ή σύριγγα και τα υλικά της ένεσης που προορίζονται για μία μόνο χρήση πρέπει να πετάγονται. Πετάξτε τη σύριγγα και τις βελόνες με ασφάλεια σε έναν κλειστό περιέκτη.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

PegIntron 50 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

PegIntron 80 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

PegIntron 100 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

PegIntron 120 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

PegIntron 150 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
πεγκιντερφερόνη άλφα-2b

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το PegIntron και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το PegIntron
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το PegIntron
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το PegIntron
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το PegIntron και ποια είναι η χρήση του

Η δραστική ουσία σε αυτό το φάρμακο είναι μια πρωτεΐνη που ονομάζεται πεγκιντερφερόνη άλφα-2b, η οποία ανήκει στην κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται ιντερφερόνες. Οι ιντερφερόνες φτιάχνονται από το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματός σας για να βοηθήσουν την καταπολέμηση λοιμώξεων και σοβαρών ασθενειών. Αυτό το φάρμακο ενίεται στο σώμα σας για να δουλέψει μαζί με το ανοσοποιητικό σας σύστημα. Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C, μιας ιογενούς λοίμωξης του ήπατος.

Ενήλικες

Ο συνδυασμός αυτού του φαρμάκου, ριμπαβιρίνης και μοσεπρεβίρης συνιστάται για χρήση για ορισμένους τύπους λοίμωξης από τον ιό της χρόνιας ηπατίτιδας C (ονομαζόμενη επίσης λοίμωξη HCV) σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία για λοίμωξη HCV ή που έχουν χρησιμοποιήσει στο παρελθόν φάρμακα που ονομάζονται ιντερφερόνες και πεγκυλιωμένες ιντερφερόνες.

Ο συνδυασμός αυτού του φαρμάκου και ριμπαβιρίνης συνιστάται για ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αυτά τα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει επίσης ενήλικες που έχουν προσβληθεί από κλινικά σταθερό HIV (Ιός Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας). Ο συνδυασμός μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ενηλίκων που είχαν ήδη αποτυχημένη θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα ή πεγκιντερφερόνη άλφα σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ή με ιντερφερόνη άλφα μόνη της.

Εάν έχετε κάποια ιατρική κατάσταση που καθιστά τη χρήση της ριμπαβιρίνης επικίνδυνη ή εάν ήδη είχατε κάποιο πρόβλημα λαμβάνοντάς τη, ο γιατρός σας πιθανόν θα συνταγογραφήσει αυτό το φάρμακο μόνο του.

Εάν έχετε περαιτέρω απορίες σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και εφήβους που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία για χρόνια ηπατίτιδα C.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το PegIntron

Μην χρησιμοποιήσετε το PegIntron

Θα πρέπει να **ενημερώσετε τον γιατρό σας** πριν την έναρξη της θεραπείας εάν εσείς ή το παιδί που φροντίζετε:

- έχετε **αλλεργία** στην πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- έχετε **αλλεργία** σε οποιαδήποτε ιντερφερόνη.
- είχατε σοβαρά **καρδιακά προβλήματα**.
- έχετε **καρδιοπάθεια** η οποία δεν είναι καλά ελεγχόμενη κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών.
- έχετε σοβαρές ιατρικές καταστάσεις που σας καθιστούν πολύ αδύναμους.
- έχετε αυτοάνοση ηπατίτιδα ή οποιοδήποτε άλλο πρόβλημα του **ανοσοποιητικού σας συστήματος**.
- παίρνετε φάρμακο που προκαλεί καταστολή (εξασθένηση) του ανοσοποιητικού σας συστήματος.
- έχετε προχωρημένη, μη ελεγχόμενη **ηπατική νόσο** (άλλη από ηπατίτιδα C).
- έχετε **νόσο του θυρεοειδούς** η οποία δεν ισορροπείται ικανοποιητικά με φάρμακα.
- έχετε **επιληψία**, μια κατάσταση που προκαλεί σπασμούς (επιληπτικούς σπασμούς, ή «κρίσεις»).
- λαμβάνετε θεραπεία με **τελμπιβουτίνη** (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και PegIntron»).

Δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το PegIntron εάν κάποια από τις παραπάνω καταστάσεις ισχύει για εσάς ή για το παιδί που φροντίζετε.

Επιπλέον, τα παιδιά και οι έφηβοι **δεν πρέπει να χρησιμοποιούν** αυτό το φάρμακο εάν είχαν **σοβαρά νευρολογικά ή ψυχιατρικά προβλήματα**, όπως **σοβαρή κατάθλιψη** ή **σκέψεις αυτοκτονίας**.

Υπενθύμιση: Προκαλείστε να διαβάσετε επίσης την ενότητα «Μην πάρετε» του Φύλλου Οδηγιών χρήσης για τη **ριμπαβιρίνη** και τη **μποσεπρεβίρη** προτού τα χρησιμοποιήσετε σε συνδυασμό με αυτό το φάρμακο.

Προβλημάτων και προφυλάξεις

Απαιτήστε αμέσως ιατρική βοήθεια σε περίπτωση σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, αναπνοή με συριγμό ή κνίδωση).

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο εάν εσείς ή το παιδί που φροντίζετε:

- είχατε **σοβαρή νευρολογική ή ψυχιατρική διαταραχή** ή έχετε **ιστορικό κατάχρησης ουσιών** (π.χ. αλκοόλ ή ναρκωτικά).
Η χρήση αυτού του φαρμάκου σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων δεν επιτρέπεται (βλ. παράγραφο «Μην χρησιμοποιήσετε το PegIntron» παραπάνω).
- λαμβάνετε θεραπεία για μια **ψυχική νόσο** ή λάβατε θεραπεία στο παρελθόν για οποιαδήποτε άλλη νευρική ή ψυχική διαταραχή, συμπεριλαμβανομένης της **κατάθλιψης** (όπως αισθήματα θλίψης, κατάρκειας) ή **αυτοκτονική ή ανθρωποκτονική συμπεριφορά** (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

- είχατε ποτέ **καρδιακή προσβολή ή καρδιολογικό πρόβλημα**.
- έχετε **νόσο των νεφρών**, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια χαμηλότερη απ' τη συνηθισμένη δόση και να παρακολουθεί τακτικά τις αιματολογικές τιμές που σχετίζονται με τα νεφρά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ο γιατρός σας θα πρέπει να παρακολουθεί εσάς ή το παιδί που φροντίζετε πιο προσεκτικά για μείωση στον αριθμό ερυθροκυττάρων.
- έχετε **κίρρωση ή άλλα ηπατικά προβλήματα** (άλλα εκτός από ηπατίτιδα C).
- εμφανίσετε συμπτώματα σχετιζόμενα με **κρυολόγημα** ή άλλη αναπνευστική λοίμωξη, όπως **πυρετό, βήχα** ή οποιαδήποτε **δυσκολία στην αναπνοή**.
- είσαστε **διαβητικοί** ή έχετε **υψηλή αρτηριακή πίεση**, ο γιατρός μπορεί να ζητήσει σε εσάς ή στο παιδί που φροντίζετε μια οφθαλμολογική εξέταση.
- είχατε κάποια σοβαρή **νόσο που επηρεάζει την αναπνοή ή το αίμα**.
- έχετε τις δερματικές διαταραχές, **ψωρίαση ή σαρκοειδωση**, οι οποίες μπορεί να επιδεινωθούν όσο χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.
- προγραμματίζετε **εγκυμοσύνη**, συζητήστε με τον γιατρό σας πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.
- έχετε λάβει **μόσχευμα οργάνου**, είτε νεφρού είτε ήπατος, η θεραπεία με ιντερφερόνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης. Συζητήστε το σίγουρα με τον γιατρό σας.
- Εάν εσείς, επίσης υποβάλλεστε σε θεραπεία για **HIV** (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και PegIntron»).
- έχετε επί του παρόντος ή είχατε προηγουμένως λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας B, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθήσει πιο στενά.
Υπενθύμιση: Παρακαλείσθε να διαβάσετε την ενότητα «Προσευχές και προφυλάξεις» του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για τη **ριμπαβιρίνη** προτού τη χρησιμοποιήσετε σε συνδυασμό με αυτό το φάρμακο.

Οδοντικά και στοματικά προβλήματα έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Μπορεί να αναπτύξετε **απώλεια των ούλων**, που μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια δοντιών. Μπορεί να αναπτύξετε **ξηροστομία ή έμετο**, όπου και τα δύο μπορεί να βλάψουν τα δόντια σας. Είναι σημαντικό να βουρτσίζετε τα δόντια σας επιμελώς δύο φορές την ημέρα, να ξεπλένετε το στόμα σας εάν κάνετε έμετο και να ελέγχετε τακτικά τα δόντια σας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν **οφθαλμικά προβλήματα**, ή σε σπάνιες περιπτώσεις απώλεια της όρασης. Ο γιατρός σας θα πρέπει να πραγματοποιήσει μια οφθαλμολογική εξέταση πριν ξεκινήσει τη θεραπεία σας. Σε περίπτωση οποιονδήποτε αλλαγών στην όραση, πρέπει να το πείτε στον γιατρό σας και να κάνετε μια άμεση και πλήρη οφθαλμολογική εξέταση. Εάν έχετε κάποια οφθαλμική κατάσταση που μπορεί να οδηγήσει μελλοντικά σε οφθαλμικά προβλήματα (π.χ. διαβήτη ή υψηλή αρτηριακή πίεση), θα πρέπει να πραγματοποιείτε τακτικές οφθαλμικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν η οφθαλμική σας διαταραχή γίνει περισσότερο σοβαρή ή εάν αναπτύξετε νέες οφθαλμικές διαταραχές, η θεραπεία σας θα σταματήσει.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PegIntron, ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλεύσει να πίνετε περισσότερο νερό για να βοηθήσει να προληφθεί η χαμηλή αρτηριακή πίεση.

Ο γιατρός σας θα ελέγξει το αίμα σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία και κατά τη διάρκεια της θεραπείας για να βεβαιωθεί ότι η θεραπεία που λαμβάνετε είναι ασφαλής και αποτελεσματική.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών.

Άλλα φάρμακα και PegIntron

Παρακαλείσθε να ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν εσείς ή το παιδί που φροντίζετε:

- παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα ή βιταμίνες/συμπληρώματα διατροφής, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με ιατρική συνταγή.
- έχετε προσβληθεί και από τον **Ιό Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV-θετικό)** και από τον **Ιό Ηπατίτιδας C (HCV)** και λαμβάνετε θεραπεία με αντι-HIV φάρμακο(α) – [νουκλεοσιδικός

αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI), και/ή αντι-ρετροϊκή θεραπεία υψηλής δραστηριότητας (HAART)]. Ο γιατρός σας θα σας ελέγχει για σημεία και συμπτώματα αυτών των καταστάσεων.

- Η λήψη αυτού του φαρμάκου σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και αντι-HIV φάρμακο(α) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, ηπατικής ανεπάρκειας και ανωμαλιών του αίματος: μείωση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων, των λευκοκυττάρων και των κυττάρων πήξης του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια. Οι ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο που λαμβάνουν HAART μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας, συνεπώς η προσθήκη θεραπείας με αυτό το φάρμακο μόνο του ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο τους.
- Με **ζιδοβουδίνη** ή **σταβουδίνη**, δεν είναι σίγουρο εάν η ριμπαβιρίνη θα αλλάξει τον τρόπο που δρουν αυτά τα φάρμακα. Γι' αυτό, το αίμα σας θα ελέγχεται τακτικά ώστε να είστε σίγουροι ότι η λοίμωξη HIV δεν επιδεινώνεται. Εάν επιδεινωθεί, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν η θεραπεία σας με ριμπαβιρίνη πρέπει να αλλάξει ή όχι. Επιπροσθέτως, ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία συνδυασμού με αυτό το φάρμακο και ριμπαβιρίνη και **ζιδοβουδίνη** μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναπνοάς (χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων). Συνεπώς η χρήση της ζιδοβουδίνης με θεραπεία συνδυασμού αυτού του φαρμάκου και ριμπαβιρίνης δεν συνιστάται.

Υπενθύμιση: Παρακαλείσθε να διαβάσετε την ενότητα «Άλλα φάρμακα» του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για τη **ριμπαβιρίνη** προτού τη χρησιμοποιήσετε σε συνδυασμό με αυτό το φάρμακο.

- παίρνετε **τελμπιβουδίνη**. Εάν παίρνετε **τελμπιβουδίνη** μαζί με αυτό το φάρμακο ή οποιοδήποτε τύπο ενέσιμου προϊόντος ιντερφερόνης, ο κίνδυνος να αναπτύξετε περιφερική νευροπάθεια (μούδιασμα, αισθήματα μυρμηγκιάσματος και/ή καύσου στα χέρια και/ή στα πόδια) είναι υψηλότερος. Αυτά τα φαινόμενα μπορεί επίσης να είναι πιο σοβαρά. Συνεπώς, δεν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο ταυτόχρονα με **τελμπιβουδίνη**.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Σε μελέτες σε κυοφορούντα ζώα, οι ιντερφερόνες έχουν μερικές φορές προκαλέσει αποβολή. Η δράση αυτού του φαρμάκου στην εγκυμοσύνη στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Κορίτσια ή γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο.

Η ριμπαβιρίνη μπορεί να βλάψει πολύ ένα αγέννητο παιδί. Συνεπώς, εσείς και ο σύντροφός σας πρέπει να παίρνετε **επιπλέον προφυλάξεις** στην ερωτική δραστηριότητα εάν υπάρχει πιθανότητα να λάβει χώρα εγκυμοσύνη:

- εάν εσείς είστε **κορίτσι** ή **γυναίκα** σε αναπαραγωγική ηλικία που παίρνει ριμπαβιρίνη: πρέπει να έχετε μια αρνητική δοκιμασία εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό θα πρέπει να συζητηθεί με τον γιατρό σας.

εάν εσείς είστε **άνδρας** που παίρνει ριμπαβιρίνη: μην έχετε ερωτική επαφή με μια έγκυο γυναίκα εκτός και εάν **χρησιμοποιείτε προφυλακτικό**. Εάν η σύντροφός σας δεν είναι έγκυος αλλά είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να ελέγχεται για εγκυμοσύνη κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Εσείς ή η σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό θα πρέπει να συζητηθεί με τον γιατρό σας.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο παρουσιάζεται στο ανθρώπινο γάλα. Επομένως, δεν θα πρέπει να **θηλάζετε** ένα νεογνό εάν λαμβάνετε αυτό το φάρμακο. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας.

Υπενθύμιση: Παρακαλείσθε να διαβάσετε την ενότητα «Κύηση και θηλασμός» του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για τη **ριμπαβιρίνη** προτού τη χρησιμοποιήσετε σε συνδυασμό με αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα εάν αισθάνεστε κουρασμένοι, νυσταγμένοι ή σε σύγχυση όσο λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.

Το PegIntron περιέχει σακχαρόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει σακχαρόζη. Εάν έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 0,7 ml, δηλαδή είναι ουσιαστικά «χωρίς νάτριο».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το PegIntron

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Γενικές πληροφορίες σχετικά με τη λήψη αυτού του φαρμάκου

Ο γιατρός σας έχει ορίσει την σωστή δόση αυτού του φαρμάκου βασισμένος στο πόσο ζυγίζετε εσείς ή το παιδί το οποίο φροντίζετε. Εάν χρειαστεί, η δόση μπορεί να τροποποιηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Αυτό το φάρμακο προορίζεται για υποδόρια χρήση. Αυτό σημαίνει ότι ενίεται μέσω μιας κοντής βελόνας στο λιπώδη ιστό ακριβώς κάτω από το δέρμα. Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση με αυτό το φάρμακο, θα σας δοθούν οδηγίες για το πώς να προετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση. **Λεπτομερείς πληροφορίες για υποδόρια χορήγηση παρέχονται στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών (βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΣΤΟ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ «Πώς να χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας PegIntron»).**

Προετοιμάστε τη δόση αμέσως πριν να πρόκειται να κάνετε την ένεση και χρησιμοποιήστε τη αμέσως. Κοιτάξτε προσεκτικά το διάλυμα που παρασκευάσατε πριν το χρησιμοποιήσετε. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν είναι αποχρωματισμένο (αλλαγή του χρώματός του από το αρχικό) ή εάν υπάρχουν μικρά σωματίδια στο διάλυμα. Απορρίψτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας PegIntron (CLEARCLICK) με οποιοδήποτε εναπομείναν διάλυμα σε αυτή αφού κάνετε μόνοι σας την ένεση. Για οδηγίες απόρριψης, βλ. παράγραφο 5 «Πώς να φυλάσσετε το PegIntron».

Κάντε την ένεση με αυτό το φάρμακο μία φορά κάθε εβδομάδα την ίδια ημέρα. Κάνοντας την ένεση την ίδια ώρα της ημέρας κάθε εβδομάδα θα σας βοηθήσει να μην ξεχνάτε να την κάνετε.

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Μην υπερβάσετε τη συνιστώμενη δόση και πάρτε τη για όσο καιρό σας έχει συνταγογραφηθεί.

Εάν ο γιατρός σας συνταγογραφήσει αυτό το φάρμακο μαζί με ριμπαβιρίνη ή με ριμπαβιρίνη και μοσεπρεβίρη, παρακαλείσθε να διαβάσετε τα Φύλλα Οδηγιών Χρήσης για τη ριμπαβιρίνη και τη μοσεπρεβίρη πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία συνδυασμού.

Χρήση σε ενήλικες - το PegIntron σε θεραπεία συνδυασμού

Αυτό το φάρμακο, όταν χορηγείται με καψάκια ριμπαβιρίνης, συνήθως δίνεται σε μία δόση του 1,5 μικρογραμμαρίου ανά κιλό σωματικό βάρος μία φορά την εβδομάδα. Εάν έχετε νεφρική νόσο, η δόση σας μπορεί να είναι χαμηλότερη, σε εξάρτηση με τη νεφρική σας λειτουργία.

Χρήση σε ενήλικες - μόνο PegIntron

Αυτό το φάρμακο, όταν χορηγείται μόνο του, συνήθως δίνεται σε δόση 0,5 ή 1,0 μικρογραμμάρια ανά κιλό σωματικού βάρους μία φορά την εβδομάδα, για 6 μήνες έως 1 χρόνο. Εάν εσείς έχετε νόσο των νεφρών, η δόση σας μπορεί να είναι χαμηλότερη, εξαρτώμενη από τη νεφρική σας λειτουργία. Ο γιατρός σας θα καθορίσει τη σωστή δόση για εσάς.

Χρήση σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και σε εφήβους

Το PegIntron θα δοθεί σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Η δόση του PegIntron καθορίζεται από έναν υπολογισμό λαμβάνοντας υπόψη το ύψος και το βάρος. Ο γιατρός σας θα καθορίσει τη σωστή δόση για εσάς ή για το παιδί που φροντίζετε. Η διάρκεια της θεραπείας είναι μέχρι 1 έτος βάσει της κρίσης του γιατρού για εσάς ή για το παιδί που φροντίζετε.

Για όλους τους ασθενείς

Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση αυτού του φαρμάκου, βεβαιωθείτε ότι η δόση που έχει συνταγογραφηθεί περιέχεται επακριβώς στη συσκευασία του φαρμάκου που λαμβάνετε.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση PegIntron από την κανονική

Ενημερώστε τον γιατρό σας ή τον επαγγελματία υγείας ή τον γιατρό ή τον επαγγελματία υγείας του παιδιού το οποίο φροντίζετε το συντομότερο δυνατόν.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το PegIntron

Λάβετε/χορηγήστε τη δόση αυτού του φαρμάκου αμέσως μόλις το θυμηθείτε, αλλά μόνο εάν το θυμηθείτε εντός 1-2 ημερών μετά την παραλειπόμενη δόση. Εάν είναι πολύ κοντά στην επόμενη ένεσή σας, μη διπλασιάσετε τη δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε, αλλά συνεχίστε τη θεραπεία σας ως συνήθως.

Εάν έχετε αμφιβολίες, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό ή τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού που φροντίζετε.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αν και μπορεί να μην εμφανισθούν όλες οι παρενέργειες, εάν εμφανισθούν μπορεί να χρειασθούν ιατρική φροντίδα. Όταν αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται μόνο του, κάποιες από αυτές τις ενέργειες είναι λιγότερο πιθανό να εμφανισθούν και κάποιες δεν έχουν εμφανισθεί καθόλου.

Ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος:

Ορισμένοι άνθρωποι παρουσιάζουν κατάθλιψη όταν λαμβάνουν αυτό το φάρμακο μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, και σε μερικές περιπτώσεις άτομα είχαν σκέψεις απειλητικές για τη ζωή άλλων, τάσεις αυτοκτονίας ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων). Ορισμένοι ασθενείς έχουν αυτοκτονήσει. Ζητήστε επείγουσα φροντίδα εάν παρατηρήσετε ότι γίνεστε καταθλιπτικοί ή έχετε τάσεις αυτοκτονίας ή αλλαγή στη συμπεριφορά σας. Ζητήστε από ένα μέλος της οικογένειάς σας ή από κοντινό φίλο να σας βοηθήσει να είσατε σε εγρήγορση για συμπτώματα κατάθλιψης ή αλλαγές στη συμπεριφορά σας.

Τα παιδιά και οι έφηβοι είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στο να αναπτύσσουν κατάθλιψη κατά τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο και ριμπαβιρίνη. Αμέσως ελάτε σε επαφή με τον γιατρό ή αναζητήστε επείγουσα θεραπεία εάν επιδεικνύουν οποιαδήποτε ασυνήθιστα συμπτώματα συμπεριφοράς, αίσθημα κατάθλιψης ή αίσθημα ότι θέλουν να βλάψουν τον εαυτό τους ή τους άλλους.

Ανάπτυξη και εξέλιξη (παιδιά και έφηβοι):

Κατά τη διάρκεια του ενός έτους θεραπείας με αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ορισμένα παιδιά και έφηβοι δεν αναπτύχθηκαν ή δεν κέρδισαν βάρος τόσο όσο αναμενόταν. Ορισμένα παιδιά δεν έφτασαν στο αναμενόμενο ύψος τους εντός 1-5,5 ετών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν προσέξετε να εμφανίζεται οποιαδήποτε από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- αναπνευστικά προβλήματα (συμπεριλαμβανόμενης της δύσπνοιας),
- αίσθημα κατάθλιψης,
- δυσκολία στον ύπνο, τη σκέψη ή τη συγκέντρωση, ζάλη,
- σοβαρός στομαχικός πόνος ή κράμπες,
- πυρετός ή ρίγη που αρχίζουν μετά από λίγες εβδομάδες θεραπείας,
- πόνος ή φλεγμονή μυών (μερικές φορές σοβαρά).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- θωρακικός πόνος, αλλαγές στον τρόπο που χτυπά η καρδιά σας,
- σύγχυση,
- δυσκολία να παραμείνετε σε εγρήγορση, αίσθημα μουδιάσματος ή μυρμηγκιάσης,
- πόνος χαμηλά στην πλάτη σας ή στα πλευρά, δυσκολία ή ανικανότητα ούρησης,
- προβλήματα με τα μάτια σας ή με την όρασή σας ή με την ακοή σας,
- σοβαρό ή επώδυνο κοκκίνισμα του δέρματός σας ή του βλεννογόνου υμένας,
- σοβαρή αιμορραγία από τη μύτη σας, τα ούλα σας ή οποιοδήποτε άλλο μέρος του σώματός σας.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- επιθυμία να βλάψετε τον εαυτό σας,
- ψευδαισθήσεις.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- επιληπτική κρίση («σπασμός»),
- αίμα ή θρόμβοι στα κόπρανα (ή μαύρα, σαν πίσσα κόπρανα).

Άγνωστης συχνότητας ανεπιθύμητες ενέργειες (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- επιθυμία να βλάψετε άλλους.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε ενήλικες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- αίσθημα κατάθλιψης, ευερεθιστότητα, δυσκολία στην έλευση του ύπνου ή στη διατήρηση του ύπνου, αίσθημα πόνου ή νευρικότητας, δυσκολία στη συγκέντρωση, μεταβολές στη διάθεση,
- πονοκέφαλος, ζάλη, αίσθημα κόπωσης, ρίγη με τρόμο, πυρετός, συμπτώματα παρόμοια με γρίπη, ιογενής λοίμωξη, αδυναμία,
- δυσκολία στην αναπνοή, φαρυγγίτιδα (πονόλαιμος), βήχας,
- στομαχικός πόνος, έμετος, ναυτία, διάρροια, απώλεια όρεξης, απώλεια βάρους, ξηροστομία,
- τρεμύδαση, κνησμός, ξηροδερμία, εξάνθημα, ερεθισμός ή ερυθρότητα (και σπάνια, δερματική αλάβη) στο σημείο της ένεσης,
- μειώσεις στον αριθμό των ερυθροκυττάρων (που μπορεί να προκαλέσουν κόπωση, δύσπνοια, ζάλη), μείωση σε ορισμένα λευκοκύτταρα (που σας κάνουν πιο επιρρεπείς σε διάφορες λοιμώξεις),
- πόνος στις αρθρώσεις και στους μύες, πόνος στους μύες και στα οστά.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- μείωση στα κύτταρα πήξης του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια, που μπορεί να οδηγήσει σε εύκολους μώλωπες και αυθόρμητη αιμορραγία, περίσσεια ουρικού οξέος (όπως στην ουρική αρθρίτιδα) στο αίμα, χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα,
- μείωση στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος (που μπορεί να σας κάνει να αισθάνεστε κουρασμένοι, καταθλιπτικοί, να αυξήσει την ευαισθησία σας στο κρύο και άλλα συμπτώματα), αύξηση στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος (που μπορεί να προκαλέσει νευρικότητα,

- δυσανεξία στη ζέστη και αυξημένη εφίδρωση, απώλεια βάρους, αίσθημα παλμών, τρόμος), πρησμένοι αδένες (πρησμένοι λεμφαδένες), δίψα,
- μεταβλητή συμπεριφορά ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), διέγερση, νευρικότητα, αίσθημα υπνηλίας, δυσκολία στον ύπνο, μη φυσιολογικά όνειρα, έλλειψη ενδιαφέροντος για δραστηριότητες, έλλειψη ενδιαφέροντος για γενετήσια επαφή, πρόβλημα στύσης, αυξημένη όρεξη, σύγχυση, τρόμος στα χέρια, κακός συντονισμός, ίλιγγος (αίσθημα περιστροφής), μούδιασμα, πόνος ή αίσθημα μυρμηκιάσεων, αυξημένη ή μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, τετωμένοι μύες, άλγος μέλους, αρθρίτιδα, ημικρανία, αυξημένη εφίδρωση,
- πόνος του οφθαλμού ή λοίμωξη, θαμπή όραση, ξηρά ή δακρυσμένα μάτια, αλλαγές στην ακοή/απώλεια ακοής, κουδούνισμα στα αυτιά,
- παραρρινοκολπίτιδα, λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, ρινική συμφόρηση ή καταρροή, δυσκολία στην ομιλία, ρινορραγία, επιχειλίου έρπης (έρπης απλός), μυκητιασικές ή βακτηριακές λοιμώξεις, λοίμωξη του ωτός/πόνος στα ώτα,
- δυσπεψία (στομαχική διαταραχή), καούρα στο στομάχι, ερυθρότητα στο στόμα ή στο λαιμό, πηλιδόπληγες, αίσθημα καύσου στη γλώσσα, ερυθρά ούλα ή ούλα που αιμορραγούν, δυσκολιότητα, εντερικά αέρια (φούσκωμα), τυμπανισμός, αιμορροΐδες, πηλιδόπληγες στη γλώσσα, ούλα στη γεύση, οδοντικό πρόβλημα, υπερβολική απώλεια σωματικών υγρών, διογκωμένο συκώτι,
- ψωρίαση, ευαισθησία στο φως του ήλιου, εξάνθημα με ανυψωμένες κηλιδώδεις αλλοιώσεις, ερυθρότητα του δέρματος ή δερματικές διαταραχές, πρησμένο πρόσωπο, πρησμένα χέρια ή πόδια, έκζεμα (φλεγμονώδες, κόκκινο, κνησμώδες και ξηρότητα του δέρματος με πιθανές διαρρέουσες αλλοιώσεις), ακμή, εξανθήματα, μη φυσιολογική υφή των τριχών, διαταραχή των νυχιών, πόνος στη θέση της ένεσης,
- δύσκολη, ακανόνιστη ή απουσία εμμηνορυσιακής περιόδου, μη φυσιολογικά έντονες και παρατεταμένες εμμηνορυσιακές περιόδους, πρόβλημα που επηρεάζει τις ωοθήκες ή τον κόλπο, πόνος στο στήθος, σεξουαλικό πρόβλημα, ερεθισμός του προστατικού αδένος, αυξημένη ανάγκη ούρησης,
- πόνος στο στήθος, πόνος στη δεξιά πλευρά γύρω από τα πλευρά σας, αίσθημα αδιαθεσίας, χαμηλή ή υψηλή αρτηριακή πίεση, αίσθημα λιποθυμίας, έξαψη, αίσθημα παλμών (έντονος καρδιακός χτύπος), γρήγορος καρδιακός ρυθμός.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- αυτοκτονία, απόπειρα αυτοκτονίας, σκέψεις απειλητικές για τη ζωή σας, προσβολή πανικού, παραισθήσεις, ψευδαίσθηση,
- αντίδραση υπερευαισθησίας στο φάρμακο, καρδιακή προσβολή, φλεγμονή του παγκρέατος, πόνος στα οστά και σακχαρώδης διαβήτης,
- βαμβακοειδείς κηλίδες, λευκές εναποθέσεις στον αμφιβληστροειδή).

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- διαβητική κετοξέωση (επείγον ιατρικό περιστατικό λόγω του σχηματισμού κετονοσωμάτων στο αίμα ως αποτέλεσμα μη ελεγχόμενου διαβήτη),
- επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί) και διπολικές διαταραχές (διαταραχές της διάθεσης που χαρακτηρίζονται από εναλλασσόμενα επεισόδια λύπης και ενθουσιασμού),
- προβλήματα στα μάτια που περιλαμβάνουν αλλαγές στην όραση, βλάβη στον αμφιβληστροειδή, απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας, φλεγμονή του οπτικού νεύρου, πρήξιμο στα μάτια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός, περικαρδίτιδα (φλεγμονή του εσωτερικού τοιχώματος της καρδιάς), φλεγμονή και εκφύλιση του μυϊκού ιστού και των περιφερικών νεύρων, νεφρικά προβλήματα,
- σαρκοειδωση (μια νόσος που χαρακτηρίζεται από επίμονο πυρετό, απώλεια βάρους, πόνο και διόγκωση στις αρθρώσεις, δερματικές αλλοιώσεις και διόγκωση αδένων).

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους):

- απλαστική αναιμία, εγκεφαλικό (αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια), τοξική επιδερμική νεκρόλυση/Σύνδρομο Stevens Johnson/πολύμορφο ερύθημα (ένα φάσμα εξανθημάτων με ποικίλους βαθμούς σοβαρότητας συμπεριλαμβανομένου του θανάτου που μπορεί να σχετίζεται

με φλύκταινες στο στόμα, τη μύτη, τα μάτια και άλλους βλεννογόνιους υμένες και εσχαροποίηση της προσβεβλημένης περιοχής του δέρματος).

- έχει εμφανισθεί πολύ σπάνια απώλεια συνείδησης με τις άλφα ιντερφερόνες, κυρίως στους ηλικιωμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υψηλές δόσεις.

Ανεπιθύμητες ενέργειες άγνωστης συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς (μια κατάσταση όπου το σώμα σταμάτησε ή μείωσε την παραγωγή των ερυθροκυττάρων). Αυτό προκαλεί σοβαρή αναιμία, συμπτώματα της οποίας θα περιελάμβαναν ασυνήθη κούραση και έλλειψη ενέργειας.
- παράλυση προσωπικού νεύρου (αδυναμία και πτώση στη μία πλευρά του προσώπου), σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις όπως αγγειοοίδημα (μια αλλεργική πάθηση του δέρματος που χαρακτηρίζεται από κηλίδες περιγεγραμμένης διόγκωσης που αφορούν το δέρμα και τις υποδόριες στοιβάδες του, τους βλεννογόνιους υμένες και μερικές φορές τα εσωτερικά όργανα), μανία (υπερβολικός ή παράλογος ενθουσιασμός), περικαρδιακή συλλογή (μια συλλογή υγρών που αναπτύσσεται μεταξύ του περικαρδίου (το περίβλημα της καρδιάς) και της ίδιας της καρδιάς), σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (μια αυτοάνοση φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει τα μάτια, το δέρμα και τις μεμβράνες των αυτιών, του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού), αλλαγή στο χρώμα της γλώσσας.
- σκέψεις απειλητικές για τη ζωή άλλων.
- πνευμονική ίνωση (ουλές των πνευμόνων).
- πνευμονική αρτηριακή υπέρταση – νόσος που χαρακτηρίζεται από σοβαρή στένωση των αιμοφόρων αγγείων των πνευμόνων με αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης των αιμοφόρων αγγείων που μεταφέρουν το αίμα από την καρδιά στους πνευμόνες. Η νόσος αυτή ενδέχεται να εμφανιστεί ιδίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως λοίμωξη HIV ή σοβαρά ηπατικά προβλήματα (κίρρωση). Η ανεπιθύμητη ενέργεια ενδέχεται να εμφανιστεί σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνήθως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με PegIntron.
- επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας B σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HBV (υποτροπή της νόσου της ηπατίτιδας B).

Εάν είστε **ενήλικας ασθενής με συν-λοίμωξη HCV/HIV που λαμβάνει HAART**, η προσθήκη αυτού του φαρμάκου και ριμπαβιρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για γαλακτική οξέωση, ηπατική ανεπάρκεια και ανάπτυξη αιματολογικών ανωμαλιών (μείωση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων τα οποία μεταφέρουν οξυγόνο, ορισμένων λευκοκυττάρων που καταπολεμούν τη λοίμωξη και των κυττάρων πήξης του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια).

Οι παρακάτω επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες (που δεν αναφέρονται παραπάνω) έχουν εμφανισθεί με το συνδυασμό αυτού του φαρμάκου και καψακίων ριμπαβιρίνης (ενήλικες) σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV που λαμβάνουν HAART:

- καντιντίαση του στόματος (μυκητώδης στοματίτιδα),
- ελλιπής μεταβολισμός του λίπους,
- CD4 λεμφοκύτταρα μειωμένα,
- όρεξη μειωμένη,
- πονοφαλαγία,
- ηπατίτιδα,
- άλγος μέλους,
- και ποικίλες ανωμαλίες στις εργαστηριακές τιμές του αίματος.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Οι παρακάτω ενέργειες έχουν εμφανισθεί σε παιδιά και εφήβους:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- απώλεια όρεξης, ζάλη, πονοκέφαλος, έμετος, ναυτία, στομαχικός πόνος,
- τριχόπτωση, ξηροδερμία, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύες, ερυθρότητα στη θέση της ένεσης,

- αίσθημα ευερεθιστότητας, αίσθημα κόουρασης, αίσθημα αδιαθεσίας, πόνος, κρυάδες, πυρετός, γριπώδη συμπτώματα, αδυναμία, μείωση στο ρυθμό ανάπτυξης (ύψος και βάρος για την ηλικία),
- μειώσεις στα ερυθροκύτταρα που μπορεί να προκαλέσουν κόπωση, δύσπνοια, ζάλη.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- μυκητίαση, κοινό κρυολόγημα, επιχείλιος έρπης, φαρυγγίτιδα (πονόλαιμος), παραρρινοκολπίτιδα, λοίμωξη του ωτός, βήχας, πόνος στο λαιμό, αίσθηση ψυχρού, πόνος του οφθαλμού,
- μείωση στα κύτταρα πήξης του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια, που μπορεί να οδηγήσουν σε εύκολους μώλωπες και αυθόρμητη αιμορραγία, διογκωμένοι αδένες (διογκωμένοι λεμφαδένες), μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος του θυρεοειδούς, μείωση στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος, η οποία μπορεί να σας κάνει να αισθάνεστε κουρασμένοι, καταθλιπτικοί, να αυξήσει την ευαισθησία σας στο κρύο και άλλα συμπτώματα,
- θέληση ή απόπειρα να βλάψετε τον εαυτό σας, επιθετική συμπεριφορά, διέγερση, οργή, αλλαγές στη διάθεση, νευρικότητα ή ανησυχία, κατάθλιψη, αίσθημα άγχους, δυσκολία στην επέλευση ή τη διατήρηση του ύπνου, συναισθηματική αστάθεια, φτωχή ποιότητα ύπνου, αίσθημα υπνηλίας, διαταραχή στην προσοχή
- μεταβολές στη γεύση, διάρροια, στομαχική διαταραχή, πόνος του στόματος,
- λιποθυμία, αίσθημα παλμών (έντονος καρδιακός ρυθμός), γρήγορος καρδιακός ρυθμός, έξαψη, ρινορραγία,
- έλκη στο στόμα, σκασμένα χείλη και σχισμές στις άκρες του στόματος, εξάνθημα, ερυθρότητα του δέρματος, κνησμός, έκζεμα (φλεγμονώδες, κόκκινο, κνησιμόδες και ξηρό δέρμα με πιθανές διαρρέουσες αλλοιώσεις), ακμή,
- οσφυαλγία, πόνος στους μύες και τα κόκαλα, πόνος στα πόδια, ξηρότητα, πόνος, εξάνθημα, ερεθισμός ή κνησμός στη θέση της ένεσης.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- επώδυνη ή δυσχερής ούρηση, συχνοουρία, παρουσία περίσσειας πρωτεΐνης στα ούρα, επώδυνη έμμηνος ρύση,
- κνησιώδης πρωκτική περιοχή (οξουρίαση ή ασκαριδίαση), φλεγμονή της μεμβράνης του στομάχου και του εντέρου, φλεγμονώδη ύλα, διογκωμένο συκώτι,
- μη φυσιολογική συμπεριφορά, συναισθηματική διαταραχή, φόβος, εφιάλτης, τρέμουλο, μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηκίασης, πόνος εκτεινόμενος ακτινοειδώς κατά μήκος ενός ή περισσότερων νεύρων, υπνηλία,
- αιμορραγία του βλεννογόνου υμένα που συστοιχίζει την εσωτερική επιφάνεια των βλεφάρων, κνησιώδεις οφθαλμοί, πόνος του οφθαλμού, θαμπή όραση, δυσανεξία στο φως,
- χαμηλή αρτηριακή πίεση, ωχρότητα, ρινική δυσφορία, μύτη που τρέχει, συριγμός, δύσπνοια, θωρακικός πόνος ή δυσφορία,
- ερυθρότητα, κνησμός, πόνος στο δέρμα, έρπης, δερματική ευαισθησία στο ηλιακό φως, εξάνθημα, εξανυψωμένες κηλιδωτές αλλοιώσεις, δυσχρωματισμός δέρματος, αποφλοίωση του δέρματος, μείωση του μυϊκού ιστού, μυϊκές δεσμιδώσεις, πόνος προσώπου, μώλωπας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

Υπενθύμιση προς τους ενήλικες ασθενείς στους οποίους έχει συνταγογραφηθεί θεραπεία συνδυασμού αυτού του φαρμάκου, μπόσεπρεβίρης και ριμπαβιρίνης: Παρακαλείσθε να διαβάσετε την παράγραφο «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» αυτών των Φύλλων Οδηγιών Χρήσης.

5. Πώς να φυλάσσετε το PegIntron

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, μετά τη ΛΗΞΗ.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Χρησιμοποιήστε το ανασυσταθέν διάλυμα (το διάλυμα που προετοιμάσατε αναμειγνύοντας τη σκόνη και το υγρό στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας) αμέσως ή εντός 24 ωρών όταν φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε αποχρωματισμό της σκόνης, η οποία θα πρέπει να είναι λευκή προς υπόλευκη.

Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Να μην χρησιμοποιηθεί εάν αποχρωματισθεί ή εάν υπάρχουν μικρά σωματίδια. Μετά τη χορήγηση της δόσης, πετάξτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας PegIntron (CLEARCLICK) και την όποια ποσότητα αχρησιμοποίητου διαλύματος περιέχεται σε αυτήν.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το PegIntron

- Η δραστική ουσία είναι η πεγκιντερφερόνη άλφα-2b.

PegIntron 50 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 50 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όπως μετριέται με βάση την πρωτεΐνη.

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας παρέχει 50 μικρογραμμάρια/0,5 ml διαλύματος όταν ανασυστάται σύμφωνα με τις οδηγίες.

PegIntron 80 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 80 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όπως μετριέται με βάση την πρωτεΐνη.

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας παρέχει 80 μικρογραμμάρια/0,5 ml διαλύματος όταν ανασυστάται σύμφωνα με τις οδηγίες.

PegIntron 100 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 100 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όπως μετριέται με βάση την πρωτεΐνη.

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας παρέχει 100 μικρογραμμάρια/0,5 ml διαλύματος όταν ανασυστάται σύμφωνα με τις οδηγίες.

PegIntron 120 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 120 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όπως μετριέται με βάση την πρωτεΐνη.

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας παρέχει 120 μικρογραμμάρια/0,5 ml διαλύματος όταν ανασυστάται σύμφωνα με τις οδηγίες.

PegIntron 150 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 150 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2b όπως μετριέται με βάση την πρωτεΐνη.

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας παρέχει 150 μικρογραμμάρια/0,5 ml διαλύματος όταν ανασυστάται σύμφωνα με τις οδηγίες.

- Τα άλλα συστατικά είναι:

Κόνις: άνυδρο μονόξινο φωσφορικό νάτριο, δισόξινο διυδρικό φωσφορικό νάτριο, σακχαρόζη και πολυσορβικό 80.

Διαλύτης: ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του PegIntron και περιεχόμενα της συσκευασίας

Αυτό το φάρμακο είναι μια κόνις και διαλύτης (υγρό) για ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (CLEARCLICK).

Η λευκή σκόνη και ο διαυγής και άχρωμος διαλύτης περιέχονται τα δύο σε ένα φυσίγγιο με δύο θαλάμους, ενσωματωμένο σε μια προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Το PegIntron διατίθεται σε διαφορετικές συσκευασίες:

- 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχουσες σκόνη και διαλύτη για ενέσιμο διάλυμα, 1 βελόνα («Πιεζόμενη Βελόνα»), 2 επιθέματα καθαρισμού,
- 4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας περιέχουσες σκόνη και διαλύτη για ενέσιμο διάλυμα, 4 βελόνες («Πιεζόμενη Βελόνα»), 8 επιθέματα καθαρισμού,
- 12 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας περιέχουσες σκόνη και διαλύτη για ενέσιμο διάλυμα, 12 βελόνες («Πιεζόμενη Βελόνα»), 24 επιθέματα καθαρισμού.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Ολλανδία

Παρασκευαστής

Labo N.V.

Industriepark, 30

B-2220 Heist-op-den-Berg

Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
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) 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917333)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 999900 (+31 23 5153153)
medicalinfo_nl@merck.com

Norge

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

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
clic@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

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

Slovenská 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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων:
<http://www.ema.europa.eu>.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΤΟΥ ΟΠΟΙΟΥ Η ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΠΛΕΟΝ ΣΕ ΙΣΧΥ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΣΤΟ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Πώς να χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας PegIntron

Οι ακόλουθες οδηγίες εξηγούν πώς να χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας για να κάνετε ένεση στον εαυτό σας. Παρακαλείσθε να διαβάσετε τις οδηγίες προσεκτικά και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα. Ο επαγγελματίας υγείας σας θα σας καθοδηγήσει ως προς το πώς να κάνετε τις ενέσεις. Μην επιχειρήσετε να χορηγήσετε μια ένεση μέχρι να είστε σίγουρος/η ότι έχετε κατανοήσει το πώς να χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας. Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας είναι για εφ' άπαξ χρήση μόνο.

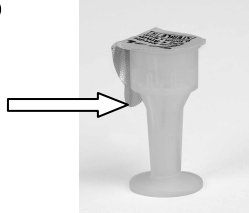
Προετοιμασία

- Βρείτε μια καλά φωτισμένη, καθαρή, επίπεδη επιφάνεια εργασίας, όπως ένα τραπέζι.
- Βγάλτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας από το ψυγείο. Ελέγξτε την ημερομηνία που είναι τυπωμένη πάνω στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ για να βεβαιωθείτε ότι η ημερομηνία λήξης δεν έχει παρέλθει. Μην τη χρησιμοποιήσετε εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει.
- Αφαιρέστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας από το κουτί.
- Τοποθετήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας σε μια επίπεδη, καθαρή επιφάνεια και περιμένετε μέχρι να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (αλλά όχι πάνω από τους 25°C). Αυτό μπορεί να χρειαστεί μέχρι 20 λεπτά.
- Πλύνετε τα χέρια σας καλά με σαπούνι και ζεστό νερό. Διατηρήστε τη περιοχή εργασίας σας, τα χέρια σας και τη θέση ένεσης καθαρά για να μειώσετε τον κίνδυνο μόλυνσης.

Θα χρειαστείτε τις ακόλουθες προμήθειες που περιέχονται στη συσκευασία:

- μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (CLEARCLICK)
- μία βελόνα («Πιεζόμενη Βελόνα»)
- 2 επιθέματα οινόπνευματος

«Πιεζόμενη
Βελόνα»



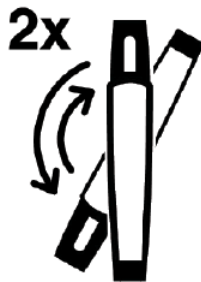
1. Αναμίξτε

- Κρατήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας σε όρθια θέση με τον δοσομετρητή προς τα κάτω.
- Περιστρέψτε τον δοσομετρητή στη θέση με τον αριθμό 1 (βλ. Εικόνα 1). Μπορεί να ακούσετε έναν ήχο «κλικ».



Εικόνα 1

- ΜΗΝ ΑΝΑΚΙΝΗΣΕΤΕ ΓΙΑ ΝΑ ΑΝΑΜΙΞΕΤΕ. Περιστρέψτε απαλά πάνω-κάτω τη προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας δύο φορές για να αναμίξετε (βλ. Εικόνα 2).



Εικόνα 2

- Κοιτάξτε μέσα στο παράθυρο. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο πριν από τη χρήση. Μπορεί να υπάρχουν μερικές φυσαλίδες, αλλά αυτό είναι φυσιολογικό. Μην χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας εάν το διάλυμα είναι αποχρωματισμένο ή εάν υπάρχουν σωματίδια.

2. Προσθέστε τη βελόνα

- Περιστρέψτε τον δοσομετητή στη θέση με τον αριθμό 2 (βλ. Εικόνα 3). Μπορεί να ακούσετε έναν ήχο «κλικ».



Εικόνα 3

- Καθαρίστε την κορυφή της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας, όπου πρόκειται να προσαρμοστεί η βελόνα, με ένα επίθεμα οινόπνευματος (βλ. Εικόνα 4).



Εικόνα 4

- Αφαιρέστε το κίτρινο χαρτί από το πώμα της βελόνας πριν προσαρμόσετε τη βελόνα («Πιεζόμενη Βελόνα») στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (βλ. Εικόνα 5).



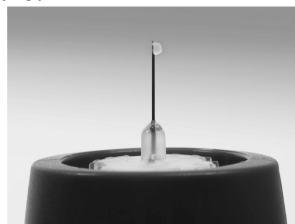
Εικόνα 5

- Στηρίξτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας σε όρθια θέση και πιέστε τη βελόνα ευθεία προς τα κάτω και σταθερά (βλ. Εικόνα 6). Μπορεί να ακούσετε έναν ελαφρύ ήχο καθώς πιέζετε τη βελόνα.



Εικόνα 6

- Αφαιρέστε το πώμα της βελόνας. Μπορεί να δείτε λίγο υγρό να ρέει από τη βελόνα (βλ. Εικόνα 7). Αυτό είναι φυσιολογικό.



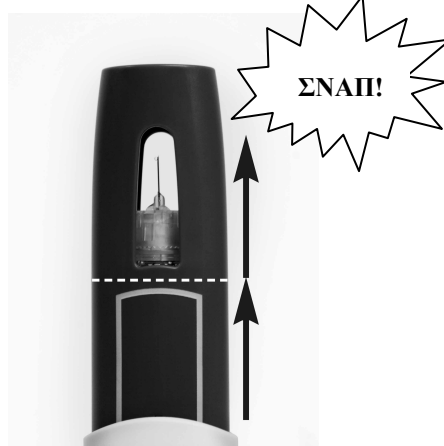
Εικόνα 7

3. Επιλέξτε τη δόση

- Περιστρέψτε τον δοσομετρητή στη θέση της συνταγογραφημένης δόσης σας (βλ. Εικόνα 8). Μπορεί να ακούσετε ήχους «κλικ» καθώς περιστρέφετε. Σημείωση: Το προστατευτικό της βελόνας θα ΜΕΤΑΚΙΝΗΘΕΙ ΑΠΟΤΟΜΑ ΠΡΟΣ ΤΑ ΠΑΝΩ αυτόματα καθώς περιστρέφετε (βλ. Εικόνα 9). Μπορείτε να περιστρέψετε αριστερόστροφα ή δεξιόστροφα σε οποιαδήποτε δόση πριν από την ένεση.



Εικόνα 8



Εικόνα 9

Είστε έτοιμος/η να κάνετε την ένεση

- Επιλέξτε μια θέση ένεσης στην περιοχή του στομαχιού (κοιλιάς) σας ή στον μηρό σας. Αποφύγετε τον αφαλό σας και την περιφέρεια της μέσης σας. Εάν είστε πολύ λεπτός/ή, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μόνο τον μηρό για την ένεση. Θα πρέπει να χρησιμοποιείτε διαφορετική θέση κάθε φορά που κάνετε ένεση στον εαυτό σας. Μην κάνετε ένεση με το RegIntrop σε περιοχή όπου το δέρμα είναι ερεθισμένο, κόκκινο, μελανιασμένο, μολυσμένο ή έχει ουλές, ραγάδες ή εξογκώματα.
- Καθαρίστε τη θέση της ένεσης με ένα καινούργιο επίθεμα οινόπνευματος. Αφήστε το δέρμα να στεγνώσει.
- Ανασηκώστε μια πτυχή χαλαρού δέρματος στην περιοχή που έχετε καθαρίσει για την ένεση.
- Πιέστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας πάνω στο δέρμα, όπως φαίνεται στην Εικόνα 10. Το προστατευτικό θα ολισθήσει αυτόματα προς τα πίσω, ώστε να επιτρέψει στη βελόνα να ενέσει το φάρμακο.
- **Κρατήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας πάνω στο δέρμα επί 15 δευτερόλεπτα.** Σημείωση: Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας θα παράξει έναν ήχο «κλικ» για χρονικό διάστημα έως 10 δευτερόλεπτα - ανάλογα με τη δόση σας. Κρατώντας για επιπλέον 5 δευτερόλεπτα θα διασφαλίσετε ότι η δόση χορηγήθηκε πλήρως. Σημείωση: Μόλις η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας απομακρυνθεί από το δέρμα, το προστατευτικό της βελόνας θα επιστρέψει στην αρχική του θέση και θα παραμείνει κλειδωμένο εκεί.





Εικόνα 10: Ένεση στον μηρό

Απόρριψη των υλικών της ένεσης

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας, η βελόνα και όλα τα υλικά της ένεσης προορίζονται για μία χρήση και πρέπει να απορρίπτονται μετά την ένεση. Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας με ασφάλεια σε έναν κλειστό περιέκτη. Ζητήστε από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας έναν κατάλληλο περιέκτη.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ