

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

PegIntron 50 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz
PegIntron 80 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz
PegIntron 100 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz
PegIntron 120 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz
PegIntron 150 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

PegIntron 50 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz

Injekciós üvegenként 50 mikrogramm peginterferon alfa-2b-t tartalmaz, fehérjetartalom alapján meghatározva.

Az injekciós üvegben lévő porból 50 mikrogramm/0,5 ml töménységű peginterferon alfa-2b-oldat készíthető, amennyiben az oldás az előírásnak megfelelően történik.

PegIntron 80 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz

Injekciós üvegenként 80 mikrogramm peginterferon alfa-2b-t tartalmaz, fehérjetartalom alapján meghatározva.

Az injekciós üvegben lévő porból 80 mikrogramm/0,5 ml töménységű peginterferon alfa-2b-oldat készíthető, amennyiben az oldás az előírásnak megfelelően történik.

PegIntron 100 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz

Injekciós üvegenként 100 mikrogramm peginterferon alfa-2b-t tartalmaz, fehérjetartalom alapján meghatározva.

Az injekciós üvegben lévő porból 100 mikrogramm/0,5 ml töménységű peginterferon alfa-2b-oldat készíthető, amennyiben az oldás az előírásnak megfelelően történik.

PegIntron 120 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz

Injekciós üvegenként 120 mikrogramm peginterferon alfa-2b-t tartalmaz, fehérjetartalom alapján meghatározva.

Az injekciós üvegben lévő porból 120 mikrogramm/0,5 ml töménységű peginterferon alfa-2b-oldat készíthető, amennyiben az oldás az előírásnak megfelelően történik.

PegIntron 150 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz

Injekciós üvegenként 150 mikrogramm peginterferon alfa-2b-t tartalmaz, fehérjetartalom alapján meghatározva.

Az injekciós üvegben lévő porból 150 mikrogramm/0,5 ml töménységű peginterferon alfa-2b-oldat készíthető, amennyiben az oldás az előírásnak megfelelően történik.

A hatóanyag kombináns interferon alfa-2b* és monometoxi-polietilén-glikol kovalens konjugátuma. A készítmény hatáserőssége nem összevethető ugyanebbe a terápiás csoportba tartozó más pegilált vagy nem pegilált fehérjével (lásd 5.1 pont).

* rDNA-technológiával előállítva *E. coli*-ban, mely géntechnológiai úton módosított, humán leukocytákból kivont interferon alfa-2b gént hordozó plazmid-hibridet tartalmaz.

Ismert hatású segédanyagok:

Minden injekciós üveg 40 mg szacharózt tartalmaz 0,5 milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Fehér por.
Tiszta és szintelen oldószer.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőttek (hármás kombináció)

A PegIntron hármás kombinációban ribavirinnel és boceprevirrel együtt javallott 1-es genotípusú, krónikus hepatitis C- (KHC-) fertőzés kezelésére olyan, korábban nem kezelt vagy sikertelenül kezelt felnőtt (18 éves és annál idősebb) betegeknél, akiknek kompenzált májbetegségük van (lásd 5. 1 pont).

Kérjük, olvassa el a ribavirin és a boceprevir alkalmazási előírását is, ha a PegIntron ezekkel együtt kerül alkalmazásra.

Felnőttek (kettős kombináció és monoterápia)

A PegIntron felnőtt korú (18 éves és annál idősebb), KHC-ben szenvedő betegek kezelésére javallott, akik hepatitis C vírus RNS (HCV-RNS) pozitívak, beleértve a kompenzált cirrhosisban szenvedő és/vagy a klinikailag stabil, HIV-vel társfertőzött betegeket is (lásd 4.4 pont).

PegIntron ribavirinnel kombinációban (kettős kombináció) KHC-fertőzés kezelésére javallott korábban nem kezelt felnőtt betegeknél, beleértve a klinikailag stabil, HIV-vel társfertőzött betegeket és azokat, akiknél eredménytelen volt a korábbi (pegilált vagy nem pegilált) interferon alfa és ribavirin kombinációjával történő kezelés vagy az interferon alfa monoterápia (lásd 5.1 pont).

Az interferon monoterápia, így a PegIntron is, elsősorban ribavirin-intolerancia, ill. a ribavirin-kezelés ellenjavallatainak fennállása esetén indokolt.

Kérjük, olvassa el a ribavirin alkalmazási előírását is, ha a PegIntron ribavirinnel együtt kerül alkalmazásra.

Gyermekek (kettős kombináció)

A PegIntron ribavirinnel végzett kombinációs kezelés részeként azoknak a 3 éves vagy ennél idősebb gyermekeknek és azoknak a serdülőknek a kezelésére javasolt, akik krónikus hepatitis C-ben szenvednek, korábban nem kezelték őket, a májműködésük nem dekompenzált, és akik HCV-RNS-pozitívak.

Amikor úgy döntünk, hogy a kezeléssel nem várjuk meg a felnőttkor elérését, fontos figyelembe venni, hogy a kombinációs kezelés gátolta a növekedést, mely néhány betegnél visszafordíthatatlan lehet. A kezelésről történő döntésnek minden beteg esetén egyénileg kell történnie (lásd 4.4 pont).

Kérjük, hogy a PegIntron és a ribavirin kombinált alkalmazása előtt tanulmányozza át a ribavirin kapszula vagy belsőleges oldat alkalmazási előírását.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést csak olyan orvos kezdeményezheti és ellenőrizheti, aki jártas a hepatitis C-ben szenvedő betegek ellátásában.

Adagolás

A PegIntront hetente egyszer, subcutan injekcióban kell beadni. A felnőtték gyógyszeradagja attól függ, hogy (kettős vagy hármás) kombinációs kezelésként vagy monoterápiaként alkalmazzák-e a PegIntront.

PegIntronnal történő (kettős vagy hármas) kombinációs kezelés

Kettős kombináció (PegIntron ribavirinnel): minden felnőtt és 3 éves és annál idősebb gyermek betegre vonatkozik.

Hármas kombináció (PegIntron ribavirinnel és boceprevirrel): 1-es genotípusú KHC fertőzésben szenvedő felnőtt betegekre vonatkozik.

Felnőttek – Beadandó adag

Heti 1,5 mikrogramm/ttkg PegIntron, ribavirin kapszulával kombinációban adva.

A PegIntron ribavirinnel kombinálendő 1,5 µg/ttkg megcélzott dózist testtömeg-kategóriák alapján a PegIntron hatáserősségétől függően az **1. táblázatnak** megfelelően lehet beadni. A ribavirin kapszulát szájon át, az adagot két részre elosztva (reggel és este), étkezés közben kell bevenni.

1. táblázat Adagolás kombinációs kezeléshez*

Testtömeg (kg)	PegIntron		Ribavirin kapszula	
	PegIntron hatáserősség (µg/0,5 ml)	Adagolás hetente egyszer (ml)	Napi ribavirin összdózis (mg)	A kapszulák száma (200 mg)
< 40	50	0,5	600	4 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1000	5 ^b
76-80	120	0,5	1000	5 ^b
81-85	120	0,5	1200	6 ^c
86-105	150	0,5	1200	6 ^c
> 105	150	0,5	1400	7 ^d

a: reggel 2, este 2

b: reggel 2, este 3

c: reggel 3, este 3

d: reggel 3, este 4

* Olvassa el a boceprevir alkalmazási előírását a boceprevir hármas kombinációban való alkalmazáskor használandó adag részleteiről.

Felnőttek - A kezelés időtartama Terápia-naïv betegek

Hármas kombináció: Olvassa el a boceprevir alkalmazási előírását.

Kettős kombináció: A tartós virológiai válasz előrejelezhetősége - Azoknál az 1-es genotípusú vírussal fertőzött betegeknél, akiknél nem sikerül elérni a HCV-RNS kimutathatatlanságát, vagy nem következik be megfelelő virológiai válasz a 4. vagy 12. héten, nagy valószínűséggel a tartós virológiai válasz sem alakul ki, így esetükben a terápia befejezését kell mérlegelni (lásd még 5.1 pont).

• 1-es genotípus:

- Azoknál a betegeknél, akiknél a HCV-RNS nem mutatható ki a 12. kezelési héten, a kezelést további 9 hónapon keresztül (összesen 48 hétig) kell folytatni.

- Azoknál a betegeknél, akiknél a HCV-RNS-szint kimutatható ugyan a 12. kezelési héten, de ez a kiindulási értékhez képest ≥ 2 loggal csökkent, a kezelést újra kell értékelni a 24. héten, és amennyiben a HCV-RNS detektálhatatlanná válik, a teljes kezelést le kell folytatni (tehát összesen 48 héten át).

Ha azonban a HCV-RNS a 24. héten még mindig kimutatható, a kezelés abbahagyását kell mérlegelni.

- A betegek azon alcsoportjában, akik 1-es genotípussal fertőzöttek és vírusterhelésük alacsony (< 600 000 NE/ml), és akik a terápia 4. hetén HCV-RNS-negatívvá válnak, és a 24. héten továbbra is HCV-RNS-negatívak, azoknál a kezelést be lehet fejezni ezen 24 hetes kezelés után, vagy folytatni lehet további 24 héten keresztül (összesen 48 hetes kezelési időtartam). Az összesen 24 hetes kezelési időtartam azonban a relapsus nagyobb kockázatával járhat, mint a 48 hetes kezelési időtartam (lásd 5.1 pont).

- 2-es vagy 3-as genotípus:
Minden beteg kezelése 24 hétig javasolt a kettős kombinációval, kivéve a HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeket, akik 48 héten keresztül tartó kezelést kell kapjanak.
- 4-es genotípus:
Általában a 4-es genotípussal fertőzött betegek gyógyítását nehezebbnek tartják, és a korlátozott mértékű vizsgálati adatok (n=66) azt mutatják, hogy a kezelés időtartama megegyezik az 1-es genotípusú betegek kettős kezelésével.

Felnőttek - A kezelés időtartama - HCV/HIV társfertőzés

Kettős kombináció: A HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek kettős kombinációs kezelésének javasolt időtartama a genotípustól függetlenül 48 hét.

A válasz és a válasz elmaradásának előrejelezhetősége HCV/HIV társfertőzés esetén - A korai, 12. héten belül jelentkező virológiai válasz, mely alatt a vírusterhelés 2 log értékkel való csökkenését vagy a HCV-RNS-szint kimutathatóságának hiányát kell érteni, a tartós válasz előrejelzőjének bizonyult. A tartós válasz negatív prediktív értéke PegIntron és ribavirin kombinációs kezelésben részesülő HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél 99% volt (67/68; 1. vizsgálat), (lásd 5.1 pont). 50%-os pozitív prediktív értéket észleltek (52/104; 1. vizsgálat) a kettős kombinációs kezelésben részesülő HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél.

Felnőttek - A kezelés időtartama – ismételt kezelés

Hármas kombináció: Olvassa el a boceprevir alkalmazási előírását.

Kettős kombináció: A tartós virológiai válasz előrejelezhetősége Minden betegnek, genotípustól függetlenül, akinél a HCV-RNS a 12. héten a kimutatható érték alatt van, 48 héten keresztül kell kapnia a kettős kezelést. Ismételten kezelt betegeknél, akiknél nem következik be virológiai válasz a 12. héten (vagyis a HCV-RNS nem csökken a kimutathatósági szint alá), valószínűleg tartós virológiai válasz sem alakul ki a 48 héten keresztül folytatott kezelés után (lásd még 5.1 pont). A 48 hétnél hosszabb ideig tartó, pegilált interferon alfa-2b és ribavirin kombinációval végzett újbóli kezelést 1-es genotípusú, kezelésre nem reagáló betegeknél nem vizsgálták.

Gyermekek (csak kettős kombináció) – Beadandó adag

A 3 éves és ennél idősebb gyermekek és serdülők adagját a PegIntron esetében a testfelület, a ribavirin esetében a testtömeg alapján kell meghatározni. Az ajánlott PegIntron adag $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{hét}$ subcutan adva, kombinálva szájon át, étkezés mellé adott, napi két részre osztott (reggel és este), 15 mg/ttkg/nap ribavirinnel.

Gyermekek (csak kettős kombináció) – A kezelés időtartama

- 1-es genotípus:
A kettős kezelés javasolt időtartama 1 év. A standard interferonnal kombinált kezelésben részesült gyermek betegek klinikai adatait extrapolálva (negatív prediktív érték 96% az interferon alfa-2b/ribavirinre), azoknál a betegeknél, akik a 12. hétig tartó kezelés után nem mutatnak virológiai választ, nagy valószínűséggel nem alakul ki tartós virológiai válasz. Ezért azoknál a PegIntron/ribavirin kombinációs kezelésben részesülő gyermek és serdülő betegeknél, akiknél a 12. héten a kezelés előtti értékhez képest $< 2 \log_{10}$ a HCV-RNS-szint csökkenése, vagy a 24. héten a HCV-RNS kimutatható, a kezelés befejezése javasolt.
- 2-es vagy 3-as genotípus:
A kettős kombinációval történő kezelés javasolt időtartama 24 hét.
- 4-es genotípus:
Mindössze 5, 4-es genotípussal fertőzött gyermeket és serdülőt kezeltek PegIntron/ribavirin klinikai vizsgálat során. A kettős kezelés javasolt időtartama 1 év. A kezelés befejezése javasolt azoknál a PegIntron/ribavirin kombinációs kezelésben részesülő gyermek és serdülő betegeknél, akiknél a 12. héten a kezelés előtti értékhez képest $2 \log_{10}$ -nál kisebb a HCV-RNS-szint csökkenés, vagy a 24. héten a HCV-RNS kimutatható.

PegIntron monoterápia – Felnőttek

Beadandó adag

Monoterápia esetén a PegIntron adagja 0,5 vagy 1,0 µg/ttkg/hét. A rendelkezésre álló legkisebb hatáserősségű PegIntron 50 µg/0,5 ml, ezért 0,5 µg/ttkg/hét dózis esetén a megfelelő adagot a beadandó térfogatmennyiség **2. táblázat** szerinti szabályozásával kell meghatározni. Az 1,0 µg/ttkg adag esetében hasonló térfogatbeállítás lehetséges, illetve változtatni lehet az alkalmazott hatáserősséget a **2. táblázatban** foglaltak szerint. A PegIntron monoterápiát HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

2. táblázat Adagolás monoterápiában

Testtömeg (kg)	0,5 µg/ttkg		1,0 µg/ttkg	
	PegIntron hatáserősség (µg/0,5 ml)	Adagolás hetente egyszer (ml)	PegIntron hatáserősség (µg/0,5 ml)	Adagolás hetente egyszer (ml)
30-35	50*	0,15	80	0,15
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Az injekciós tollal beadható legkisebb mennyiség 0,2 ml.

* Injekciós üveget kell használni.

** A 120 kg-nál nagyobb testtömegű betegek esetén a PegIntron adagját a beteg testtömege alapján kell kiszámítani. Ez szükségessé teheti a PegIntron különböző hatáserősségeinek és térfogatainak kombinálását.

A kezelés időtartama

Azoknál a betegeknél, akiknél virológiai válasz észlelhető a 12. héten, a kezelést további 3 hónapon keresztül (összesen hat hónapig) kell folytatni. A kezelés egy évre történő meghosszabbításáról való döntést a kórjóslati tényezők (pl. genotípus, életkor < 40 év, férfi nem, áthidaló fibrosis) figyelembevételével kell meghozni.

Dózismódosítás minden betegre vonatkozóan (monoterápia és kombinációs kezelés)

A PegIntron monoterápiában vagy kombinációs kezelésben történő alkalmazásának ideje alatt jelentkező súlyos mellékhatások vagy laboratóriumi eltérések észlelésekor ezek megszűnéséig megfelelően módosítani kell a PegIntron és/vagy ribavirin adagjait. Nem ajánlott a boceprevir adagjának csökkentése. A boceprevirt nem szabad PegIntron és ribavirin nélkül alkalmazni. Mivel az adagolás betartása fontos lehet a terápia kimenetele szempontjából, a PegIntron és a ribavirin adagját lehetőség szerint a jelenlegi standard dózist minél jobban megközelítő szinten kell tartani. A dózismódosítási irányelveket klinikai vizsgálatokban dolgozták ki.

A kombinációs kezelés dóziscsökkentésének irányelvei

2a. táblázat A laboratóriumi eredményeken alapuló dózismódosítás irányelvei kombinációs kezelés esetén

Laboratóriumi értékek	Csak a ribavirin napi adagját kell csökkenteni (lásd 1. megjegyzés), ha:	Csak a PegIntron adagját kell csökkenteni (lásd 2. megjegyzés), ha:	Fel kell függeszteni a kombinált kezelést, ha:
Haemoglobinszint	≥ 8,5 g/dl, és < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Felnőttek: Haemoglobinszint: ha kompenzált szívbetegség szerepel a kórelőzményben Gyermekek és serdülők: nem vonatkozik rájuk	A haemoglobinszint ≥ 2 g/l-es csökkenése a kezelés bármely négy hetes időszakában (tartós dóziscsökkentés)		< 12 g/dl négy héttel a dóziscsökkentés után
Fehérvérsejtszám	-	≥ 1,0 × 10 ⁹ /l, és	< 1,0 × 10 ⁹ /l

Laboratóriumi értékek	Csak a ribavirin napi adagját kell csökkenteni (lásd 1. megjegyzés), ha:	Csak a PegIntron adagját kell csökkenteni (lásd 2. megjegyzés), ha:	Fel kell függeszteni a kombinált kezelést, ha:
		$< 1,5 \times 10^9/l$	
Neutrofil sejtszám	-	$\geq 0,5 \times 10^9/l$, és $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Thrombocytaszám	-	$\geq 25 \times 10^9/l$, és $< 50 \times 10^9/l$ (felnőttek) $\geq 50 \times 10^9/l$, és $< 70 \times 10^9/l$ (gyermekek és serdülők)	$< 25 \times 10^9/l$ (felnőttek) $< 50 \times 10^9/l$ (gyermekek és serdülők)
Bilirubin, direkt	-	-	$2,5 \times \text{NTFH}^*$
Bilirubin, indirekt	$> 5 \text{ mg/dl}$	-	$> 4 \text{ mg/dl}$ (4 heten keresztül)
Szérum-kreatinin	-	-	$> 2,0 \text{ mg/dl}$
Kreatinin-clearance (CrCL)			Fel kell függeszteni a ribavirint, ha a CrCL $< 50 \text{ ml/perc}$
Alanin-aminotranszferáz (ALT) vagy aszpartát-aminotranszferáz (ASAT)	-		A kezelés előtti érték 2-szerese és $> 10 \times \text{NTFH}^*$ A kezelés előtti érték 2-szerese és $> 10 \times \text{NTFH}^*$

* A normál tartomány felső határa.

1. megjegyzés: Felnőtteknél a ribavirin adagjának első csökkentése napi 200 mg-mal történik (kivéve a napi 1400 mg-ot kapó betegeknél, akiknél az adag csökkentése napi 400 mg legyen). Amennyiben a ribavirin adagjának másodszeri csökkentése szükséges, az további 200 mg/nap legyen. Azok a betegek, akiknek ribavirin adagját napi 600 mg-ra csökkentették reggel egy 200 mg-os kapszulát, este pedig két 200 mg-os kapszulát kapnak. Gyermkeknél és serdülőknél a ribavirin adagját először 12 mg/ttkg/napra, másodszer pedig 8 mg/ttkg/napra kell csökkenteni.

2. megjegyzés: Felnőtteknél a PegIntron adagját első alkalommal 1 µg/ttkg/hétre kell lecsökkenteni. Amennyiben a PegIntron adagjának másodszeri csökkentése szükséges, az adagot 0,5 µg/ttkg/hétre kell lecsökkenteni. A PegIntron monoterápiában részesülő betegeknél a monoterápiánál alkalmazandó dóziscsökkentési irányelvekre vonatkozó rész útmutatásait kell követni. Gyermkeknél és serdülőknél a PegIntron adagját először 40 µg/m²/hétre, másodszer pedig 20 µg/m²/hétre kell lecsökkenteni.

A PegIntron dóziscsökkentése felnőtteknél az előírt térfogatmennyiség csökkentésével vagy egy kisebb hatásereőség alkalmazásával érhető el, amint azt a **2b. táblázat** mutatja. Gyermkeknél és serdülőknél a PegIntron dóziscsökkentése úgy történik, hogy az ajánlott adag két lépésben kerül csökkentésre a kiindulási, 60 µg/m²/hét adagról 40 µg/m²/hétre, majd 20 µg/m²/hétre, amennyiben az szükséges.

2b. táblázat Kétlépéses PegIntron dóziscsökkentés kombinációs kezelés esetén felnőtteknél

PegIntron adag első csökkentése 1 µg/ttkg-ra				PegIntron adag második csökkentése 0,5 µg/ttkg-ra			
Testtömeg (kg)	PegIntron hatáserősség (µg/0,5 mg)	Alkalmazandó PegIntron adag (µg)	Alkalmazandó PegIntron térfogat (ml)	Testtömeg (kg)	PegIntron hatáserősség (µg/0,5 mg)	Alkalmazandó PegIntron adag (µg)	Alkalmazandó PegIntron térfogat (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	0,2
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 – 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

PegIntron monoterápia dóziscsökkentésének irányelvei felnőtteknél

A PegIntron monoterápiában részesülő felnőtt betegek esetén alkalmazandó dózismódosítási irányelveket a **3a. táblázat** tartalmazza.

3a. táblázat A laboratóriumi eredményeken alapuló dózismódosítás irányelvei PegIntron monoterápia esetén, felnőtteknél

Laboratóriumi értékek	Felére kell csökkenteni a PegIntron adagját, ha:	Fel kell függeszteni a PegIntron adását, ha:
Neutrofil sejt szám	$\geq 0,5 \times 10^9/l$, és $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Thrombocytaszám	$\geq 25 \times 10^9/l$, és $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

A 0,5 µg/ttkg PegIntron monoterápiában részesülő felnőtt betegek dóziscsökkentését az előírt térfogatmennyiség felére csökkentésével lehet végrehajtani a **3b. táblázat** szerint.

3b. táblázat Csökkentett PegIntron dózis (0,25 µg/ttkg) 0,5 µg/ttkg monoterápiás adagolás esetén felnőtteknél

Testtömeg (kg)	PegIntron hatáserősség (µg/0,5 ml)	Alkalmazandó PegIntron adag (µg)	Alkalmazandó PegIntron térfogat (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-67	80*	16	0,1
68-78	50	20	0,2
79-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

* injekciós tollal beadható legkisebb mennyiség 0,2 ml.

* Injekciós üveget kell használni.

** 120 kg-nál nagyobb testtömegű betegek esetén a PegIntron adagját a beteg testtömege alapján kell kiszámítani. Ez szükségessé teheti a PegIntron különböző hatáserősségeinek és térfogatainak kombinálását.

Az 1,0 µg/ttkg PegIntron monoterápiában részesülő felnőtt betegek dóziscsökkentése az előírt térfogatmennyiség felére csökkentésével érhető el, vagy egy kisebb hatáserősség alkalmazásával, amint a **3c. táblázat** mutatja.

3c. táblázat Csökkentett PegIntron dózis (0,5 µg/ttkg) 1,0 µg/ttkg monoterápiás adagolás esetén, felnőtteknél

Testtömeg (kg)	PegIntron hatáserősség (µg/0,5 ml)	Alkalmazandó PegIntron adag (µg)	Alkalmazandó PegIntron térfogat (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

Az injekciós tollal beadható legkisebb mennyiség 0,2 ml.

* Injekciós üveget kell használni.

** 120 kg-nál nagyobb testtömegű betegek esetén a PegIntron adagját a beteg testtömege alapján kell kiszámítani. Ez szükségessé teheti a PegIntron különböző hatáserősségeinek és térfogatainak kombinálását.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Monoterápia

A PegIntron alkalmazása közepesen, illetve nagyfokban károsodott veseműködésű betegek esetében körültekintést igényel. Közepesen károsodott veseműködésű betegek (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc) a PegIntron kezdő adagjának 25%-os csökkentése javasolt. Nagyfokban károsodott veseműködésű betegek (kreatinin-clearance 15-29 ml/perc) a PegIntron kezdő adagjának 50%-os csökkentése javasolt. A PegIntron < 15 ml/perc kreatinin-clearance-szel rendelkező betegek (lásd 5.2 pont) alkalmazásával kapcsolatosan nem állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.2 pont). A nagyfokban károsodott veseműködésű betegeket, beleértve a haemodialysisre szorulókat is, gondos orvosi ellenőrzés alatt kell tartani. Amennyiben a veseműködés a kezelés során csökken, a PegIntron-terápiát abba kell hagyni.

Kombinációs kezelés

Azokat a betegeket, akiknek kreatinin-clearance-e < 50 ml/perc, tilos PegIntron/ribavirin kombinációval kezelni (lásd a ribavirin alkalmazási előírását). Kombinációs kezelés esetén a károsodott veseműködésű betegeknél az anaemia kialakulását illetően szorosabban kell monitorozni.

Májkárosodás

A májműködés súlyos zavarán szenvedő betegeken nem bizonyították a PegIntron-kezelés hatékonyságát és biztonságosságát, ezért ebben a betegcsoportban tilos a PegIntron alkalmazása.

Időskor (≥ 65 év)

A PegIntron farmakokinetikájában nem észleltek életkorfüggő változásokat. A PegIntron egyszeri dózisaival készült időskorúakon szerzett tapasztalatok alapján az életkor miatt nem szükséges módosítani a PegIntron adagját (lásd 5.2 pont).

Gyermekek

A PegIntron ribavirinnel kombinációban alkalmazható 3 éves és ennél idősebb gyermek betegeknél.

Az alkalmazás módja

A PegIntront subcutan injekcióban kell beadni. A készítmény kezelésével kapcsolatos információkat lásd a 6.6 pontban. Ha a kezelőorvos ezt megfelelőnek tartja, a beteg beadhatja saját magának az injekciót, szükség szerint orvosi követés mellett.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;

- A kórelőzményben szereplő súlyos szívbetegség, beleértve instabil vagy kezeletlen kardiológiai kórképeket is a megelőző 6 hónapban (lásd 4.4 pont);
- Súlyos, esetséggel járó kórállapotok;
- Autoimmun hepatitis vagy más autoimmun kórfolyamat a kórelőzményben;
- A májműködés súlyos zavara vagy dekompenzált májcirrózis;
- Pajzsmirigybetegség a kórelőzményben, kivéve, ha szokásos kezeléssel kontrollálható;
- Epilepsia és/vagy a központi idegrendszer (KIR) működésének károsodása.
- PegIntron HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél, akiknek cirrhosisa van és Child-Pugh pontszáma ≥ 6 .
- PegIntron telbivudinnal történő egyidejű alkalmazása.

Gyermekek

- Fennálló vagy az anamnézisben szereplő súlyos pszichiátriai betegség, különösen a súlyos depresszió, öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkossági kísérlet.

Kombinációs kezelés

Lásd a ribavirin és a boceprevir alkalmazási előírását is, amennyiben a PegIntront kombinációs kezelésben alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Pszichiátriai és központi idegrendszeri (KIR) hatások

A PegIntronnal kezelt néhány betegnél súlyos KIR-i hatásokat, különösen depressziót, öngyilkossági gondolatokat és öngyilkossági kísérletet észleltek a kezelés idején, valamint még a kezelés befejezését követően is, főleg a 6 hónapos követés alatt. Az alfa-interferonokkal megfigyelt további KIR-i hatások közé tartozik az agresszív viselkedés (ami olykor mások ellen irányuló, pl. gyilkossági gondolatok), bipoláris zavarok, mánia, zavartság és a megváltozott elmeállapot. A betegeknél gondosan figyelni kell bármilyen, pszichés zavarokra utaló jeleket vagy tüneteket. Ha ilyen tünetek jelentkeznek, az ilyen nemkívánatos hatások potenciális súlyosságára a gyógyszer felíró orvosnak gondolnia kell, s a megfelelő terápia bevezetésének szükségességét megfontolandó. Ha a pszichiátriai tünetek tartósan fennállnak vagy romlanak, illetve öngyilkossági vagy gyilkossági készlettség állapítható meg, javasolt a PegIntron leállítása és a beteg követése, és ha szükséges, pszichiátriai kezelés megkezdése.

Súlyos pszichiátriai betegségben szenvedő, vagy ilyen kórelőzménnyel rendelkező betegek

Ha a peginterferon alfa-2b-kezelést szükségesnek ítélik olyan felnőtt betegeknél, akiknek súlyos pszichiátriai betegségük van, vagy kórelőzményükben ilyen szerepel, azt csak akkor szabad elkezdni, ha a pszichiátriai betegség megfelelő, személyre szabott diagnosztikája és terápiás ellátása biztosítva van.

- A PegIntron alkalmazása ellenjavallt olyan gyermekeknél és serdülőknél, akiknek súlyos pszichiátriai betegségük van, vagy ilyen szerepel az anamnézisükben (lásd 4.3 pont). Ribavirin és interferon alfa-2b kombinációjával kezelt gyermekeknél és serdülőknél a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos követés során gyakrabban jelentettek öngyilkossági gondolatokat vagy kísérletet, mint felnőtt betegeknél (24%, az 1%-hoz képest). A felnőtt betegekhez hasonlóan gyermekeknél és serdülőknél is észleltek egyéb pszichiátriai mellékhatásokat (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyság).

Szerhasználatban/abúzusban szenvedő betegek

Azoknál a HCV-fertőzött betegeknél, akiknél egyidejűleg szerhasználati (alkohol, kannabis stb.) betegség áll fenn, alfa interferon-kezelés alatt nagyobb a pszichiátriai betegségek kialakulásának vagy a már meglévő pszichiátriai kórképek exacerbációjának a kockázata. Ha az alfa interferon-kezelést szükségesnek ítélik meg ezeknél a betegeknél, a pszichiátriai komorbiditások meglétét és egyéb szerhasználat potenciális lehetőségét a terápia megkezdése előtt gondosan értékelni és megfelelően kezelni kell. Amennyiben szükséges, megfontolandó egy mentálhigiénés gondozót vagy függőség-specialistát is bevonó, komplex megközelítés, a beteg értékelése, kezelése és követése céljából. A betegeket szorosan monitorozni kell a kezelés alatt és a kezelés befejezése után is. Pszichiátriai kórképek és a szerhasználat újbóli megjelenésekor vagy kialakulásakor korai beavatkozás ajánlott.

Növekedés és fejlődés (gyermek és serdülők)

A legfeljebb 48 hétig tartó terápia ideje alatt a 3 és 17 év közötti betegeknél gyakran figyeltek meg fogyást és retardált növekedést. A pegilált interferon/ribavirin kombinációs terápiában részesített gyermekek esetében a rendelkezésre álló hosszútávú adatok jelentős növekedés visszamaradást jeleznek. Az alanyok 32%-ánál (30/94) 5 évvel a kezelés befejezését követően az életkornak megfelelő testmagasság >15 percentiles csökkenését mutatták ki (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Az esetek egyenkénti előny/kockázat értékelése gyermekeknél

A kezelés várható előnyeit alaposan mérlegelni kell a gyermekekkel és serdülőkkel végzett klinikai vizsgálatok során megfigyelt biztonságossági kockázatok figyelembe vételével (lásd 4.8 és 5.1 pont).

- Fontos figyelembe venni, hogy a kombinációs kezelés a növekedés visszamaradását okozta, mely a betegek egy részénél alacsonyabb testmagasságot eredményezett.
- Ezt a kockázatot a gyermek betegségének sajátosságaival kell összevetni, például a betegség progressziójára utaló bizonyítékkal (főként a fibrosissal), a betegség progresszióját hátrányosan befolyásoló társbetegségekkel (mint pl. HIV-társfertőzés), csakúgy mint a terápiás változások prognosztikai faktoraival (HCV genotípus és vírusterheltség).

Amennyiben lehetséges, a növekedésgátló hatás veszélyének csökkentése érdekében a gyermeket a pubertáskori hirtelen növekedés időszaka után kell kezelni. Habár az adatok mennyisége korlátozott, az ötéves obszervációs követéses vizsgálat során nem jegyezték fel a nemi érés kifejtett hosszú távú hatásokra utaló bizonyítékot.

Onkológiai indikációkban a nagy dózissal kezelt betegek egy részénél (rendszerint időskorúaknál) kifejezettebb tompultságot és kómát észleltek, köztük encephalopatiás eseteket is. Bár ezek a hatások általában reverzibilisek, teljes megszűnésük néhány beteg esetében akár 3 hetet is igénybe vett. Nagy dózisú alfa-interferon-kezelés mellett nagyon ritkán konvulziók jelentkeztek.

A kiválasztott hepatitis C vizsgálatokban minden betegnél történt májbiopszia a beválasztást megelőzően, azonban bizonyos esetekben (pl. 2-es és 3-as genotípussal fertőzött betegeknél) a kezelés lehetséges volt szövettani megerősítés nélkül. A kezelést megelőző májbiopszia elvégzésének szükségességéről az érvényes kezelési irányelvek ismeretében kell dönteni.

Heveny túlérzékenység

Az interferon alfa-2b-kezelés alatt ritkán akut túlérzékenységi reakciókat (pl. urticariát, angiooedémát, hörgőgörcsöt, anaphylaxiát) észleltek. Ha a PegIntron-kezelés alatt ilyen reakciók jelentkeznek, azonnal abba kell hagyni a terápiát, és megfelelő kezelést kell kezdeni. A múlt jellegű bőrkiütés nem teszi szükségessé a kezelés megszakítását.

Szív- és érrendszer

Az interferon alfa-2b-kezeléshez hasonlóan, azokat a PegIntron-kezelésben részesülő felnőtt betegeket, akiknek a kórelőzményében pangásos szívelégtelenség, myocardialis infarctus és/vagy korábbi, illetve jelenleg is meglévő szívritmuszavar szerepel, gondosan ellenőrizni kell. Azoknál a betegknél, akiknek szívbetegségük van, a kezelés elkezdése előtt, illetve annak ideje alatt elektrokardiográfiás vizsgálatot javasolt végezni. A (főként supraventricularis) szívritmuszavarok általában reagálnak a hagyományos kezelésre, azonban a PegIntron-kezelés abbahagyására is szükség lehet. Olyan gyermekekkel és serdülőkkel kapcsolatosan, akiknek kórelőzményében szívbetegség szerepel, nincs adat.

Májelégtelenség

A PegIntron cirrhotikus betegek esetében fokozza a decompensatio hepatis és a halál bekövetkezésének kockázatát. A többi interferonhoz hasonlóan a PegIntron adását is abba kell hagyni a májműködés dekompenzációját felvető véralvadási paraméterek megnyúlása esetén. Cirrhotikus betegek esetében a májenzimeket és a májfunkciót szorosan monitorozni kell.

Lázás állapot

Bár az interferon-kezelés során gyakran jelentett influenzaszerű tünetegyüttes részeként is jelentkezhet lázas állapot, a tartós lázas állapot egyéb okait ki kell zárni.

Folyadékhiánytartás

Alfa-interferonokkal kezelt betegek egy részénél folyadékhiány okozta hypotenziót észleltek, ezért a PegIntron-kezelés ideje alatt a megfelelő hidráltást fenn kell tartani. Folyadékpótlásra is szükség lehet.

Tüdőbetegségek

Az alfa-interferonnal kezelt betegeknél ritkán pulmonalis infiltrátumokat, pneumonitist és pneumóniát észleltek, ami esetenként fatális kimenetelű volt. Minden olyan betegnél, akinél lázas állapot, köhögés, dyspnoe vagy más légzőszervi tünet alakul ki, mellkasröntgen-vizsgálatot kell végezni. Ha a mellkasröntgen pulmonalis infiltrátumokat bizonyít, vagy a légzésfunkció romlására van bizonyíték, a beteget gondosan monitorozni kell, és szükség esetén abba kell hagyni az alfa-interferon adását. Úgy tűnik, hogy az alfa-interferon-kezelés azonnali abbahagyása és kortikoszteroidok adása a pulmonalis mellékhatások megszűnésével jár.

Autoimmun betegségek

Az alfa-interferonokkal végzett kezelés során autoantitestek és autoimmun betegségek kialakulásáról számoltak be. Az autoimmun betegségek kialakulására predisponált betegek fokozottan veszélyeztetettek lehetnek. Azokat a betegeket, akiknél autoimmun betegségre utaló panaszok és tünetek jelentkeznek, gondosan ki kell vizsgálni, és az interferon-kezelés folytatásának előnyeit és kockázatait ismételtelen fel kell mérni (lásd még 4.4 pont „Pajzsmirigybetegségek” és 4.8 pont). Interferonnal kezelt krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél Vogt-Koyanagi-Harada- (VKH-) szindróma esetekről számoltak be. Ez a szindróma a szemeket, a hallószervet, az agyhártyákat és a bőrt érintő granulomatózus, gyulladásszerű elváltozás. Amennyiben a VKH-szindróma gyanúja áll fenn, a víruselleni kezelést le kell állítani, és kortikoszteroid-terápiát kell kezdeni (lásd 4.8 pont).

Szembetegségek

Az alfa-interferonokkal végzett kezeléseket után ritka esetekben szembetegségeket, köztük retinalis vérzéseket, retinalis exudátumokat, serosus retinaleválás, továbbá az arteria vagy vena centralis retinae elzáródását jelentették (lásd 4.8 pont). A kezelés elkezdése előtt minden betegnél szemészeti vizsgálatot kell végezni. Minden olyan betegnél, aki szemtüneteket panaszol, beleértve a látásélesség csökkenését vagy a látótérkiesést, azonnal teljes körű szemészeti vizsgálatot kell végezni. A PegIntron-kezelés ideje alatt ajánlatos rendszeres időközönként megismételni a szemészeti ellenőrzést, különösen azoknál a betegeknél, akik olyan betegségben szenvednek, ami retinopathiával járhat, mint például a diabetes mellitus vagy a hipertónia. Újonnan kialakuló vagy súlyosbodó szemészeti betegség esetén megfontolandó a PegIntron abbahagyása.

Pajzsmirigybetegségek

A krónikus hepatitis C miatt alfa-interferonokkal kezelt felnőtt betegeknél ritkán pajzsmirigybetegségek, hypo- vagy hyperthyreosis alakult ki. A PegIntron és ribavirin kombinációval kezelt gyermekek körében 21%-ánál alakult ki thyreoidea stimuláló hormon (TSH)-emelkedés. További körülmények között 2%-uknál a normálérték alsó határa alá történő átmeneti csökkenés volt tapasztalható. A PegIntron-kezelés megkezdése előtt a TSH-szintet meg kell határozni, és az ekkor felfedezett bármilyen pajzsmirigy-rendellenességet a szokásos módon kezelni kell. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés ideje alatt pajzsmirigy-diszfunkcióra utaló tünetek alakulnak ki, meg kell mérni a TSH-szintjét. Pajzsmirigy-diszfunkció esetén a PegIntron-kezelést akkor szabad folytatni, ha a TSH-szint gyógyszeres kezeléssel a normál tartományon belül tartható. A pajzsmirigy-működési zavar elhárítása érdekében a gyermekeket és serdülőket 3 havonta monitorozni kell (pl. TSH).

Metabolikus zavarok

Hypertriglyceridaemiát, illetve a hypertriglyceridaemia rosszabbodását figyelték meg, mely esetenként súlyos volt. Ezért a lipidszintek ellenőrzése javasolt.

HCV/HIV társfertőzés

Mitokondriális toxicitás és tejsav-acidózis:

HIV-társfertőzéses, HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) kezelésben részesülő betegeket fokozottan fenyegetheti a tejsav-acidózis kockázata. Körültekintően kell eljárni a PegIntron és a ribavirin HAART kezelés mellett történő alkalmazásakor (lásd a ribavirin alkalmazási előírását).

Májdekompenzáció HCV/HIV társfertőzésben és előrehaladott cirrhosisban szenvedő betegeknél

Előrehaladott májcirrhosisban szenvedő, HAART kezelésben részesülő, társfertőzéses betegeknél fokozott lehet a májműködés dekompenzációjának és a halálozásnak a kockázata. A kezelés kiegészítése önmagában adott alfa-interferonnal, vagy ribavirinnel kombinációban, a kockázatot tovább növelheti a betegek ezen alcsoportjában. Egyéb, a májműködés dekompenzációjának fokozott veszélyével esetleg összefüggésbe hozható kiindulási tényezők társfertőzésben szenvedő betegeknél a didanozin-kezelés és az emelkedett szérum bilirubinszint.

A retrovírus-elleni (ARV) és hepatitis-elleni kezelésben egyaránt részesülő, társfertőzésben szenvedő betegeket szoros ellenőrzés alatt kell tartani, meg kell határozni a Child-Pugh pontszámukat a kezelés alatt. A hepatitis-elleni kezelést a májdekompenzáció irányában haladó betegeknél haladéktalanul le kell állítani, és az ARV-kezelést újra kell gondolni.

Hematológiai eltérések HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél

HCV/HIV társfertőzésben szenvedő peginterferon alfa-2b/ribavirin-kezelésben és HAART kezelésben részesülő betegeknél a hematológiai eltérések (neutropenia, thrombocytopenia és anaemia) kialakulásának a kockázata fokozott lehet a csak HCV-vel fertőzött betegekhez képest. Bár az eltérések nagyrésze dóziscsökkentéssel megoldható, a betegek e csoportja esetében javasolt a hematológiai paraméterek szoros ellenőrzése (lásd 4.2 pont, alább „Laboratóriumi vizsgálatok” és a 4.8 pont).

A PegIntron és ribavirin kombinációs kezeléssel és zidovudinral kezelt betegeknél fokozott az anaemia kialakulásának a kockázata, ezért e kombinációban a zidovudin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Alacsony CD4-sejtszámmal rendelkező betegek

A HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek körében a 200 sejt/ μ l-nél alacsonyabb CD4-sejtszámú betegekkel kapcsolatosan a hatásosságot és biztonságosságot illetően a rendelkezésre álló adatok mennyisége korlátozott (N= 25). Az alacsony CD4-sejtszámú betegeknél ezért indokolt az elővigyázatosság.

Tanácsos a HCV-kezeléssel párhuzamosan szedett retrovírus-elleni készítmények alkalmazási előírását áttanulmányozni a termékspecifikus elővigyázatossági és toxicitás-kezelési eljárásokkal kapcsolatos tudnivalók, valamint a PegIntronnal és a ribavirinnel esetlegesen kialakuló átfedő toxicitás miatt.

HCV/HBV társfertőzés

Hepatitis B vírus reaktiválódást (köztük súlyos szövödményekkel járókat is) jelentettek hepatitis B és hepatitis C társfertőzésben szenvedő betegeknél az interferon alkalmazásakor. Úgy tűnik, hogy az ilyen reaktiváció gyakorisága alacsony.

A hepatitis C interferonnal történő kezelésének megkezdése előtt minden betegnél hepatitis B szűrővizsgálatot kell végezni; a hepatitis B és C társfertőzésben szenvedő betegeket az érvényes klinikai irányelveknek megfelelően kell monitorozni és kezelni.

Fog- és fogágybetegségek

Akár a fogak elvesztéséhez is vezető fog- és fogágybetegségeket észleltek kombinált PegIntron- és ribavirin-kezelésben részesülő betegeknél. Emellett a PegIntronnal és ribavirinnel történő tartós kombinált kezelés során a szájszárazság is károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a szájnyalvákára. A betegeknek naponta kétszer alaposan fogat kell mosniuk, és rendszeres fogászati ellenőrzésre kell járniuk. Ezenkívül a betegek egy részénél hányás jelentkezhet. A betegnek azt kell javasolni, hogy ha ez a mellékhatás jelentkezik, akkor utána alaposan öblítsék ki a szájukat.

Szervátültetésen átesett betegek

Az önmagában vagy ribavirinnel kombinációban alkalmazott PegIntron hatékonyságát és biztonságosságát hepatitis C kezelésére nem vizsgálták máj- vagy egyéb szervátültetésen átesett betegeken. Az előzetes adatok azt mutatják, hogy az interferon alfa-kezelés esetleg a vesetranszplantátum gyakoribb kilökődésével járhat. Májtranszplantátum kilökődéséről szintén beszámoltak.

Egyéb

Alfa-interferon psoriasis és sarcoidosist súlyosbító hatásáról szóló beszámolók miatt psoriasisban vagy sarcoidosisban szenvedő betegek esetében csak akkor alkalmazható PegIntron, ha a kezelés várható előnyei felülmúlják annak lehetséges veszélyeit.

Laboratóriumi vizsgálatok

A PegIntron-kezelés elkezdése előtt minden betegnél el kell végezni a szokásos hematológiai, vérkémiai, valamint pajzsmirigyfunkciós vizsgálatokat. A kezelés elkezdése előtt a következő ajánlásnak tekinthető kiindulási értékek elfogadhatóak:

- Thrombocytaszám $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
- Neutrophil leukocytaszám $\geq 1500/\text{mm}^3$
- TSH-szint a normál tartományban kell lennie

Laboratóriumi vizsgálatokat a kezelés 2. és 4. hetében, majd ezt követően a klinikai megítélésnek megfelelő rendszerességgel szükséges végezni. A kezelés alatt rendszeres időközönként HCV-RNS-meghatározást kell végezni (lásd 4.2 pont).

Hosszú távú fenntartó monoterápia

Egy klinikai vizsgálat azt mutatta, hogy a peginterferon alfa-2b alacsony dózisban (0,5 µg/ttkg/hét) adva hosszú távú fenntartó monoterápiaként (átlagosan 1,5 éven keresztül) nem hatásos a betegség progressziójának megelőzésében kompenzált cirrhosisban szenvedő, a kezelésre nem reagáló betegek esetében. Az ilyen kezelésben nem részesült betegekhez képest nem észleltek az első klinikai eseményig (májdekompenzáció, hepatocellularis carcinoma, halál és/vagy májtranszplantáció) eltelt időben mutatkozó, statisztikailag szignifikáns különbséget. A PegIntront ezért nem szabad hosszú távú fenntartó monoterápiaként alkalmazni.

Fontos információk a PegIntron egyes összetevőiről

Ritkán előforduló, örökletes fruktóz-intoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányában a készítmény nem alkalmazható.

A készítmény 0,7 ml-e kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszer-prolcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Telbivudin

Egy klinikai vizsgálat, mely a napi 600 mg telbivudin hetente egyszer 180 mikrogramm subcutan alkalmazott pegilált interferon alfa-2a-val történő kombinációjának alkalmazását tanulmányozta, azt mutatja, hogy ez a kombináció a peripheriás neuropathia kialakulásának megnövekedett kockázatával jár. Ezen események mechanizmusa nem ismert (lásd a telbivudin alkalmazási előírásának 4.3, 4.4 és 4.5 pontját). Továbbá, a telbivudin interferonokkal történő egyidejű alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát krónikus hepatitis B-kezelésben még nem mutatták ki. Ezért a PegIntron telbivudinnal kombinációban történő alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Metadon

Az állandó, fenntartó metadon-terápiában részesült, és korábban peginterferon alfa-2b-t nem kapott, krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél a 4 héten keresztül subcutan 1,5 mikrogramm/ttkg/hét dózisban alkalmazott PegIntron hozzáadása az R-metadon görbe alatti területét (area under the curve =

AUC) kb. 15%-kal növelte (a becült AUC-arányra vonatkozó 95%-os CI: 103-128%). Ennek az eredménynek a klinikai jelentősége nem ismert, azonban a betegeknél a fokozott szedatív hatás, valamint a légzésdepresszió okozta panaszokat és tüneteket monitorozni kell. Különösen a nagy adag metadonnal kezelt betegeknél kell gondolni a QTc-megnyúlás veszélyére.

A peginterferon alfa-2b hatása az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekre

A peginterferon alfa-2b (PegIntron) potenciális interakcióját a metabolikus enzimek szubsztrátaival 3, többszörös adagolású klinikai farmakológiai vizsgálatban értékelték. Ezekben a vizsgálatokban a peginterferon alfa-2b (PegIntron) többszörös adagolásának hatásait vizsgálták hepatitis C vírussal fertőzött vizsgálati alanyoknál (1,5 µg/hét) illetve egészséges alanyoknál (1 µg/hét vagy 3 µg/hét) (4. táblázat). Nem figyeltek meg klinikailag jelentős farmakokinetikai interakciót a peginterferon alfa-2b (PegIntron) és a tolbutamid, a midazolám vagy a dapszon között, következésképp a CYP2C9, a CYP3A4 és az N-acetil-transzferáz által metabolizált gyógyszerek és a peginterferon alfa-2b (PegIntron) egyidejű alkalmazásakor nincs szükség az adag módosítására. A peginterferon alfa-2b (PegIntron) egyidejű alkalmazása koffeinnel vagy dezipraminnal enyhén növelte a koffein és a dezipramin expozícióját. Abban az esetben, ha a betegek a PegIntront együtt kapják a CYP1A2 vagy a CYP2D6 által metabolizált gyógyszerekkel, a citokróm P 450 aktivitás-csökkenés mértéke valószínűleg nem jár klinikai hatással, kivéve a szűk terápiás ablakkal rendelkező gyógyszereket (5. táblázat).

4. táblázat A peginterferon alfa-2b hatása az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekre

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszer	Peginterferon alfa-2b adag	Vizsgálati populáció	Farmakokinetikai átlag (arány peginterferon alfa-2b-vel és anélkül)	
			AUC (90%-os CI)	C _{max} (90%-os CI)
Koffein (CYP1A2 szubsztrát)	1,5 µg/ttkg/hét (4 hét)	Krónikus hepatitis C-ben szenvedő alanyok (N=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 µg/ttkg/hét (4 hét)	Egészséges alanyok (N=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 µg/ttkg/hét (2 hét)	Egészséges alanyok (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamid (CYP2C9 szubsztrát)	1,5 µg/ttkg/hét (4 hét)	Krónikus hepatitis C-ben szenvedő alanyok (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	NA
	1 µg/ttkg/hét (4 hét)	Egészséges alanyok (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	NA
	3 µg/ttkg/hét (2 hét)	Egészséges alanyok (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Dextrometorfán hidrobromid (CYP2D6 és CYP3A4 szubsztrát)	1,5 µg/ttkg/hét (4 hét)	Krónikus hepatitis C-ben szenvedő alanyok (N=22)	0,96### (0,73; 1,26)	NA
	1 µg/ttkg/hét (4 hét)	Egészséges alanyok (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	NA
Dezipramin (CYP2D6 szubsztrát)	3 µg/ttkg/hét (2 hét)	Egészséges alanyok (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Midazolám (CYP3A4 szubsztrát)	1,5 µg/ttkg/hét (4 hét)	Krónikus hepatitis C-ben szenvedő alanyok (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,33)
	1 µg/ttkg/hét (4 hét)	Egészséges alanyok (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 µg/ttkg/hét (2 hét)	Egészséges alanyok (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszer	Peginterferon alfa-2b adag	Vizsgálati populáció	Mértani átlag (arány peginterferon alfa-2b-vel és anélkül)	
			AUC (90%-os CI)	C _{max} (90%-os CI)
Dapszon (N-acetil-transzferáz szubsztrát)	1,5 µg/ttkg/hét (4 hét)	Krónikus hepatitis C-ben szenvedő alanyok (N=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

48 órás időintervallumban gyűjtött vizeletből nyert adatok alapján számítva

24 órás időintervallumban gyűjtött vizeletből nyert adatok alapján számítva

5. táblázat Az együttes alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések (körültekintően kell eljárni a PegIntron alábbi gyógyszerekkel való együttes alkalmazásakor)

Gyógyszerek	Jelek, tünetek és kezelés	Mechanizmus és kockázati tényezők
Teofillin	A teofillin együttes alkalmazása a készítménnyel (PegIntron) növelheti a vér teofillin koncentrációját. Körültekintés javasolt a teofillin és a készítmény (PegIntron) együttes alkalmazása esetén. A készítménnyel (PegIntron) való együttes alkalmazáskor figyelembe kell venni a teofillin alkalmazási előírását.	A készítmény (PegIntron) CYP1A2 gátló hatása akadályozza a teofillin metabolizmusát.
Tioridazin	A tioridazin együttes alkalmazása a készítménnyel (PegIntron) növelheti a vér tioridazin koncentrációját. Körültekintés javasolt a tioridazin és a készítmény (PegIntron) együttes alkalmazása esetén. A készítménnyel (PegIntron) való és együttes alkalmazáskor figyelembe kell venni a tioridazin alkalmazási előírását.	A készítmény (PegIntron) CYP2D6 gátló hatása akadályozza a tioridazin metabolizmusát.
Teofillin, Antipirin, Warfarin	Az egyéb interferon készítményekkel való együttadáskor ezen gyógyszerek vérszintjeinek emelkedését jelentették, ezért körültekintően kell eljárni.	Az egyéb gyógyszerek metabolizmusa gátolt lehet a májban.
Zidovudin	Az egyéb interferon készítményekkel való együttadáskor erősödhet a csontvelő funkcióra gyakorolt gátló hatás, illetve előfordulhat, hogy fokozódik a vértetek (például a fehérvérsejtek) számának csökkenése.	A hatásmechanizmus nem ismert, azonban úgy vélik, hogy mindkét gyógyszernek van csontvelő depressziót okozó hatása.
Immunszuppresszív kezelés	Az egyéb interferon készítményekkel való együttadáskor gyengülhet az immunszuppresszív kezelés hatása transzplantált (vese, csontvelő, stb.) betegeknél.	Úgy vélik, hogy szervkilökődési reakciók indukálódhatnak.

PegIntron és ribavirin ismételt adagú farmakokinetikai vizsgálatában nem figyeltek meg farmakokinetikai interakciót.

HCV/HIV társfertőzés

Nukleozid-analógok

A nukleozid-analógok önmagukban vagy más nukleozidokkal kombinációban történő alkalmazása tejsav-acidózist eredményezett. Farmakológiailag, a ribavirin emeli a purinnukleozidok foszforilált metabolitjainak mennyiségét *in vitro*. Ez az aktivitás fokozhatja a purinnukleozid-analógok (pl. didanozin vagy abakavir) által indukált tejsav-acidózis kockázatát. A ribavirin és a didanozin együttadása nem javasolt. Mitokondriális toxicitást, főleg tejsav-acidózist és pancreatitist jelentettek, mely olykor halálos kimentelű volt (lásd a ribavirin alkalmazási előírását).

Az anaemia ribavirin hatására történő súlyosbodását jelentették olyan esetben, amikor a zidovudin a HIV-elleni kezelési séma részét képezte, azonban a pontos mechanizmus még nem tisztázott. A ribavirin és zidovudin együttes alkalmazása az anaemia kialakulásának fokozott kockázata miatt nem javasolt (lásd 4.4 pont). A már kialakított, beállított retrovirus-elleni (ARV) kombinációs kezelésnél a zidovudin helyettesítése megfontolandó. Ez főleg olyan betegeknél lenne fontos, akiknek az anamnézisében korábban már előfordult zidovudin kiváltotta anaemia.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A PegIntron csak abban az esetben javasolt fogamzóképes korú nőknek, ha a kezelés ideje alatt hatékony fogamzásgátlást alkalmaznak.

Ribavirinnel kombinált kezelés

Fokozottan ügyelni kell arra, hogy a PegIntron/ribavirin kombinációt alkalmazó nőbetegek, illetve a férfibetegek partnerei elkerüljék a terhességet. Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. A férfibetegeknek vagy partnerüknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig (lásd a ribavirin alkalmazási előírását).

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az interferon alfa-2b tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Az interferon alfa-2b főemlősöknél bizonyítottan abortív hatású. Valószínűleg a PegIntronnak is van ilyen hatása. Emberben a potenciális veszély nem ismert. A PegIntron csak abban az esetben javasolt terhesség alatt, ha a potenciális előnyök felülműlják a lehetséges magzati kockázatot.

Ribavirinnel kombinált kezelés

A terhesség ideje alatt alkalmazott ribavirin súlyos születési rendellenességeket okoz, ezért a ribavirin-kezelés terhes nőknek ellenjavallt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a gyógyszer összetevői kiválasztódnak-e az emberi anyatejbe. A szoptatott csecsemőt érintő mellékhatások lehetősége miatt a kezelés elkezdése előtt a szoptatást abba kell hagyni.

Termékenység

Nincsenek rendelkezésre álló adatok a PegIntron-kezelés női és férfi fertilitásra kifejtett, lehetséges hatásairól.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Figyelmeztetni kell a betegeket, hogy a PegIntron-kezelés ideje alatt jelentkező kimerültségérzés, aluszékonyság vagy zavartság esetén ne vezessenek járművet, illetve ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Felnőttek

Hármas kombináció

Olvassa el a boceprevir alkalmazási előírását.

Kettős kombináció és monoterápia

A biztonságossági profil összefoglalása

A PegIntron és ribavirin kombinációjával, felnőtteken végzett klinikai vizsgálatok során leggyakrabban, a vizsgálati alanyok több mint felénél jelentett, kezeléssel összefüggő mellékhatások a következők voltak: fáradtság, fejfájás, reakció az injekció helyén. További, az alanyok több mint 25%-ánál jelentett mellékhatások a hányinger, hidegrázás, álmatlanság, anaemia, lázas állapot, izomfájdalom, asthenia, fájdalom, alopecia, anorexia, testtömeg-csökkenés, depresszió, bőrképzési ingerlékenység voltak. A leggyakrabban jelentett mellékhatások általában enyhék, illetve közepesen súlyosak voltak, s az adag módosítása, illetve a terápia abbahagyása nélkül kezelhetőnek bizonyultak. A fáradtság, alopecia, viszketés, hányinger, anorexia, testtömeg-csökkenés, ingerlékenység és álmatlanság PegIntron monoterápiát kapó betegek esetén észrevehetően ritkábban fordul elő, mint kombinált terápiával kezeltéknél (lásd **6. táblázat**).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A következő, kezeléssel összefüggő mellékhatásokat jelentették klinikai vizsgálatok során, illetve forgalomba hozatalt követően peginterferon alfa-2b-kezelésben részesülő felnőtt betegeknek, beleértve a PegIntron monoterápiát illetve a PegIntron/ribavirin-kezelést. Ezek a mellékhatások a **6. táblázatban**, szervrendszerek és gyakoriság szerint vannak felsorolva: (nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) vagy nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

6. táblázat Klinikai vizsgálatok során, illetve a forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások peginterferon alfa-2b-kezelésben részesülő felnőtt betegeknek, beleértve a PegIntron monoterápiát illetve a PegIntron + ribavirin kombinációs kezelést is

Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon gyakori:	Vírusinfekció*, pharyngitis*
Gyakori:	Bakteriális fertőzés (a szepszist is beleértve), gombafertőzés, influenza, emórgúti fertőzés, bronchitis, herpes simplex, sinusitis, otitis media, rhinitis
Nem gyakori:	Fertőzés az injekció beadásának helyén, alsólégúti fertőzés
Nem ismert:	Hepatitis B reaktiváció a HCV/HBV társfertőzött betegeknek
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Anaemia, neutropenia
Gyakori:	Haemolyticus anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, lymphadenopathia
Nagyon ritka:	Aplasticus anaemia
Nem ismert:	Tiszta vörösvértest-aplasia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Gyógyszertúlérzékenység
Ritka:	Sarcoidosis
Nem ismert:	Akut túlérzékenységi reakciók, az angioedemát is beleértve, anaphylaxia és anaphylaxiás reakciók, az anaphylaxiás sokkot is beleértve, idiopathiás thrombocytopeniás purpura, thromboticus thrombocytopeniás purpura, szisztémás lupus erythematosus
Endokrin betegségek és tünetek	
Gyakori:	Hypothyreosis, hyperthyreosis

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Anorexia
Gyakori:	Hypocalcemia, hyperuricemia, dehydratio, fokozott étvágy
Nem gyakori:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridaemia
Ritka:	Diabeticus ketoacidosis
Pszichiátriai kórképek	
Nagyon gyakori:	Depresszió, szorongás*, érzelmi labilitás*, koncentrációs zavar, álmatlanság
Gyakori:	Agresszió, nyugtalanság, düh, hangulatváltozás, viselkedészavar, idegesség, alvászavar, csökkent libido, apathia, szokatlan álmok, sírás
Nem gyakori:	Öngyilkosság, öngyilkossági kísérlet, öngyilkossági gondolatok, pszichózis, hallucináció, pánikroham
Ritka:	Bipoláris zavarok
Nem ismert:	Gyilkos gondolatok, mánia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Fejfájás, szédülés
Gyakori:	Amnesia, memóriazavar, ájulás, migrén, ataxia, zavartság, neuralgia, paraesthesia, hypoaesthesia, hyperaesthesia, hypertonia, aluszékonyság, figyelemzavar, tremor, dysgeusia
Nem gyakori:	Neuropathia, perifériás neuropathia
Ritka:	Görcs
Nagyon ritka:	Cerebrovascularis vérzés, cerebrovascularis ischaemia, encephalopathia
Nem ismert:	Arcidegbénulás, mononeuropathiák
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori:	Látászavar, homályos látás, photophobia, conjunctivitis, szemirritáció, könnymirigy-rendellenesség, szemfájdalom, szemszárazság
Nem gyakori:	Retinális elváltozások
Ritka:	Látásélesség-vesztés vagy látótérkiesés, retinabevérzés, retinopathia, arteria retinalis elzáródása, vena retinalis elzáródása, látóidegyulladás, papilloedema, maculaedema
Nem ismert:	Serosus retinaleválás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Gyakori:	Hallásromlás/hallásvesztés, tinnitus, szédülés
Nem gyakori:	Fülfájdalom
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori:	Palpitatio, tachycardia
Nem gyakori:	Myocardialis infarctus
Ritka:	Congestiv szívelégtelenség, cardiomyopathia, arrhythmia, pericarditis
Nagyon ritka:	Szívizom-ischaemia
Nem ismert:	Pericardialis folyadékgyülem
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori:	Hypotensio, hypertensio, kipirulás
Ritka:	Vasculitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Dyspnoe*, köhögés*
Gyakori:	Dysphonia, epistaxis, légzőszervi rendellenesség, légúti congestio, sinus congestio, nasalis congestio, rhinorrhea, fokozott felsőlégúti váladékozás, pharyngolaryngealis fájdalom

A gyógyszerforgalomba hozatali engedélye megszűnt

Nagyon ritka:	Interstitialis tüdőbetegség
Nem ismert:	Fibrosis pulmonum, pulmonális artériás hipertónia [#]
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Hányás [*] , hányinger, hasi fájdalom, diarrhoea, szájszárazság [*]
Gyakori:	Dyspepsia, gastrooesophagealis reflux betegség, stomatitis, stomatitis ulcerosa, nyelvfájdalom, gingivalis vérzés, constipatio, flatulentia, nodi haemorrhoidales, cheilitis, abdominalis distensio, gingivitis, glossitis, fogbetegség
Nem gyakori:	Pancreatitis, szájüregi fájdalom
Ritka:	Ischeamiás colitis
Nagyon ritka:	Colitis ulcerosa
Nem ismert:	A nyelv pigmentációja
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori:	Hyperbilirubinemia, hepatomegalia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Alopecia, pruritus [*] , bőrszárazság [*] , bőrkiütés [*]
Gyakori:	Psoriasis, fényérzékenységi reakció, maculopapulosus bőrkiütés, dermatitis, erythematous bőrkiütés, eczema, éjszakai izzadás, hyperhidrosis, acne, furunculus, erythema, urticaria, rendellenes hajszerkezet, körömrendellenesség
Ritka:	Cutan sarcoidosis
Nagyon ritka:	Stevens- Johnson-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis, erythema multiforme
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Myalgia, arthralgia, musculoskeletális fájdalom
Gyakori:	Arthritis, hátfájás, izomgörcsök, végtagfájdalom
Nem gyakori:	Csontfájdalom, izomgyengeség
Ritka:	Rhabdomyolysis, myositis, rheumatoid arthritis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori:	Gyakori vizezés, polyuria, vizelet-rendellenesség
Ritka:	Veseelégtelenség, károsodott vesefunkció
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Gyakori:	Aménorrhoea, emlőfájdalom, menorrhagia, menstruációs zavar, ovarium-rendellenesség, hüvelyi rendellenesség, sexualis dysfunctio, prostatitis, erektilis dysfunctio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Reakció az injekció helyén [*] , gyulladás az injekció helyén, fáradtság, asthenia, ingerlékenység, hidegrázás, lázas állapot, influenzaszerű megbetegedés, fájdalom
Gyakori:	Mellkasi fájdalom, mellkasi diszkomfort-érzés, fájdalom az injekció helyén, rossz közérzet, arc-oedema, perifériás oedema, érzékszavar, szomjúság
Ritka:	Necrosis az injekció helyén
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori:	Csökkent testsúly

^{*} Klinikai vizsgálatokban ezek a mellékhatások gyakoriak voltak ($\geq 1/100$ - $< 1/10$) a PegIntron monoterápiával kezelt betegeknél.

[#] Interferon tartalmú készítmények csoportjára vonatkozó általános megjelölés, lásd alább a Pulmonális artériás hipertónia részt.

A kiválasztott mellékhatások leírása felnőttek esetén

A neutropenia és thrombocytopenia az esetek zömében enyhe (WHO 1. vagy 2. fokú) volt. A PegIntron és ribavirin javasolt dózisaival kezelt néhány beteg esetében súlyosabb neutropenia alakult ki (WHO 3. fokú: 39/186 [21%]; WHO 4. fokú: 13/186 [7%]).

Egy klinikai vizsgálat során PegIntron vagy interferon alfa-2b és ribavirin kombinációjával kezelt betegek hozzávetőleg 1,2%-ánál számoltak be életveszélyes pszichiátriai esemény felléptéről a kezelés idején. Ezek közé az események közé tartoztak az öngyilkossági gondolatok és az öngyilkossági kísérlet (lásd 4.4 pont).

A szív- és érrendszeri mellékhatások, különösen a ritmuszavarok – úgy tűnik –, leginkább a kórelőzményben szereplő szív- és érrendszeri betegségekkel, valamint cardiotoxicus hatású szerekkel végzett korábbi kezeléssel hozhatók összefüggésbe (lásd 4.4 pont). Ritkán beszámoltak szívbetegségben nem szenvedő betegeken cardiomyopathiáról, mely az alfa-interferon abbahagyásával esetleg visszafordítható.

Az alfa interferon készítmények esetében pulmonális artériás hipertónia (PAH) eseteiről számoltak be, leginkább a PAH kockázati tényezőivel (például portális hipertónia, HIV-fertőzés, cirrózis) rendelkező betegeknél. Az eseményekről különböző időpontokban számoltak be, jellemzően több hónappal az alfa interferon kezelés kezdetét követően.

Az alfa-interferon alkalmazása során ritkán észlelt szemészeti problémák közé tartozik a retinopathia (pl. macularis oedema), a retinabevérzés, a retinalis artéria, ill. véna elzáródása, retinalis exudatumok, a látásélesség csökkenése vagy látótérkiesés, opticus neuritis és papillooedema (lásd 4.4 pont).

Az alfa-interferonok alkalmazása során számos különböző autoimmun, ill. immunmediált rendellenességet észleltek, pl. pajzsmirigy-rendellenességet, szisztémás kiütéses erythematosust, rheumatoid arthritist (újjonnan megjelenő, illetve súlyosbodó), idiopátiás és thromboticus thrombocytopeniás purpurát, vasculitist, neuropathiát, beleértve a mononeuropathiákat és a Vogt-Koyanagi-Harada-szindrómát is (lásd még 4.4 pont).

HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek

A biztonságossági profil összefoglalása

A PegIntron és ribavirin kombinációs kezelésben részesülő, HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél észlelt egyéb nemkívánatos hatások (melyeket az egyetlen kórokozóval való fertőzöttség esetén nem jelentettek), melyeket a vizsgálatokban több mint 5%-os gyakorisággal jelentettek a következők voltak: orális candidiasis (14%), szerzett lipodisztrófia (13%), csökkent CD4-limfocitaszám (8%), csökkent étvágy (8%), emelkedett gamma-glutamil-transzferáz (9%), hátfájás (5%), emelkedett szérumamiláz (6%), emelkedett szérumtejsav (5%), citolitikus májgyulladás (6%), emelkedett lipáz (6%) és végtagfájdalom (6%).

A kiválasztott mellékhatások leírása

Mitokondriális toxicitás

Mitokondriális toxicitást és tejsav-acidózist jelentettek NRTI-kezelésben részesülő HIV-pozitív betegeknél, akik a HCV-társfertőzés miatt ribavirin-kezelést is kaptak (lásd 4.4 pont).

HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek laboratóriumi paraméterei

Bár a hematológiai toxicitás megnyilvánulásai, úgymint neutropenia, thrombocytopenia és anaemia a HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél gyakrabban fordultak elő, ezek legtöbbje dóziscsökkentéssel kezelhető volt, és ritkán követelt idő előtti kezelés-megszakítást (lásd 4.4 pont).

Hematológiai eltéréseket gyakrabban jelentettek PegIntron és ribavirin kombinációs kezelésben részesülő betegeknél összehasonlítva az interferon alfa-2b és ribavirin kombinációs kezelésben részesülő betegekkal. Az 1-es számú vizsgálatban (lásd 5.1 pont) az abszolút neutrofilszám 500 sejt/mm^3 alá csökkenését a betegek 4%-ánál (8/194) és a vérlemezkék $50\,000/\text{mm}^3$ alá csökkenését a betegek 4%-ánál (8/194) figyelték meg a PegIntron és ribavirin kombinációs kezelésben részesülő betegeknél. Anaemiát (haemoglobin $< 9,4 \text{ g/dl}$) a PegIntron és ribavirin kombinációs kezelésben részesülő betegek 12%-ánál (23/194) jelentettek.

CD4 limfocitaszám csökkenése

A PegIntron és ribavirin kombinációs kezelés összefüggésben állt a CD4+ sejtek abszolút számának a kezelés első 4 hetében történő csökkenésével, a CD4+ sejtek százalékarányának csökkenése nélkül. A CD4+ sejtek számának csökkenése dóziscsökkentéssel vagy a kezelés megszakításával

visszafordítható volt. A PegIntron és ribavirin kombináció alkalmazása nem gyakorolt megfigyelhető negatív hatást a HIV-viraemia kontrollálására a terápia alatt vagy az azt követő időszakban. A biztonságosságra vonatkozó adatok mennyisége a 200/μl-nél alacsonyabb CD4+ sejtszámmal rendelkező, társfertőzésben szenvedő betegek esetében korlátozott (N=25) (lásd 4.4 pont).

Tanácsos a HCV-kezeléssel párhuzamosan szedett retrovírus-elleni készítmények alkalmazási előírását áttanulmányozni a termék-specifikus elővigyázatossági és toxicitás-kezelési eljárásokkal kapcsolatos tudnivalók, valamint a PegIntron és a ribavirin kombinációjával esetlegesen kialakuló átfedő toxicitás miatt.

Gyermekek

A biztonságossági profil összefoglalása

Egy PegIntron és ribavirin kombinációval kezelt, 107 gyermek és serdülőn (3-tól 17 éves korig) végzett klinikai vizsgálat során a betegek 25%-ánál volt szükség a dózis módosítására, a leggyakrabban anaemia, neutropenia és fogyás miatt. Általánosságban a gyermekeknél és serdülőknél a mellékhatásprofil hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez, azonban van egy specifikus gyermekgyógyászati probléma, a növekedés gátlás. A legfeljebb 48 hétig tartó, PegIntronnal és ribavirinnel végzett kombinációs kezelés során a növekedés visszamaradását figyelték meg, mely néhány betegnél alacsonyabb testmagasságot eredményezett (lásd 4.4 pont). A fogyás és a növekedés visszamaradása nagyon gyakori volt a kezelés alatt (a kezelés végére a testtömeg átlagos percentil-csökkenése 15 percentil, a testmagasság átlagos percentil-csökkenése 8 percentil volt a kiindulási értékhez képest), valamint gátolt volt a növekedés sebessége (a betegek 77%-ánál < 3 percentil).

A kezelés befejezése utáni követés 24. hetében a testtömeg és a testmagasság percentil-értékeinek kiindulási értékhez viszonyított átlagos csökkenése sorrendben még mindig 3 percentil és 7 percentil volt, és a gyermekek 20%-ánál továbbra is gátolt volt a növekedés (növekedés sebessége <3 percentil). A 107 betegből 94-et vontak be az ötéves hosszú távú követéses vizsgálatba. A növekedésre kifejtett hatás kisebb volt a 24 hétig kezelt betegeknél, mint a 48 hétig kezelt betegeknél. A kezelést megelőző állapottól a hosszú távú követés végéig az életkornak megfelelő magasság percentil-értéke a 24 hétig kezelt betegeknél 1,3, a 48 hétig kezelt betegeknél 1,9 percentillel csökkent. A 24 hétig kezelt betegek 24%-ánál (11/46) és a 48 hétig kezelt betegek 40%-ánál (19/48) a kezelést megelőző állapottól az ötéves hosszú távú követés végéig az életkornak megfelelő magasság >15 percentillel csökkent a kezelés előtti kiindulási percentilhez képest. A 24 hétig kezelt betegek 11%-ánál (5/46) és a 48 hétig kezelt betegek 13%-ánál (6/48) a kezelés előtti kiindulási értékhez képest >30, életkornak megfelelő testmagasság percentilcsökkenést figyeltek meg az ötéves hosszú távú követés végén. A testsúly tekintetében a kezelést megelőző állapottól a hosszú távú követés végéig a 24 hétig kezelt betegek életkornak megfelelő testsúlya 4,3, a 48 hétig kezelt betegeké 5,5 percentillel csökkent. A testtömegindex (BMI) tekintetében a kezelés előtti állapottól a hosszú távú kezelés végéig az életkornak megfelelő testtömegindex a 24 hétig kezelt betegeknél 1,8, a 48 hétig kezelt betegeknél 7,5 percentillel csökkent. Az átlagmagasság percentilben mért csökkenése a hosszú távú követés első évének végén a pubertáskorú gyermekeknél volt a legjelentősebb. A testmagasság, testsúly és testtömegindex z-pontszámának kezelés alatt megfigyelt csökkenése a normál populációval összehasonlítva a 48 héten keresztül kezelt gyermekek esetében nem teljesen állt helyre a hosszú távú követés végére (lásd 4.4 pont).

Ennél a vizsgálatnak a kezelési szakaszában a leggyakoribb mellékhatás az összes beteg vonatkozásában a lázas állapot (80%), a fejfájás (62%), a neutropenia (33%), a kimerültség (30%), az anorexia (29%) és az injekció beadásának helyén jelentkező erythema (29%) volt. Mindössze egyetlen beteg szakította meg a kezelést egy mellékhatás miatt (thrombocytopenia). A vizsgálat során jelentett mellékhatások többsége súlyosság tekintetében enyhe vagy közepesen súlyos volt. Súlyos mellékhatásokat az esetek 7%-ában (8/107) jelentettek az összes beteg vonatkozásában, melyek közé a következők tartoztak: fájdalom az injekció beadásának helyén (1%), végtagfájdalom (1%), fejfájás (1%), neutropenia (1%) és lázas állapot (4%). Fontos, kezelés során fellépő mellékhatások e betegcsoportban a következők voltak: idegesség (8%), agresszió (3%), düh (2%), depresszió /depressziós hangulat (4%) és hypothyreosis (3%), valamint 5 beteg részesült levotiroxin-kezelésben hypothyreosis/emelkedett TSH-szint miatt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A következő, kezeléssel összefüggő mellékhatásokat jelentették a PegIntron és ribavirin kombinációval kezelt gyermekekkel és serdülőkkel végzett klinikai vizsgálat során. Ezek a mellékhatások az **7. táblázatban** kerültek felsorolásra szervrendszeri kategóriák és előfordulási gyakoriság szerint (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) vagy nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

7. táblázat Nagyon gyakran, gyakran és nem gyakran jelentett mellékhatások PegIntron és ribavirin kombinációval kezelt gyermekekkel és serdülőkkel végzett klinikai vizsgálatok során

Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Gyakori:	Gombafertőzés, influenza, oralis herpes, otitis media, streptococcus okozta pharyngitis, nasopharyngitis, sinusitis
Nem gyakori:	Pneumonia, ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, cellulitis, húgyúti fertőzés, gastroenteritis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Anaemia, leukopenia, neutropenia
Gyakori:	Thrombocytopenia, lymphadenopathia
Endokrin betegségek és tünetek	
Gyakori:	Hypothyreosis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Anorexia, csökkent étvágy
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori:	Öngyilkossági gondolatok [§] , öngyilkossági kísérlet [§] , depresszió, agresszió, érzelmi instabilitás, düh, agitáció, szorongás, hangulatváltozás, nyugtalanság, idegesség, álmatlanság
Nem gyakori:	Viselkedési zavar, nyomott hangulat, érzelmi zavar, félelem, rémálmok
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Fejfájás, szédülés
Gyakori:	Dysgeusia, ájulás, figyelemzavar, aluszékonyság, nem pihentető alvás
Nem gyakori:	Neuralgia, lethargia, paraesthesia, hypaesthesia, psychomotoros hyperaktivitás, tremor
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori:	Szemfájdalom
Nem gyakori:	Conjunctivalis bevérvés, szemviszketés, keratitis, homályos látás, photophobia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Gyakori:	Szédülés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori:	Palpitatio, tachycardia
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori:	Kipirulás
Nem gyakori:	Hypotensio, sápadtság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori:	Köhögés, epistaxis, pharyngolaryngealis fájdalom
Nem gyakori:	Zihálás, nasalis discomfort, rhinorrhoea
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Hasi fájdalom, felhasi fájdalom, hányás, hányinger

Gyakori:	Hasmenés, stomatitis aphthosa, cheilosis, stomatitis ulcerosa, hasi diszkomfort-érzés, orális fájdalom
Nem gyakori:	Dyspepsia, gingivitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem gyakori:	Hepatomegalia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Alopecia, bőrszárazság
Gyakori:	Pruritus, bőrkiütés, erythemás bőrkiütés, ekzema, acne, erythema
Nem gyakori:	Fényérzékenységi reakció, maculopapulosus bőrkiütés, hámlás, pigmentációs zavar, atopiás dermatitis, bőrelszíneződés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Myalgia, arthralgia
Gyakori:	Mozgásszervi fájdalom, végtagfájdalom, hátfájás
Nem gyakori:	Izomkontraktúra, izomrángás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Proteinuria
A nemli szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Nők: Dysmenorrhoea
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Erythema az injekció helyén, kimerültség, lázas állapot, hidegrázás, influenzaszerű megbetegedés, asztma, fájdalom, rossz közérzet, ingerlékenység
Gyakori:	Reakció az injekció helyén, viszketés az injekció helyén, bőrkiütés az injekció helyén, bőrszárazság az injekció helyén, fájdalom az injekció helyén, fázás
Nem gyakori:	Mellkasi fájdalom, mellkasi diszkomfort, arcfájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori:	A növekedési sebesség csökkenése (testmagasság- és/vagy testtömegcsökkenés a korosztályhoz képest)
Gyakori:	Emelkedett szérumszintű TSH-szint, emelkedett thyreoglobulin-szint
Nem gyakori:	Thyreoida-elleni antitest pozitívitás
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Nem gyakori:	Contusio

[§] az alfa-interferont tartalmazó készítmények csoportjára jellemző hatás – a standard interferon-kezelés kapcsán felnőttek és gyermekek esetében jelentették; PegIntron kapcsán felnőttek esetében jelentették.

A kiválasztott mellékhatások leírása gyermekek és serdülők esetén

A PegIntron/ribavirin klinikai vizsgálatok során tapasztalt laboratóriumi értékekben leggyakrabban bekövetkezett változások enyhék vagy közepes mértékűek voltak. A haemoglobinszint csökkenés, fehérvérsejtszám csökkenés, thrombocytaszám csökkenés, neutrophilszám csökkenés és bilirubinszint emelkedés azonosították vagy a kezelés végleges leállítását teheti szükségessé (lásd 4.2 pont). Míg a PegIntron és ribavirin kombinációval végzett klinikai vizsgálatok során a laboratóriumi értékek változásait figyelték meg egyes betegeknél, ezek az értékek néhány héttel a kezelés befejezése után visszatértek a kiindulási szintre.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A tervezett adag legfeljebb 10,5-szeresének alkalmazását jelentették. A jelentett maximális napi adag – egy napra – 1200 µg volt. Általánosságban elmondható, hogy a PegIntron-túladagolási eseteknél megfigyelt mellékhatások megegyeznek a PegIntron ismert biztonságossági profiljával, azonban az események súlyossága fokozott lehet. A gyógyszer eliminációját felgyorsító standard módszerek, mint pl. a dialysis, nem bizonyultak hatásosnak. A PegIntronnak nincs specifikus antidotuma, ezért túladagolás esetén a tüneti kezelés és a beteg szoros obszervációja ajánlott. Amennyiben erre lehetőség van, a kezelőorvos konzultáljon egy toxikológiai központtal.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunstimulánsok, interferonok, ATC kód: L03AB10.

A rekombináns interferon alfa-2b-hez átlagosan 1 mól polimer/mól fehérje arányban kapcsolódik a kovalens kötéssel konjugált monometoxi-polietilén-glikol. Az átlagos molekulatömeg hozzávetőlegesen 31 300 dalton, melyből a fehérjerész hozzávetőlegesen 19 300.

Hatásmechanizmus

Az *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok eredményei alapján a PegIntron biológiai aktivitását az interferon alfa-2b komponens hordozza.

Az interferonok a sejtek specifikus membránreceptoraihoz kapcsolódva fejtik ki celluláris hatásaikat. Más interferonokkal végzett kísérletek alapján ezek a vegyületek fajspecifikusak. Mindazonáltal egyes majomfajokban (pl. a Rhesus majmok) a humán I. típusú Interferonok is farmakodinámiás serkentő hatást fejtenek ki.

A sejtmembránhoz kapcsolódott interferon intracelluláris folyamatok összetett sorozatát indítja el, többek között enzimeket is indukál. Feltételezzük, hogy ezek a folyamatok a felelősek – legalább is részben – az interferonok különféle sejtreaktív hatásaiért, például vírusokkal fertőzött sejtekben a vírusreplikáció gátlásáért, a sejtprolifерáció gátlásáért és immunmoduláns hatásokért, mint például a makrofágok fagocitáló aktivitásának serkentése és a lymphocyták specifikus citotoxicitásának fokozása. A felsorolt aktivitások bármelyike vagy mindegyike közrejátszhat az interferonok terápiás hatásaiban.

Mindezekon kívül, a rekombináns interferon alfa-2b *in vitro* és *in vivo* egyaránt gátolja a vírusreplikációt. Jóllehet, a rekombináns interferon alfa-2b víruselleni hatásának pontos mechanizmusa nem ismert, valószínű, hogy a gazdasejt anyagcseréjét változtatja meg. Ennek következtében gátolódik a vírusreplikáció, vagy ha ez mégis lezajlik, a keletkezett virionok képtelenek kijutni a sejtől.

Farmakodinámiás hatások

A PegIntron farmakodinamikai jellemzőit emelkedő, egyszeri adagok adása után, egészséges önkénteseken a szájjüregi hőmérséklet változása, az effektor fehérjék, pl. neopterin és 2'5'-di-guoadenilát-szintetáz (2'5'-OAS) szérumszintje, továbbá a fehérvérsejt- és neutrophil leukocytaszám alapján vizsgálták. A PegIntronnal kezelt kísérleti személyek testhőmérséklete csekély, dózisfüggő mértékben emelkedett. A PegIntron heti egyszeri 0,25-2,0 mikrogramm/tkg adagjai után a neopterin szérumszintje dózisfüggően emelkedett. A 4. kezelési hét végén mért fehérvérsejt- és neutrophil leukocytaszámok az alkalmazott PegIntron dózis nagyságának megfelelően csökkentek.

Klinikai hatásosság és biztonságosság – felnőttek

PegIntron, ribavirin és boceprevir hármass kombinációban:

Olvassa el a boceprevir alkalmazási előírását.

PegIntron monoterápiában és PegIntron kettős kombinációban ribavirinnel

Terápia-naív betegek

Két meghatározó jelentőségű vizsgálatot végeztek, az egyiket (C/I97-010) PegIntron monoterápiával, a másikat (C/I98-580) PegIntron + ribavirin kombinációval. Ezekben a vizsgálatokban pozitív HCV-RNS (polimeráz-láncreakcióval bizonyított (> 30 NE/ml), krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegek vettek részt, akiknél a májbiopszia szövettani lelete is krónikus (más okra vissza nem vezethető) hepatitist igazolt, és a szérum ALT-aktivitása is kóros volt.

A PegIntron monoterápiás vizsgálatában 916 interferon-naív, krónikus hepatitis C-ben szenvedő beteget kezeltek egy éven keresztül PegIntronnal (0,5; 1,0 vagy 1,5 mikrogramm/ttkg/hét), majd 6 hónapon keresztül követték őket. Egy 303 fős referencia-csoportot interferon alfa-2b-vel kezeltek (3 millió nemzetközi egység [MNE] hetente háromszor). Az eredmények alapján a PegIntron hatásosabbnak bizonyult az interferon alfa-2b-nél (**8. táblázat**).

A PegIntron kombinációs vizsgálatában 1530 interferon-naív beteget kezeltek egy éven keresztül a következő kombinációk valamelyikével:

- PegIntron (1,5 mikrogramm/ttkg/hét) + ribavirin (800 mg/nap), (n = 511);
- PegIntron (az első hónapban 1,5 mikrogramm/ttkg/hét dózisban, majd 11 hónapon keresztül 0,5 mikrogramm/ttkg/hét dózisban) + ribavirin (1000/1200 mg/nap), (n = 514);
- Interferon alfa-2b (3 MNE hetente háromszor) + ribavirin (1000/1200 mg/nap), (n = 505).

A PegIntron (1,5 mikrogramm/ttkg/hét) + ribavirin kombináció hatékonysága szignifikánsan felülmúlta az interferon alfa-2b + ribavirin kombinációét (**8. táblázat**), különösen az 1-es genotípussal fertőzött betegek esetében (**9. táblázat**). A hatás tartósságát a kezelés befejezése után 6 hónappal észlelhető virológiai válasz előfordulási gyakorisága alapján ítélték meg.

Ismert, hogy a kezelés előtti vírusterhelés és a HCV genotípusa olyan prognosztikai tényezők, melyek befolyásolják a kezelés hatékonyságát. Ebben a vizsgálatban azonban azt is kimutatták, hogy a hatékonyságot a PegIntronnal vagy interferon alfa-2b-vel együtt adott ribavirin adagja is befolyásolta. A vírus genotípusától és a vírusterheléstől függetlenül a > 10,6 mg/ttkg (a tipikus 75 kg-os testtömeg esetén 800 mg) ribavirinnel kezelt betegek szignifikánsan nagyobb hányada reagált a kezelésre, mint a ≤ 10,6 mg/ttkg ribavirin-kezelés mellett (**9. táblázat**); a > 13,2 mg/ttkg ribavirin-dózissal kezelt betegeknél a hatása még kifejezettebb volt.

8. táblázat Tartós virológiai válasz (a HCV-negatív betegek %-a)

Kezelési séma	PegIntron monoterápia				PegIntron + ribavirin		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Kezelt betegek száma	304	297	315	303	511	514	504
Hatás a kezelés befejezésekor	49%	41%	33%	24%	65%	56%	54%
Tartós válasz	23%*	25%	18%	12%	54%**	47%	47%

P 1,5 PegIntron 1,5 mikrogramm/ttkg

P 1,0 PegIntron 1,0 mikrogramm/ttkg

P 0,5 PegIntron 0,5 mikrogramm/ttkg

I Interferon alfa-2b 3 MNE

P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrogramm/ttkg) + ribavirin (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 majd 0,5 mikrogramm/ttkg) + ribavirin (1000/1200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 MNE) + ribavirin (1000/1200 mg)

p < 0,001 P 1,5, I-hez képest

* p = 0,0143 P 1,5/R, I/R-hez képest

9. táblázat A PegIntron + ribavirin kombinációval elért tartós válasz-arányok (a ribavirin dózisának, a genotípusnak és a vírusterhelésnek a függvényében)

HCV-genotípus	Ribavirin dózisa (mg/ttkg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Összes genotípus	Összes	54%	47%	47%
	≤ 10,6	50%	41%	27%
	> 10,6	61%	48%	47%
1-es genotípus	Összes	42%	34%	33%

	≤ 10,6	38%	25%	20%
	> 10,6	48%	34%	34%
1-es genotípus	Összes	73%	51%	45%
≤ 600 000 NE/ml	≤ 10,6	74%	25%	33%
	> 10,6	71%	52%	45%
1-es genotípus	Összes	30%	27%	29%
> 600 000 NE/ml	≤ 10,6	27%	25%	17%
	> 10,6	37%	27%	29%
2/3-as genotípus	Összes	82%	80%	79%
	≤ 10,6	79%	73%	50%
	> 10,6	88%	80%	80%

P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrogramm/ttkg) + ribavirin (800 mg)
P 0,5/R PegIntron (1,5 majd 0,5 mikrogramm/ttkg) + ribavirin (1000/1200 mg)
I/R Interferon alfa-2b (3 MNE) + ribavirin (1000/1200 mg)

A PegIntron monoterápiás vizsgálat eredményei alapján 0,5 mikrogramm/ttkg PegIntron dózis alkalmazásakor kevésbé csökkent a betegek életminősége, mint 1,0 mikrogramm/ttkg heti egyszeri PegIntron vagy 3 MNE heti háromszori interferon alfa-2b adása esetén.

Egy másik vizsgálatban 224, 2-es vagy 3-as genotípusú beteg részesült hetente egyszer, 1,5 mikrogramm/ttkg dózisban, subcutan adott PegIntron- és 800 – 1400 mg dózisban, per os adott ribavirin-kezelésben 6 hónapon keresztül (testtömeg alapján, összesen 1822 kg, > 105 kg-os beteg kapott 1400 mg-os dózist) (10. táblázat). Huszonnégy százalékának volt előrehaladó fibrosisa vagy cirrhosisa (Knodell 3/4).

10. táblázat Virológiai válasz a kezelés végén, tartós virológiai válasz és relapsus a HCV-genotípus és a vírusterhelés függvényében

	PegIntron 1,5 µg/ttkg hetente egyszer, plusz ribavirin 800-1400 mg/nap		
	Kezelés végi válasz	Tartós virológiai válasz	Relapsus
Minden beteg	94% (211/224)	81% (182/224)	12% (27/224)
HCV 2	100% (42/42)	93% (39/42)	7% (3/42)
≤ 600 000 NE/ml	100% (20/20)	95% (19/20)	5% (1/20)
> 600 000 NE/ml	100% (22/22)	91% (20/22)	9% (2/22)
HCV 3	93% (159/182)	79% (143/182)	14% (24/166)
≤ 600 000 NE/ml	93% (112/99)	86% (85/99)	8% (7/91)
> 600 000 NE/ml	94% (77/83)	70% (58/83)	23% (17/75)

* Bármely beteget, akinek a kimutathatósági szint alatt volt a HCV-RNS-szintje a kezelést követő 12. héten, és hiányzott a kezelést követő 24. heti adata, tartós válasznak tekintették. Bármely beteget, akinek hiányzott az adata a kezelést követő 12. héten és ezután nem tekintették válasznak a kezelést követő 24. héten.

A 6 hónapos kezelési időtartamot ebben a vizsgálatban jobban tolerálták, mint az egyéves kezelést a meghatározó jelentőségű kombinációs vizsgálatban; a kezelés felfüggesztése 5% volt szemben a 14%-kal, a dózismódosítás 18% volt szemben a 49%-kal.

Egy nem összehasonlító vizsgálatban 235, 1-es genotípussal fertőzött, alacsony vírusterhelésű (< 600 000 NE/ml) beteg kapott 1,5 mikrogramm/ttkg dózisban PegIntront subcutan, és ribavirint, testtömegnek megfelelően adagolva. Összességében a 24 hetes kezelési időtartamot követően a tartós válasz aránya 50% volt. A betegek negyvenegy százalékánál (97/235) a kezelés 4. és 24. hetében a plazma HCV-RNS-szint a kimutathatóság határa alatt volt. A betegek ezen alcsoportjánál a tartós virológiai válasz aránya 92% (89/97) volt. A betegek ezen csoportjában a tartós válasz magas arányát egy köztes analízis során állapították meg (n=49), melyet prospektíven igazoltak (n=48). Korlátozott mértékű historikus adatok azt mutatják, hogy a 48 hetes kezelés nagyobb tartós válaszarányt (11/11) eredményezhet, és a relapszus kisebb kockázatával (0/11, míg a 24 hetes kezelést követően 7/96) járhat.

Egy nagy, randomizált klinikai vizsgálat a 48 hetes PegIntron/ribavirin-kezelés kétféle adagolási sémájának biztonságosságát és hatásosságát hasonlította össze [heti egyszer, subcutan alkalmazott

PegIntron 1,5 µg/ttkg és 1 µg/ttkg, mindkettő napi 800 és 1400 mg közötti mennyiségben p.o. alkalmazott ribavirinnel kombinálva (két adagra osztva), és heti egyszer 180 µg, subcutan alkalmazott peginterferon alfa-2a, napi 1000 és 1200 mg közötti mennyiségben p.o. alkalmazott ribavirinnel kombinálva (két adagra osztva)] 3070, korábban ilyen szerekekkel nem kezelt (terápia-naiv), a krónikus hepatitis C 1-es genotípusával fertőzött felnőttél. A kezelésre adott választ a tartós virológiai válasz kialakulásával mérték, melynek definíciója a következő volt: nem detektálható a HCV-RNS-szint a kezelés befejezését követő 24. héten (lásd **11. táblázat**).

11.táblázat A kezelésre adott virológiai válasz a 12. héten, a kezelés végén adott válasz, relapszusarány*, valamint tartós virológiai válasz

Kezelési csoport	A betegek %-a (száma)		
	PegIntron 1,5 µg/ttkg + ribavirin	PegIntron 1 µg/ttkg + ribavirin	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirin
A 12. héten a kimutathatósági határérték alatti HCV-RNS-szint	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
A kezelés végén adott válasz	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Relapszus	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
Tartós virológiai válasz	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
Tartós virológiai válasz a 12. héten a kimutathatósági határérték alatti HCV-RNS-szintű betegeknel	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (HCV-RNS PCR vizsgálat, melynél a kimutathatóság alsó határa 27 NE/ml)

A kezelés megszakításának feltétele a kezelés 12. hetére a kimutatható HCV-RNS, a kiindulási értékhez viszonyított < 2 log₁₀ csökkenés) volt.

A tartós virológiai válasz aránya mindhárom kezelési csoportnál hasonló volt. Az afro-amerikai származású betegeknel (akiknel az HCV-eradikáció ismertén rossz prognózisú), a PegIntron (1,5 µg/ttkg)/ribavirin kombinációs kezelés a PegIntron 1 µg/ttkg-os adagjához viszonyítva magasabb tartós virológiai válaszarányt eredményezett. A PegIntron, 1,5 µg/ttkg plusz ribavirin-adagnál, a tartós virológiai válasz aránya alacsonyabb volt a cirrhotikus betegek esetében, a normális ALT-szinttel bíró betegeknel, a 600 000 NE/ml feletti vírusterheléssel rendelkező betegeknel, valamint a 40 évesnél idősebb betegeknel. A fehérbőrű betegek között magasabb volt a tartós virológiai válaszarány, mint az afro-amerikaiak között. A kezelés végén a kimutathatósági határ alatti HCV-RNS-szinttel bíró betegek esetében a relapszus aránya 24% volt.

A tartós virológiai válasz előrejelezhetősége – terápia-naiv betegek: A 12. hétre jelentkező virológiai válasz definíciója a vírusterheltség legalább 2 logos csökkenése vagy a HCV-RNS kimutathatóságának hiánya. A 4. hétre jelentkező virológiai válasz definíciója a vírusterheltség legalább 1 logos csökkenése vagy a HCV-RNS kimutathatóságának hiánya. Ezek az időpontok (4. hét és 12. hét) a tartós válasz előrejelzőinek bizonyultak (**12. táblázat**).

12. táblázat A kezelés alatt jelentkező virológiai válasz prediktív értéke PegIntron 1,5 µg/ttkg/ribavirin 800-1400 mg kombinációs kezelés során

	Negatív			Pozitív		
	Az adott kezelési héten nem volt válasz	Nincs tartós válasz	Negatív prediktív érték	Az adott kezelési héten volt válasz	Tartós válasz	Pozitív prediktív érték
1-es genotípus*						
A 4. hétre***						

(n=950)						
HCV-RNS negatív	834	539	65% (539/834)	116	107	92% (107/116)
HCV-RNS negatív vagy ≥ 1 logos vírusterheltség- csökkenés	220	210	95% (210/220)	730	392	54% (392/730)
A 12. hétre*** (n=915)						
HCV-RNS negatív	508	433	85% (433/508)	407	328	81% (328/407)
HCV-RNS negatív vagy ≥ 2 logos vírusterheltség- csökkenés	206	205	N/A[†]	709	402	57% (402/709)
2-es, 3-as genotípus**						
A 12. hétre (n= 215)						
HCV-RNS negatív vagy ≥ 2 logos vírusterheltség- csökkenés	2	1	50% (1/2)	213	177	83% (177/213)

*1-es genotípus 48-hetes kezelést kap

**2-es, 3-as genotípus 24-hetes kezelést kap

***A feltüntetett eredmények egyetlen időpontból származnak. Lehetséges, hogy egy beteg hiányzott, vagy eltérő eredménye volt a 4. vagy a 12. héten.

[†] Ezeket a kritériumokat alkalmazták a protokollban: Ha a 12. heti HCV-RNS pozitív és < 2log₁₀-gal csökkent a kiindulási értékhez képest, a betegeknél abba kell hagyni a kezelést. Ha a 12. heti HCV-RNS pozitív és ≥ 2log₁₀-gal csökkent a kiindulási értékhez képest, akkor a 24. héten újra kell végezni a mérést, és ha akkor is pozitív, a betegeknél abba kell hagyni a kezelést.

A PegIntron monoterápiával kezelt betegeknél a tartós válasz negatív prediktív értéke 98% volt.

HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek

Két klinikai vizsgálatot végeztek HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeken. A kezelésre adott válasz mindkét tanulmányra vonatkozólag a **13. táblázatban** látható. Az 1-es számú vizsgálat (RIBAVIC; P01017) randomizált, multicentrikus vizsgálat volt, melybe 412, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött, felnőtt beteget vontak be. A betegek randomizált módon részesültek a 48 hétig tartó, PegIntron (1,5 µg/ttkg/hét) és ribavirin (800 mg/nap) vagy interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) és ribavirin (800 mg/nap) terápiában, majd 6 hónapig követték őket. A 2-es számú vizsgálat (P02080) randomizált, egycentrumos vizsgálat volt, melybe 95, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegek randomizált módon részesültek PegIntron (100-150 µg/hét, testtömeg alapján adva) és ribavirin (800-1200 mg/nap, testtömeg alapján adva) vagy interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) és ribavirin (800-1200 mg/nap, testtömeg alapján adva) terápiában. A kezelés időtartama 48 hét volt, 6 hónapos követési időszakkal, kivéve a 2-es, illetve 3-as genotípussal fertőzött és 800 000 NE/ml-nél (Amplivor) alacsonyabb vírusterhelésű betegeknél, akik 24 hétig kapták a kezelést, majd 6 hónapig követték őket.

13. táblázat Tartós virológiai válasz PegIntron és ribavirin kombinációs kezelés után, HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél, genotípus szerint

	1-es számú vizsgálat ¹			2-es számú vizsgálat ²		
	PegIntron (1,5 µg/ttkg/hét)	interferon alfa-2b	p- érték ^a	PegIntron (100 vagy	interferon alfa-2b	p- érték ^b

	+ ribavirin (800 mg/nap)	(hetente 3- szor 3 MNE) + ribavirin (800 mg/nap)		150 ^c µg/hét) + ribavirin (800- 1200 mg/nap) ^d	(hetente 3- szor 3 MNE) + ribavirin (800- 1200 mg/nap) ^d	
Minden beteg	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
1-es és 4- es genotípus	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
2-es és 3- as genotípus	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

MNE = millió nemzetközi egység

a: p-érték a Cochran-Mantel Haenszel khi-négyzet próba alapján.

b: p-érték a khi-négyzet próba alapján.

c: a 75 kg alatti betegek 100 µg/hét PegIntront kaptak, a 75 kg vagy annál nagyobb testtömegű betegek 150 µg/hét PegIntront kaptak.

d: a ribavirin adagja a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknek 800 mg, a 60-75 kg közötti betegeknek 1000 mg, a 75 kg feletti betegeknek 1200 mg volt.

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

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

Szövetteni válasz: Az 1-es számú vizsgálatban a kezelés előtt és után májbiopsziát végeztek, és ez a 412 betegből 210-nél (51%) állt rendelkezésre. Mind a Metavir-pontszám, mind az Ishak-fokozat csökkent a PegIntron és ribavirin kombinációs kezelésben részesült betegeknél. Ez a csökkenés jelentős volt a választ mutatóknál (-0,3 a Metavir esetén és -0,2 az Ishak esetén), és változatlan volt a választ nem mutatóknál (-0,1 a Metavir esetén és -0,2 az Ishak esetén). Az aktivitás tekintetében a tartós választ mutatók egyharmadánál jelentkezett javulás, és senkinél sem romlott az állapot. A fibrózis tekintetében ebben a vizsgálatban javulás nem volt tapasztalható. A steatosis a HCV 3-as genotípusával fertőzött betegek esetében jelentősen javult.

A korábban sikertelenül kezelt betegek újbóli kezelése PegIntron/ribavirin kombinációval

Egy nem összehasonlító vizsgálatban 229, alfa-interferon/ribavirin kombinációval korábban sikertelenül kezelt, közepesen súlyos illetve súlyos fibrózisban szenvedő beteg kapott ismételt kezelésként hetente egyszer 1,5 ml program/ttkg dózisban PegIntront subcutan és ribavirint, testtömegnek megfelelően adagolva. A korábbi kezelés sikertelenségének definíciója a relapszus, illetve a válasz elmaradása volt (HCV-RNS-pozitivitás a legalább 12 hetes kezelés végén).

A kezelés 12. hetére HCV-RNS-negatívvá vált betegek a terápiát 48 hétig folytatták, majd a kezelést követően 24 héten keresztül követték őket. A 12. héten mutatott válasz definíciója a következő volt: a HCV-RNS-szint kimutathatóságának hiánya 12 hét kezelés után. A tartós virológiai válasz definíciója a következő volt: a HCV-RNS-szint kimutathatóságának hiánya a kezelés befejezését követő 24. héten (14. táblázat).

14. táblázat Az újbóli kezelésre választ mutatók aránya korábban sikertelenül kezelt betegeknél

	Betegek, akiknél a HCV-RNS nem mutatható ki a 12. héten, és tartós virológiai választ mutattak az újbóli kezelés hatására				Összesített populáció*
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		
	Válasz 12. hét % (n/N)	Tartós virológiai válasz% (n/N) 99% CI	Válasz 12. hét % (n/N)	Tartós virológiai válasz% (n/N) 99% CI	Tartós virológiai válasz% (n/N) 99% CI
Összesített	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549)	31,5 (272/863)	50,4 (137/272)	21,7 (497/2293)

Betegek, akiknél a HCV-RNS nem mutatható ki a 12. héten, és tartós virológiai választ mutattak az újbóli kezelés hatására					
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		Összesített populáció*
	Válasz 12. hét % (n/N)	Tartós virológiai válasz% (n/N) 99% CI	Válasz 12. hét % (n/N)	Tartós virológiai válasz% (n/N) 99% CI	Tartós virológiai válasz% (n/N) 99% CI
		54,0;64,8		42,6; 58,2	19,5; 23,9
Korábbi válasz					
Relapszus	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
1-es és 4-es genotípus	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (154/468) 23,3; 34,0
2-es és 3-as genotípus	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (21/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1385) 11,2; 15,9
1-es és 4-es genotípus	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1242) 7,7; 12,1
2-es és 3-as genotípus	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
Genotípus					
1	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,2	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR fibrózispontszám					
F2	46,0 (93/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Kezelés előtti vírussterhelés					
Magas vírussterhelés (≥ 600 000 NE/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 (239/1441) 14,1; 19,1
Alacsony vírussterhelés (< 600 000 NE/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

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

NR: nem reagálók (választ nem mutatók) definíciója: a szérum/plazma HCV-RNS a legalább 12 hétig tartó kezelés végén pozitív. A plazma HCV-RNS mérése egy központi laboratóriumban, kutatáshoz használt kvantitatív polimeráz-lánreakcióval történik

*A beválasztás szerinti populációba 7 olyan beteg is beletartozik, akiknél a legalább 12 hetes megelőző terápia nem volt igazolható.

Összességében a betegek körülbelül 36%-ánál (821/2286) a kezelés 12. hetében a plazma HCV-RNS-szint egy kutatáshoz használt vizsgálattal mérve a kimutathatóság határa alatt volt (kimutathatóság határa 125 NE/ml). Ebben az alcsoportban a tartós virológiai válasz aránya 56% (463/823) volt. A 12. héten negatívnak bizonyult, korábban nem pegilált interferonnal vagy pegilált interferonnal sikertelenül kezelt betegek tartós virológiai válasz aránya 59%, illetve 50% volt, az adott sorrendben. A 12. héten > 2 log vírusszintcsökkenést mutató, de detektálható vírusszinttel rendelkező 480 beteg közül összesen 188 folytatta a kezelést. Ezeknél a betegeknél a tartós virológiai válasz aránya 12% volt.

A korábbi pegilált alfa-interferon/ribavirin-kezelésre választ nem mutató betegeknél az újból kezeltre való 12. heti válaszadás valószínűsége kisebb volt, mint a korábbi, nem pegilált interferon alfa/ribavirin-kezelésre választ nem mutató betegek esetében (12,4% a 28,6%-hoz képest). Ha azonban a 12. heti válaszadás megtörtént, akkor a korábbi kezeléstől, illetve korábbi választól függetlenül a tartós virológiai válaszban kicsi volt a különbség.

Hosszú távú hatásossági adatok - felnőttek

Egy nagyszabású, hosszú távú követéses vizsgálatba 567 olyan beteget vontak be, akit korábbi vizsgálatban PegIntronnal (ribavirinnel vagy anélkül) kezeltek. A vizsgálat célja a tartós virológiai válasz időtartamának, valamint a tartós vírusnegativitás klinikai kimutatására gyakorolt hatásának felmérése volt. A kezelés utáni, hosszú távú, legalább 5 éves követési időtartamot 327 beteg teljesítette, és a 366 tartós virológiai választ mutató beteg közül mindössze 3 került relapsusba a vizsgálat ideje alatt.

A folyamatos, tartós válasz 5 éves időtartamú meglétének Kaplan-Meier-féle becslése az összes betegre vonatkoztatva 99% (95% CI: 98-100%).

A krónikus HCV PegIntronnal (ribavirinnel vagy anélkül) történő kezelését követő tartós virológiai válasz a vírus hosszú távú eliminálását eredményezi, ami a hepaticus fertőzés megszűnését és a krónikus HCV klinikai „gyógyulását” jelenti. Ez azonban nem zárja ki hepaticus események kialakulását cirrhotikus betegek esetében (beleértve a hepatocarcinómát).

Klinikai hatásosság és biztonságosság – gyermekek

Egy multicentrikus vizsgálatba 3-17 év közötti, kompenzált krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeket és serdülőket vontak be, akiknél kimutatható volt a HCV-RNS, és naponta 15 mg/ttkg ribavirinnel kezelték őket heti egyszeri 60 µg/m² PegIntronnal kombinálva, a HCV genotípusától és a kimutatási vírusterheléstől függően 24 vagy 48 héten keresztül. A kezelés befejezése után minden beteget 24 hétig követtek. Az összesen 107, kezelésben részesült beteg 52%-a lány, 89%-a fehérbőrű, 67% 1-es HCV genotípusú és 63%-a 12 évesnél fiatalabb volt. A bevont betegpopuláció főleg enyhe és közepesen súlyos hepatitis C-ben szenvedő gyermekekből állt. A nemkívánatos hatások lehetősége miatt, valamint azért, mert nem áll rendelkezésre adat olyan gyermekek esetében, akiknél a betegség progressziója súlyos, a PegIntron és ribavirin kombináció előny/kockázat arányát ebben a populációban gondosan mérlegelni kell (lásd 4.1, 4.4 és 4.8 pont).

A vizsgálati eredményeket a **15. táblázat** foglalja össze.

15. táblázat Tartós virológiai válaszarány (n^{ab} [%]) korábban nem kezelt gyermekeknél és serdülőknél, genotípusonként és a kezelés időtartama szerint – minden beteg n = 107

	24 hét	48 hét
Minden genotípus	26/27 (96%)	44/80 (55%)
1-es genotípus	-	38/72 (53%)
2-es genotípus	14/15 (93%)	-
3-as genotípus ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
4-es genotípus	-	4/5 (80%)

a: A kezelésre adott válasz definíciója: nem detektálható HCV-RNS-szint a kezelés befejezését követő 24. héten, a kimutathatóság alsó határa = 125 NE/ml.

b: n = a kezelésre reagálók száma/az adott genotípussal rendelkező betegek száma, és a hozzárendelt kezelési időtartam.

c: Az alacsony vírusterheltséggel bíró (< 600 000 NE/ml), 3-as genotípusú betegeket 24 hétig kezelték, a magas vírusterheltséggel bírókat (\geq 600 000 NE/ml) pedig 48 hétig.

Hosszú távú hatásossági adatok - gyermekek

Egy ötéves, hosszú távú, obszervációs követéses vizsgálatba 94, krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermek beteget vontak be multicentrikus vizsgálatban történő kezelésüket követően. Közülük 63-nál tartós virológiai válasz alakult ki. A vizsgálat célja a virológiai válasz tartósságának évenkénti értékelése és a folyamatos vírusnegativitás klinikai kimenetelre gyakorolt hatásának vizsgálata volt azoknál a betegeknél, akiknél a 24 vagy 48 hetes peginterferon alfa-2b- és ribavirin-kezelést követő 24. hétig kialakult a tartós virológiai válasz. Az ötödik év végére az összes bevont beteg 85%-a (80/94) és a tartós virológiai választ mutatók 86%-a (54/63) fejezte be a vizsgálatot. A tartós virológiai választ mutató gyermek betegek közül az ötéves követés alatt senkinél nem volt visszaesés.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A PegIntron pontosan ismert szerkezetű, polietilén-glikollal módosított („pegilált”) interferon alfa-2b-származék, melynek oldata döntően monopegilált molekulákat tartalmaz. A PegIntron felezési ideje a plazmában hosszabb a nem-pegilált interferon alfa-2b-énál. A PegIntron szabad interferon alfa-2b-molekulává depegilálódhat. A pegilált izomerek biológiai aktivitása minőségileg hasonló, de gyengébb, mint a szabad interferon alfa-2b-é.

Subcutan alkalmazás után 15-44 órával mérhető és 48-72 órán keresztül állandó marad a maximális szérumszint.

A PegIntron C_{max} és AUC értékei az alkalmazott dózis nagyságával arányosan nőnek. A látszólagos eloszlási térfogat átlagosan 0,99 l/kg.

Többszöri adagolás esetén az immunreaktív interferonok kumulálódnak a szervezetben. Ennek ellenére bioassay-vel mérhető biológiai aktivitásuk csupán kismértékben fokozódik.

A PegIntron eliminációs felezési ideje átlagosan kb. 40 óra (SD: 13,3 óra), a látszólagos clearance 22,0 ml/óra/ttkg. Az interferonok eliminációjának mechanizmusai emberben még nem teljesen ismertek. Mindenesetre valószínű, hogy a renális elimináció csak kis részben járul hozzá (kb. 30%-ban) a PegIntron látszólagos clearance-éhez.

Vesekárosodás

A renális clearance a tötéris PegIntron-clearance 30%-ának felel meg. Egyszeri (1,0 mikrogramm/ttkg) adagok hatásait károsodott veseműködésű betegeken tanulmányozó vizsgálat eredményei alapján a C_{max} és az AUC értéke, valamint a felezési idő hossza a vesekárosodás súlyosságával arányosan növekedtek.

A PegIntron többszöri adagolását követően (1,0 mikrogramm/ttkg subcutan adva, négy héten át hetente egyszer) a PegIntron-clearance közepesen károsodott veseműködésű betegeknél (kreatinin-clearance 30-49 ml/perc) átlagosan 17%-kal csökkent, nagyfokban károsodott veseműködésű betegeknél (kreatinin-clearance 15-29 ml/perc) pedig átlagosan 44%-kal csökkent a normál veseműködésű betegek értékeivel összehasonlítva. Egyszeri dózisok adatai alapján a clearance hasonló volt a nagyfokban károsodott veseműködésű, haemodialysisben nem részesülő betegeknél és a haemodialysisben részesülő betegeknél. A PegIntron adagját monoterápiában csökkenteni kell a közepesen vagy nagyfokban károsodott veseműködésű betegeknél (lásd 4.2 és 4.4 pont). Azokat a betegeket, akiknek kreatinin-clearance-e < 50 ml/perc, tilos PegIntron-ribavirin (kettős vagy hármas) kombinációval kezelni (lásd 4.3 pont)!

Az interferonok farmakokinetikájának tetemes egyének közötti ingadozása miatt ajánlatos a nagyfokban károsodott veseműködésű PegIntronnal kezelt betegek állapotát gondosan figyelemmel kísérni (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Súlyos májműködési zavarban szenvedő betegeken nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatot PegIntronnal.

Időskor (≥ 65 év)

A PegIntron, egyszeri, 1,0 mikrogramm/ttkg-os adagjainak adása után nem észlelték, hogy az életkor befolyásolná a farmakokinetikai jellemzőket. Az eredmények azt mutatják, hogy az életkor előrehaladtával nem szükséges módosítani a PegIntron adagolását.

Gyermekek

A PegIntron és ribavirin (kapszula és belsőleges oldat) ismételt dózisének farmakokinetikai tulajdonságait krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél egy klinikai vizsgálat során értékelték. A testfelületre számított, 60 µg/m²/hét mennyiségű PegIntron dózist kapó gyermekeknél és serdülőknél az expozíció log-transzformált becsült aránya az adagolás ideje alatt várhatóan 58% (90% CI: 141-177%), magasabb, mint ami az 1,5 µg/ttkg/hét adagban részvevő felnőttek esetében volt megfigyelhető.

Interferon-neutralizáló faktorok

A klinikai vizsgálatok során PegIntronnal kezelt betegek szérummintáit interferon-neutralizáló faktorok kimutatására alkalmas tesztekkel is megvizsgálták. Az interferon-neutralizáló faktorok antitestek, melyek felfüggesztik az interferon antivirális aktivitását. A 0,5 mikrogramm/ttkg PegIntronnal kezelt betegek 1,1%-ánál találtak interferon-neutralizáló antitesteket.

Bejutása az ondófolyadékba

Vizsgálták a ribavirin ondófolyadék útján történő átadását. A ribavirin koncentrációja az ondófolyadékban körülbelül 2-szer magasabb, mint a szérumban. Mindazonáltal, felbecsülve a ribavirin nemi érintkezést követő szisztémás expozícióját kezelt betegek partnernőiben, azt találták, hogy annak szintje messze elmaradt a ribavirin terápiás plazmakoncentrációjától.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

PegIntron

Klinikai vizsgálatok idején nem észlelték nemkívánatos eseményeket majmokon végzett toxicitási vizsgálatok során nem tapasztaltak. Ezek a vizsgálatok 4-hetes időtartamra korlátozódtak, mivel a legtöbb majomban interferon-elleni antitestek alakultak ki.

A PegIntronnal nem végeztek reprodukciós toxicitási vizsgálatokat. Az interferon alfa-2b abortív hatású főemlősökön. Valószínűleg a PegIntronnak is van ilyen hatása. A fertilitásra kifejtett hatást nem vizsgálták. Nem ismert, hogy ennek a gyógyszerkészítménynek az összetevői kiválasztódnak-e a kísérleti állatok tejébe vagy az anyatejbe (lásd a 4.6 pontban a terhességre és szoptatásra vonatkozó humán adatokat). A PegIntronnak nem volt genotoxikus hatása.

A PegIntron-molekula metabolizmusa során *in vivo* körülmények között felszabaduló monometoxipolietilén-glikol (mPEG) relatív ártalmatlanságát rágcsálókön és majmokon elvégzett akut és szubkrónikus toxicitási vizsgálatokkal, az embrionális/magzati fejlődés standard metodikájú értékelésével, továbbá *in vitro* mutagenitási tesztekkel bizonyították.

PegIntron + ribavirin

A PegIntron ribavirinnel együtt adva nem idézett elő a készítmények önmagukban történő alkalmazása során korábban nem észlelt hatásokat. A jelentős gyógyszerrel összefüggő mellékhatás a reverzibilis, enyhe, ill. közepesen súlyos anaemia kialakulása volt, mely súlyosságának mértéke nagyobb volt, mint bármelyik készítmény esetében külön-külön.

Juvenilis állatokon nem végeztek vizsgálatokat a PegIntron növekedésre, nemi érésre és viselkedésre kifejtett hatásának értékelése céljából. A preklinikai juvenilis toxicitási vizsgálati eredmények a ribavirinnel kezelt újszülött patkányok kismértékű, dózisfüggő növekedés-lassulását mutatták (lásd a

Rebetol alkalmazási előírásának 5.3 pontját, amennyiben a PegIntron ribavirinnel kombinációban alkalmazandó).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

Vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát

Nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát

Szacharóz

Poliszorbát 80

Oldószer

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a mellékelt oldószerrel oldható fel (lásd 6.6 pont). Inkompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A feloldás előtt

3 év.

A feloldás után

Az elkészített oldat 2 °C – 8 °C hőmérsékleten 24 óráig őrzi meg fizikai és kémiai stabilitását. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, akkor a felhasználásra kész állapotban történő, felhasználás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős és ez 2 °C – 8 °C-on általában nem lehet hosszabb mint 24 óra.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

A feloldott gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A port 2 ml-es fogatú, butil gumidugóval lezárt, alumínium kupakkal és lepattintható polipropilén védőleppel ellátott injekciós üveg (I. típusú üveg) tartalmazza. Az oldószert 2 ml űrtartalmú ampulla (I. típusú üveg) tartalmazza.

A PegIntron csomagolási egységei:

- 1 db oldatos injekcióhoz való port tartalmazó injekciós üveg és 1 db parenterális felhasználásra való oldószert tartalmazó ampulla;
- 1 db oldatos injekcióhoz való port tartalmazó injekciós üveg, 1 db parenterális felhasználásra való oldószert tartalmazó ampulla, 1 db injekciós fecskendő, 2 db injekciós tű és 1 db törlőkendő;
- 4 db oldatos injekcióhoz való port tartalmazó injekciós üveg és 4 db parenterális felhasználásra való oldószert tartalmazó ampulla;
- 4 db oldatos injekcióhoz való port tartalmazó injekciós üveg, 4 db parenterális felhasználásra való oldószert tartalmazó ampulla, 4 db injekciós fecskendő, 8 db injekciós tű és 4 db törlőkendő;

- 6 db oldatos injekcióhoz való port tartalmazó injekciós üveg és 6 db parenterális felhasználásra való oldószert tartalmazó ampulla;
- 12 db oldatos injekcióhoz való port tartalmazó injekciós üveg, 12 db parenterális felhasználásra való oldószert tartalmazó ampulla, 12 db injekciós fecskendő, 24 db injekciós tű és 12 db törülköző;

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

PegIntron 50 mikrogramm por és oldószert tartalmazó oldatos injekcióhoz

Az injekciós üveg tartalmát 0,7 ml injekcióhoz való vízben kell feloldani legfeljebb 0,5 ml mennyiségű oldat beadásához. A PegIntron injekció elkészítésekor, a dózis kimérése és beadása során egy kevés mennyiség veszendőbe megy. Ezt kiküszöbölendő minden injekciós üveg valamivel több oldószert és PegIntron port tartalmaz, hogy a 0,5 ml PegIntron injekció az előírt mennyiség bevitelét biztosítsa. Az elkészített oldat koncentrációja 50 mikrogramm/0,5 ml.

PegIntron 80 mikrogramm por és oldószert tartalmazó oldatos injekcióhoz

Az injekciós üveg tartalmát 0,7 ml injekcióhoz való vízben kell feloldani legfeljebb 0,5 ml mennyiségű oldat beadásához. A PegIntron injekció elkészítésekor, a dózis kimérése és beadása során egy kevés mennyiség veszendőbe megy. Ezt kiküszöbölendő minden injekciós üveg valamivel több oldószert és PegIntron port tartalmaz, hogy a 0,5 ml PegIntron injekció az előírt mennyiség bevitelét biztosítsa. Az elkészített oldat koncentrációja 80 mikrogramm/0,5 ml.

PegIntron 100 mikrogramm por és oldószert tartalmazó oldatos injekcióhoz

Az injekciós üveg tartalmát 0,7 ml injekcióhoz való vízben kell feloldani legfeljebb 0,5 ml mennyiségű oldat beadásához. A PegIntron injekció elkészítésekor, a dózis kimérése és beadása során egy kevés mennyiség veszendőbe megy. Ezt kiküszöbölendő minden injekciós üveg valamivel több oldószert és PegIntron port tartalmaz, hogy a 0,5 ml PegIntron injekció az előírt mennyiség bevitelét biztosítsa. Az elkészített oldat koncentrációja 100 mikrogramm/0,5 ml.

PegIntron 120 mikrogramm por és oldószert tartalmazó oldatos injekcióhoz

Az injekciós üveg tartalmát 0,7 ml injekcióhoz való vízben kell feloldani legfeljebb 0,5 ml mennyiségű oldat beadásához. A PegIntron injekció elkészítésekor, a dózis kimérése és beadása során egy kevés mennyiség veszendőbe megy. Ezt kiküszöbölendő minden injekciós üveg valamivel több oldószert és PegIntron port tartalmaz, hogy a 0,5 ml PegIntron injekció az előírt mennyiség bevitelét biztosítsa. Az elkészített oldat koncentrációja 120 mikrogramm/0,5 ml.

PegIntron 150 mikrogramm por és oldószert tartalmazó oldatos injekcióhoz

Az injekciós üveg tartalmát 0,7 ml injekcióhoz való vízben kell feloldani legfeljebb 0,5 ml mennyiségű oldat beadásához. A PegIntron injekció elkészítésekor, a dózis kimérése és beadása során egy kevés mennyiség veszendőbe megy. Ezt kiküszöbölendő minden injekciós üveg valamivel több oldószert és PegIntron port tartalmaz, hogy a 0,5 ml PegIntron injekció az előírt mennyiség bevitelét biztosítsa. Az elkészített oldat koncentrációja 150 mikrogramm/0,5 ml.

steril injekciós fecskendő és injekciós tű segítségével 0,7 ml injekcióhoz való vizet kell a PegIntron injekciós üvegbe fecskendezni. A por teljes feloldódásáig az üveget óvatosan kell rázogtatni. Ezt követően steril injekciós fecskendőbe kell felszívni a megfelelő adagot, majd befecskendezni. Teljes körű útmutatás található a betegtájékoztató mellékletében.

A parenterális gyógyszerekre általában érvényes szabályoknak megfelelően beadás előtt vizuálisan meg kell vizsgálni az elkészített oldatot. Az elkészített oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie. Ha elszíneződött, vagy lebegő részecskéket tartalmaz, az elkészített oldatot nem szabad felhasználni. Minden fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

PegIntron 50 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz

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 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz

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 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz

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 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz

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 60 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2000. május 25.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2010. május 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

PegIntron 50 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
PegIntron 80 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
PegIntron 100 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
PegIntron 120 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
PegIntron 150 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

PegIntron 50 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
Előretöltött injekciós tollanként 50 mikrogramm peginterferon alfa-2b-t tartalmaz, fehérjetartalom alapján meghatározva.

Előretöltött injekciós tollanként 50 mikrogramm/0,5 ml peginterferon alfa 2b-t tartalmaz az ajánlás szerinti feloldást követően.

PegIntron 80 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
Előretöltött injekciós tollanként 80 mikrogramm peginterferon alfa-2b-t tartalmaz, fehérjetartalom alapján meghatározva.

Előretöltött injekciós tollanként 80 mikrogramm/0,5 ml peginterferon alfa 2b-t tartalmaz az ajánlás szerinti feloldást követően.

PegIntron 100 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
Előretöltött injekciós tollanként 100 mikrogramm peginterferon alfa-2b-t tartalmaz, fehérjetartalom alapján meghatározva.

Előretöltött injekciós tollanként 100 mikrogramm/0,5 ml peginterferon alfa 2b-t tartalmaz az ajánlás szerinti feloldást követően.

PegIntron 120 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
Előretöltött injekciós tollanként 120 mikrogramm peginterferon alfa-2b-t tartalmaz, fehérjetartalom alapján meghatározva.

Előretöltött injekciós tollanként 120 mikrogramm/0,5 ml peginterferon alfa 2b-t tartalmaz az ajánlás szerinti feloldást követően.

PegIntron 150 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
Előretöltött injekciós tollanként 150 mikrogramm peginterferon alfa-2b-t tartalmaz, fehérjetartalom alapján meghatározva.

Előretöltött injekciós tollanként 150 mikrogramm/0,5 ml peginterferon alfa 2b-t tartalmaz az ajánlás szerinti feloldást követően.

A hatóanyag kombináns interferon alfa-2b* és monometoxi-polietilén-glikol kovalens konjugátuma. A készítmény hatáserőssége nem összevethető ugyanebbe a terápiás csoportba tartozó más pegilált vagy nem pegilált fehérjével (lásd 5.1 pont).

* rDNA-technológiával előállítva *E. coli*-ban, mely géntechnológiai úton módosított, humán leukocytákból kivont interferon alfa-2b gént hordozó plazmid-hibridet tartalmaz.

Ismert hatású segédanyagok:

Minden előretöltött injekciós toll 40 mg szacharózt tartalmaz 0,5 milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Fehér por.
Tiszta és szintelen oldószer.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőttek (hármás kombináció)

A PegIntron hármás kombinációban ribavirinnel és boceprevirrel együtt javallott 1-es genotípusú, krónikus hepatitis C- (KHC-) fertőzés kezelésére olyan, korábban nem kezelt vagy sikertelenül kezelt felnőtt (18 éves és annál idősebb) betegeknél, akiknek kompenzált májbetegségük van (lásd 5. 1 pont).

Kérjük, olvassa el a ribavirin és a boceprevir alkalmazási előírását is, ha a PegIntron ezekkel együtt kerül alkalmazásra.

Felnőttek (kettős kombináció és monoterápia)

A PegIntron felnőtt korú (18 éves és annál idősebb), KHC-ben szenvedő betegek kezelésére javallott, akik hepatitis C vírus RNS (HCV-RNS) pozitívak, beleértve a kompenzált cirrhosisban szenvedő és/vagy a klinikailag stabil, HIV-vel társfertőzött betegeket is (lásd 4.4 pont).

PegIntron ribavirinnel kombinációban (kettős kombináció) KHC-fertőzés kezelésére javallott korábban nem kezelt felnőtt betegeknél, beleértve a klinikailag stabil, HIV-vel társfertőzött betegeket és azokat, akiknél eredménytelen volt a korábbi (pegilált vagy nem pegilált) interferon alfa és ribavirin kombinációjával történő kezelés vagy az interferon alfa monoterápia (lásd 5.1 pont).

Az interferon monoterápia, így a PegIntron is, elsősorban ribavirin-intolerancia, ill. a ribavirin-kezelés ellenjavallatainak fennállása esetén indokolt.

Kérjük, olvassa el a ribavirin alkalmazási előírását is, ha a PegIntron ribavirinnel együtt kerül alkalmazásra.

Gyermekek (kettős kombináció)

A PegIntron ribavirinnel végzett kombinációs kezelés részeként azoknak a 3 éves vagy ennél idősebb gyermekeknek és azoknak a serdülőknél a kezelésére javasolt, akik krónikus hepatitis C-ben szenvednek, korábban nem kezelték őket, a májműködésük nem dekompenzált, és akik HCV-RNS-pozitívak.

Amikor úgy döntünk, hogy a kezeléssel nem várjuk meg a felnőttkor elérését, fontos figyelembe venni, hogy a kombinációs kezelés gátolta a növekedést, mely néhány betegnél visszafordíthatatlan lehet. A kezelésről történő döntésnek minden beteg esetén egyénileg kell történnie (lásd 4.4 pont).

Kérjük, hogy a PegIntron és a ribavirin kombinált alkalmazása előtt tanulmányozza át a ribavirin kapszula vagy belsőleges oldat alkalmazási előírását.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést csak olyan orvos kezdeményezheti és ellenőrizheti, aki jártas a hepatitis C-ben szenvedő betegek ellátásában.

Adagolás

A PegIntront hetente egyszer, subcutan injekcióban kell beadni. A felnőtték gyógyszeradagja attól függ, hogy (kettős vagy hármás) kombinációs kezelésként vagy monoterápiaként alkalmazzák-e a PegIntront.

PegIntronnal történő (kettős vagy hármas) kombinációs kezelés

Kettős kombináció (PegIntron ribavirinnel): minden felnőtt és 3 éves és annál idősebb gyermek betegre vonatkozik.

Hármas kombináció (PegIntron ribavirinnel és boceprevirrel): 1-es genotípusú KHC fertőzésben szenvedő felnőtt betegekre vonatkozik.

Felnőttek – Beadandó adag

Heti 1,5 mikrogramm/ttkg PegIntron, ribavirin kapszulával kombinációban adva.

A PegIntron ribavirinnel kombinálendő 1,5 µg/ttkg megcélzott dózist testtömeg-kategóriák alapján a PegIntron hatáserősségétől függően az **1. táblázatnak** megfelelően lehet beadni. A ribavirin kapszula szájon át, az adagot két részre elosztva (reggel és este), étkezés közben kell bevenni.

1. táblázat Adagolás kombinációs kezeléshez*

Testtömeg (kg)	PegIntron		Ribavirin kapszula	
	PegIntron hatáserősség (µg/0,5 ml)	Adagolás hetente egyszer (ml)	Napi ribavirin összdózis (mg)	A kapszulák száma (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1000	5 ^b
76-80	120	0,5	1000	5 ^b
81-85	120	0,5	1200	6 ^c
86-105	150	0,5	1200	6 ^c
> 105	150	0,5	1400	7 ^d

a: reggel 2, este 2

b: reggel 2, este 3

c: reggel 3, este 3

d: reggel 3, este 4

* Olvassa el a boceprevir alkalmazási előírását a boceprevir hármas kombinációban való alkalmazáskor használandó adag részleteiről.

Felnőttek - A kezelés időtartama, terápia-naív betegek

Hármas kombináció: Olvassa el a boceprevir alkalmazási előírását.

Kettős kombináció: A tartós virológiai válasz előrejelezhetősége - Azoknál az 1-es genotípusú vírussal fertőzött betegeknél, akiknél nem sikerül elérni a HCV-RNS kimutathatatlanságát, vagy nem következik be megfelelő virológiai válasz a 4. vagy 12. héten, nagy valószínűséggel a tartós virológiai válasz sem alakul ki, így esetükben a terápia befejezését kell mérlegelni (lásd még 5.1 pont).

- 1-es genotípus:

- Azoknál a betegeknél, akiknél a HCV-RNS nem mutatható ki a 12. kezelési héten, a kezelést tovább 9 hónapon keresztül (összesen 48 hétig) kell folytatni.

- Azoknál a betegeknél, akiknél a HCV-RNS-szint kimutatható ugyan a 12. kezelési héten, de ez a kiindulási értékhez képest ≥ 2 loggal csökkent, a kezelést újra kell értékelni a 24. héten, és amennyiben a HCV-RNS detektálhatatlanná válik, a teljes kezelést le kell folytatni (tehát összesen 48 héten át).

Ha azonban a HCV-RNS a 24. héten még mindig kimutatható, a kezelés abbahagyását kell mérlegelni.

- A betegek azon alcsoportjában, akik 1-es genotípussal fertőzöttek és vírusterhelésük alacsony ($< 600\,000$ NE/ml), és akik a terápia 4. hetén HCV-RNS-negatívvá válnak, és a 24. héten továbbra is HCV-RNS-negatívak, azoknál a kezelést be lehet fejezni ezen 24 hetes kezelés után, vagy folytatni lehet további 24 héten keresztül (összesen 48 hetes kezelési időtartam). Az összesen 24 hetes kezelési időtartam azonban a relapsus nagyobb kockázatával járhat, mint a 48 hetes kezelési időtartam (lásd 5.1 pont).

- 2-es vagy 3-as genotípus:
Minden beteg kezelése 24 hétig javasolt a kettős kombinációval, kivéve a HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeket, akik 48 héten keresztül tartó kezelést kell kapjanak.
- 4-es genotípus:
Általában a 4-es genotípussal fertőzött betegek gyógyítását nehezebbnek tartják, és a korlátozott mértékű vizsgálati adatok (n=66) azt mutatják, hogy a kezelés időtartama megegyezik az 1-es genotípusú betegek kettős kezelésével.

Felnőttek - A kezelés időtartama - HCV/HIV társfertőzés

Kettős kombináció: A HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek kettős kombinációs kezelésének javasolt időtartama a genotípustól függetlenül 48 hét.

A válasz és a válasz elmaradásának előrejelezhetősége HCV/HIV társfertőzés esetén - A korai, 12. héten belül jelentkező virológiai válasz, mely alatt a vírusterhelés 2 log értékkel való csökkenését vagy a HCV-RNS-szint kimutathatóságának hiányát kell érteni, a tartós válasz előrejelzőjének bizonyult. A tartós válasz negatív prediktív értéke PegIntron és ribavirin kombinációs kezelésben részesülő HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél 99% volt (67/68; 1. vizsgálat), (lásd 5.1 pont). 50%-os pozitív prediktív értéket észleltek (52/104; 1. vizsgálat) a kettős kombinációs kezelésben részesülő HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél.

Felnőttek - A kezelés időtartama – ismételt kezelés

Hármas kombináció: Olvassa el a boceprevir alkalmazási előírását.

Kettős kombináció: A tartós virológiai válasz előrejelezhetősége Minden betegnek, genotípustól függetlenül, akinél a HCV-RNS a 12. héten a kimutatható érték alatt van, 48 héten keresztül kell kapnia a kettős kezelést. Ismételten kezelt betegeknél, akiknél nem következik be virológiai válasz a 12. héten (vagyis a HCV-RNS nem csökken a kimutatható szint alá), valószínűleg tartós virológiai válasz sem alakul ki a 48 héten keresztül folytatott kezelés után (lásd még 5.1 pont). A 48 hétnél hosszabb ideig tartó, pegilált interferon alfa-2b és ribavirin kombinációval végzett újbóli kezelést 1-es genotípusú, kezelésre nem reagáló betegeknél nem vizsgálták.

Gyermekek (csak kettős kombináció) – Beadandó adag

A 3 éves és ennél idősebb gyermekek és serdülők adagját a PegIntron esetében a testfelület, a ribavirin esetében a testtömeg alapján kell meghatározni. Az ajánlott PegIntron adag $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{hét}$ subcutan adva, kombinálva szájon át, étkezés mellé adott, napi két részre osztott (reggel és este), 15 mg/ttkg/nap ribavirinnel.

Gyermekek (csak kettős kombináció) – A kezelés időtartama

- 1-es genotípus:
A kettős kezelés javasolt időtartama 1 év. A standard interferonnal kombinált kezelésben részesült gyermek betegek klinikai adatait extrapolálva (negatív prediktív érték 96% az interferon alfa-2b/ribavirinre), azoknál a betegeknél, akik a 12. hétig tartó kezelés után nem mutatnak virológiai választ, nagy valószínűséggel nem alakul ki tartós virológiai válasz. Ezért azoknál a PegIntron/ribavirin kombinációs kezelésben részesülő gyermek és serdülő betegeknél, akiknél a 12. héten a kezelés előtti értékhez képest $< 2 \log_{10}$ a HCV-RNS-szint csökkenése, vagy a 24. héten a HCV-RNS kimutatható, a kezelés befejezése javasolt.
- 2-es vagy 3-as genotípus:
A kettős kombinációval történő kezelés javasolt időtartama 24 hét.
- 4-es genotípus:
Mindössze 5, 4-es genotípussal fertőzött gyermeket és serdülőt kezeltek PegIntron/ribavirin klinikai vizsgálat során. A kettős kezelés javasolt időtartama 1 év. A kezelés befejezése javasolt azoknál a PegIntron/ribavirin kombinációs kezelésben részesülő gyermek és serdülő betegeknél, akiknél a 12. héten a kezelés előtti értékhez képest $2 \log_{10}$ -nál kisebb a HCV-RNS-szint csökkenés, vagy a 24. héten a HCV-RNS kimutatható.

PegIntron monoterápia – felnőttek

Beadandó adag

Monoterápia esetén a PegIntron adagja 0,5 vagy 1,0 µg/ttkg/hét. A rendelkezésre álló legkisebb hatáserősségű PegIntron 50 µg/0,5 ml, ezért 0,5 µg/ttkg/hét dózis esetén a megfelelő adagot a beadandó térfogatmennyiség **2. táblázat** szerinti szabályozásával kell meghatározni. Az 1,0 µg/ttkg adag esetében hasonló térfogatbeállítás lehetséges, illetve változtatni lehet az alkalmazott hatáserősséget a **2. táblázatban** foglaltak szerint. A PegIntron monoterápiát HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

2. táblázat Adagolás monoterápiában

Testtömeg (kg)	0,5 µg/ttkg		1,0 µg/ttkg	
	PegIntron hatáserősség (µg/0,5 ml)	Adagolás hetente egyszer (ml)	PegIntron hatáserősség (µg/0,5 ml)	Adagolás hetente egyszer (ml)
30-35	50*	0,15	80	0,4
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Az injekciós tollal beadható legkisebb mennyiség 0,2 ml.

* Injekciós üveget kell használni.

** A 120 kg-nál nagyobb testtömegű betegek esetén a PegIntron adagját a beteg testtömege alapján kell kiszámítani. Ez szükségessé teheti a PegIntron különböző hatáserősségeinek és térfogatának kombinálását.

A kezelés időtartama

Azoknál a betegeknél, akiknél virológiai válasz észlelhető a 12. héten, a kezelést további 3 hónapon keresztül (összesen hat hónapig) kell folytatni. A kezelés egy évre történő meghosszabbításáról való döntést a kórjóslati tényezők (pl. genotípus, életkor > 40 év, férfi nem, áthidaló fibrosis) figyelembevételével kell meghozni.

Dózismódosítás minden betegre vonatkozóan (monoterápia és kombinációs kezelés)

A PegIntron monoterápiában vagy kombinációs kezelésben történő alkalmazásának ideje alatt jelentkező súlyos mellékhatások vagy laboratóriumi eltérések észlelésekor ezek megszűnéséig megfelelően módosítani kell a PegIntron és/vagy ribavirin adagjait. Nem ajánlott a boceprevir adagjának csökkentése. A boceprevirt nem szabad PegIntron és ribavirin nélkül alkalmazni. Mivel az adagolás betartása fontos lehet a terápia kimenetele szempontjából, a PegIntron és a ribavirin adagját lehetőség szerint a javasolt standard dózist minél jobban megközelítő szinten kell tartani. A dózismódosítási irányelveket klinikai vizsgálatokban dolgozták ki.

A kombinációs kezelés dóziscsökkentésének irányelvei

2a. táblázat A laboratóriumi eredményeken alapuló dózismódosítás irányelvei kombinációs kezelés esetén

Laboratóriumi értékek	Csak a ribavirin napi adagját kell csökkenteni (lásd 1. megjegyzés), ha:	Csak a PegIntron adagját kell csökkenteni (lásd 2. megjegyzés), ha:	Fel kell függeszteni a kombinált kezelést, ha:
Haemoglobinszint	≥ 8,5 g/dl, és < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl

Felnőttek: Haemoglobinszint: ha kompenzált szívbetegség szerepel a kórelőzményben	A haemoglobinszint ≥ 2 g/l-es csökkenése a kezelés bármely négy hetes időszakában (tartós dóziscsökkentés)		< 12 g/dl négy héttel a dóziscsökkentés után
Gyermekek és serdülők: nem vonatkozik rájuk			
Fehérvérsejtszám	-	$\geq 1,0 \times 10^9/l$, és $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$
Neutrofil sejtszám	-	$\geq 0,5 \times 10^9/l$, és $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Thrombocytaszám	-	$\geq 25 \times 10^9/l$, és $< 50 \times 10^9/l$ (felnőttek) $\geq 50 \times 10^9/l$, és $< 70 \times 10^9/l$ (gyermekek és serdülők)	$< 25 \times 10^9/l$ (felnőttek) $< 50 \times 10^9/l$ (gyermekek és serdülők)
Bilirubin, direkt	-	-	$> 2,5 \times \text{NTFH}^*$
Bilirubin, indirekt	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (> 4 héten keresztül)
Szérum-kreatinin	-	-	$> 2,0$ mg/dl
Kreatinin-clearance (CrCL)	-	-	Fel kell függeszteni a ribavirint, ha a CrCL < 50 ml/perc
Alanin-aminotranszferáz (ALT) vagy aszpartát-aminotranszferáz (ASAT)	-	-	A kezelés előtti érték 2-szerese és $> 10 \times \text{NTFH}^*$ A kezelés előtti érték 2-szerese és $> 10 \times \text{NTFH}^*$

* A normál tartomány felső határa.

- megjegyzés: Felnőtteknél a ribavirin adagjának első csökkentése napi 200 mg-mal történik (kivéve a napi 1400 mg-ot kapó betegeknél, akiknél az adag csökkentése napi 400 mg legyen). Amennyiben a ribavirin adagjának másodszori csökkentése szükséges, az további 200 mg/nap legyen. Azok a betegek, akiknek ribavirin adagját napi 600 mg-ra csökkentették, reggel egy 200 mg-os kapszulát, este pedig két 200 mg-os kapszulát kapnak. Gyermekeknél és serdülőknél a ribavirin adagját először 12 mg/ttkg/napra, másodszor pedig 8 mg/ttkg/napra kell csökkenteni.
- megjegyzés: Felnőtteknél a PegIntron adagját első alkalommal 1 $\mu\text{g}/\text{ttkg}/\text{hétre}$ kell lecsökkenteni. Amennyiben a PegIntron adagjának másodszori csökkentése szükséges, az adagot 0,5 $\mu\text{g}/\text{ttkg}/\text{hétre}$ kell lecsökkenteni. A PegIntron monoterápiában részesülő betegeknél a monoterápiánál alkalmazandó dóziscsökkentési irányelvekre vonatkozó rész útmutatásait kell követni. Gyermekeknél és serdülőknél a PegIntron adagját először 40 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{hétre}$, másodszor pedig 20 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{hétre}$ kell lecsökkenteni.

A PegIntron dóziscsökkentése felnőtteknél az előírt térfogatmennyiség csökkentésével vagy egy kisebb hatáserősség alkalmazásával érhető el, amint azt a **2b. táblázat** mutatja. Gyermekeknél és serdülőknél a PegIntron dóziscsökkentése úgy történik, hogy az ajánlott adag két lépésben kerül csökkentésre a kiindulási, 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{hét}$ adagról 40 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{hétre}$, majd 20 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{hétre}$, amennyiben az szükséges.

2b. táblázat Kétlépéses PegIntron dóziscsökkentés kombinációs kezelés esetén felnőtteknél

PegIntron adag első csökkentése 1 µg/ttkg-ra				PegIntron adag második csökkentése 0,5 µg/ttkg-ra			
Testtömeg (kg)	PegIntron hatáserősség (µg/0,5 ml)	Alkalmazandó PegIntron adag (µg)	Alkalmazandó PegIntron térfogat (ml)	Testtömeg (kg)	PegIntron hatáserősség (µg/0,5 ml)	Alkalmazandó PegIntron adag (µg)	Alkalmazandó PegIntron térfogat (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	0,2
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 – 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

PegIntron monoterápia dóziscsökkentésének irányelvei felnőtteknél

A PegIntron monoterápiában részesülő felnőtt betegek esetén alkalmazandó dózismódosítási irányelveket a **3a. táblázat** tartalmazza.

3a. táblázat A laboratóriumi eredményeken alapuló dózismódosítás irányelvei PegIntron monoterápia esetén, felnőtteknél

Laboratóriumi értékek	Felére kell csökkenteni a PegIntron adagját, ha:	Fel kell függeszteni a PegIntron adását, ha:
Neutrofil sejtszám	$\geq 0,5 \times 10^9/l$, és $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Thrombocytaszám	$\geq 25 \times 10^9/l$, és $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

A 0,5 µg/ttkg PegIntron monoterápiában részesülő felnőtt betegek dóziscsökkentését az előírt térfogatmennyiség felére csökkentésével lehet végrehajtani a **3b. táblázat** szerint.

3b. táblázat Csökkentett PegIntron dózis (0,25 µg/ttkg) 0,5 µg/ttkg monoterápiás adagolás esetén, felnőtteknél

Testtömeg (kg)	PegIntron hatáserősség (µg/0,5 ml)	Alkalmazandó PegIntron adag (µg)	Alkalmazandó PegIntron térfogat (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

* Az injekciós tollal beadható legkisebb mennyiség 0,2 ml.

* Injekciós üveget kell használni.

** A 120 kg-nál nagyobb testtömegű betegek esetén a PegIntron adagját a beteg testtömege alapján kell kiszámítani. Ez szükségessé teheti a PegIntron különböző hatáserősségeinek és térfogatainak kombinálását.

Az 1,0 µg/ttkg PegIntron monoterápiában részesülő felnőtt betegek dóziscsökkentése az előírt térfogatmennyiség felére csökkentésével érhető el, vagy egy kisebb hatáserősség alkalmazásával, amint a **3c. táblázat** mutatja.

3c. táblázat Csökkentett PegIntron dózis (0,5 µg/ttkg) 1,0 µg/ttkg monoterápiás adagolás esetén felnőtteknél

Testtömeg (kg)	PegIntron hatáserősség (µg/0,5 ml)	Alkalmazandó PegIntron adag (µg)	Alkalmazandó PegIntron térfogat (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,2
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

Az injekciós tollal beadható legkisebb mennyiség 0,2 ml.

* Injekciós tüveget kell használni.

** A 120 kg-nál nagyobb testtömegű betegek esetén a PegIntron adagját a beteg testtömege alapján kell kiszámítani. Ez szükségessé teheti a PegIntron különböző hatáserősségeinek és térfogatainak kombinálását.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Monoterápia

A PegIntron alkalmazása közepesen, illetve nagyfokban károsodott veseműködésű betegek esetében körültekintést igényel. Közepesen károsodott veseműködésű betegeknek (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc) a PegIntron kezdő adagjának 25%-os csökkentése javasolt. Nagyfokban károsodott veseműködésű betegeknek (kreatinin-clearance 15-29 ml/perc) a PegIntron kezdő adagjának 50%-os csökkentése javasolt. A PegIntron < 15 ml/perc kreatinin-clearance-szel rendelkező betegeknek történő alkalmazásával kapcsolatosan nem állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.2 pont). A nagyfokban károsodott veseműködésű betegeket, beleértve a haemodialízisre szorulókat is, gondos orvosi ellenőrzés alatt kell tartani. Amennyiben a veseműködés a kezelés során csökken, a PegIntron-terápiát abba kell hagyni.

Kombinációs kezelés

Azokat a betegeket, akiknek kreatinin-clearance-e < 50 ml/perc, tilos PegIntron/ribavirin kombinációval kezelni (lásd a ribavirin alkalmazási előírását). Kombinációs kezelés esetén a károsodott veseműködésű betegeket az anaemia kialakulását illetően szorosabban kell monitorozni.

Májkárosodás

A májműködés súlyos zavarában szenvedő betegeken nem bizonyították a PegIntron-kezelés hatékonyságát és biztonságosságát, ezért ebben a betegcsoportban tilos a PegIntron alkalmazása.

Időskor (≥ 65 év)

A PegIntron farmakokinetikájában nem észleltek életkorfüggő változásokat. A PegIntron egyszeri dózisaival kezelte időskorúakon szerzett tapasztalatok alapján az életkor miatt nem szükséges módosítani a PegIntron adagját (lásd 5.2 pont).

Gyermekek

A PegIntron ribavirinnel kombinációban alkalmazható 3 éves és ennél idősebb gyermek betegeknél.

Az alkalmazás módja

A PegIntront subcutan injekcióban kell beadni. A készítmény kezelésével kapcsolatos információkat lásd a 6.6 pontban. Ha a kezelőorvos ezt megfelelőnek tartja, a beteg beadhatja saját magának az injekciót, szükség szerint orvosi követés mellett.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;

- A kórelőzményben szereplő súlyos szívbetegség, beleértve instabil vagy kezeletlen kardiológiai kórképeket is a megelőző 6 hónapban (lásd 4.4 pont);
- Súlyos, esetséggel járó kór állapotok;
- Autoimmun hepatitis vagy más autoimmun kórfolyamat a kórelőzményben;
- A májműködés súlyos zavara vagy dekompenzált májcirrózis;
- Pajzsmirigybetegség a kórelőzményben, kivéve, ha szokásos kezeléssel kontrollálható;
- Epilepsia és/vagy a központi idegrendszer (KIR) működésének károsodása.
- PegIntron HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél, akiknek cirrhosisa van és Child-Pugh pontszáma ≥ 6 .
- PegIntron telbivudinnal történő egyidejű alkalmazása.

Gyermekek

- Fennálló vagy az anamnézisben szereplő súlyos pszichiátriai betegség, különösen a súlyos depresszió, öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkossági kísérlet.

Kombinációs kezelés

Lásd a ribavirin és a boceprevir alkalmazási előírását is, amennyiben a PegIntront kombinációs kezelésben alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Pszichiátriai és központi idegrendszeri (KIR) hatások

A PegIntronnal kezelt néhány betegnél súlyos KIR-i hatásokat, különösen depressziót, öngyilkossági gondolatokat és öngyilkossági kísérletet észleltek a kezelés idején, valamint még a kezelés befejezését követően is, főleg a 6 hónapos követés alatt. Az alfa-interferonokkal megfigyelt további KIR-i hatások közé tartozik az agresszív viselkedés (ami olykor mások ellen irányuló, pl. gyilkossági gondolatok), bipoláris zavarok, mánia, zavartság és a megváltozott elmeállapot. A betegeknél gondosan figyelni kell bármilyen, pszichés zavarokra utaló jeleket vagy tüneteket. Ha ilyen tünetek jelentkeznek, az ilyen nemkívánatos hatások potenciális súlyosságára a gyógyszer felíró orvosnak gondolnia kell, s a megfelelő terápia bevezetésének szükségessége megfontolandó. Ha a pszichiátriai tünetek tartósan fennállnak vagy romlanak, illetve öngyilkossági vagy gyilkossági készlettség állapítható meg, javasolt a PegIntron leállítása és a beteg követése, és ha szükséges, pszichiátriai kezelés megkezdése.

Súlyos pszichiátriai betegségben szenvedő, vagy ilyen kórelőzménnyel rendelkező betegek

Ha a peginterferon alfa-2b-kezelést szükségesnek ítélik olyan felnőtt betegeknél, akiknek súlyos pszichiátriai betegségük van, vagy kórelőzményükben ilyen szerepel, azt csak akkor szabad elkezdni, ha a pszichiátriai betegség megfelelő, személyre szabott diagnosztikája és terápiás ellátása biztosítva van.

- A PegIntron alkalmazását ellenjavallt olyan gyermekeknél és serdülőknél, akiknek súlyos pszichiátriai betegségük van, vagy ilyen szerepel az anamnézisében (lásd 4.3 pont). Ribavirin és interferon alfa-2b kombinációjával kezelt gyermekeknél és serdülőknél a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos követés során gyakrabban jelentettek öngyilkossági gondolatokat vagy kísérletet, mint felnőtt betegeknél (24%, az 1%-hoz képest). A felnőtt betegekhez hasonlóan gyermekeknél és serdülőknél is észleltek egyéb pszichiátriai mellékhatásokat (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyság).

Szerhasználatban/abúzusban szenvedő betegek

Azoknál a HCV-fertőzött betegeknél, akiknél egyidejűleg szerhasználati (alkohol, kannabis stb.) betegség áll fenn, alfa interferon-kezelés alatt nagyobb a pszichiátriai betegségek kialakulásának vagy a már meglévő pszichiátriai kórképek exacerbációjának a kockázata. Ha az alfa interferon-kezelést szükségesnek ítélik meg ezeknél a betegeknél, a pszichiátriai komorbiditások meglétét és egyéb szerhasználat potenciális lehetőségét a terápia megkezdése előtt gondosan értékelni és megfelelően kezelni kell. Amennyiben szükséges, megfontolandó egy mentálhigiénés gondozót vagy függőség-specialistát is bevonó, komplex megközelítés, a beteg értékelése, kezelése és követése céljából. A betegeket szorosan monitorozni kell a kezelés alatt és a kezelés befejezése után is. Pszichiátriai kórképek és a szerhasználat újbóli megjelenésekor vagy kialakulásakor korai beavatkozás ajánlott.

Növekedés és fejlődés (gyermekek és serdülők)

A legfeljebb 48 hétig tartó terápia ideje alatt a 3 és 17 év közötti betegeknek gyakran figyeltek meg fogyást és retardált növekedést. A pegilált interferon/ribavirin kombinációs terápiában részesített gyermekek esetében a rendelkezésre álló hosszútávú adatok jelentős növekedés visszamaradást jeleznek. Az alanyok 32%-ánál (30/94) 5 évvel a kezelés befejezését követően az életkornak megfelelő testmagasság >15 percentiles csökkenését mutatták ki (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Az esetek egyenkénti előny/kockázat értékelése gyermekeknél

A kezelés várható előnyeit alaposan mérlegelni kell a gyermekekkel és serdülőkkel végzett klinikai vizsgálatok során megfigyelt biztonságossági kockázatok figyelembe vételével (lásd 4.8 és 5.1 pont).

- Fontos figyelembe venni, hogy a kombinációs kezelés a növekedés visszamaradását okozta, mely a betegek egy részénél alacsonyabb testmagasságot eredményezett.
- Ezt a kockázatot a gyermek betegségének sajátosságaival kell összevetni, például a betegség progressziójára utaló bizonyítékkal (főként a fibrosissal), a betegség progresszióját hátrányosan befolyásoló társbetegségekkel (mint pl. HIV-társfertőzés), csakúgy mint a terápiás változások prognosztikai faktoraival (HCV genotípus és vírusterheltség).

Amennyiben lehetséges, a növekedésgátló hatás veszélyének csökkentése érdekében a gyermeket a pubertáskori hirtelen növekedés időszaka után kell kezelni. Habár az adatok mennyisége korlátozott, az ötéves obszervációs követéses vizsgálat során nem jegyezték fel a nemi érés kifejtett hosszú távú hatásokra utaló bizonyítékot.

Onkológiai indikációkban a nagy dózissal kezelt betegek egy részénél (rendszerint időskorúaknál) kifejezettebb tompultságot és kómát észleltek, köztük encephalopatiás eseteket is. Bár ezek a hatások általában reverzibilisek, teljes megszűnésük néhány beteg esetében akár 3 hetet is igénybe vett. Nagy dózisu alfa-interferon-kezelés mellett nagyon ritkán konvulziók jelentkeztek.

A kiválasztott hepatitis C vizsgálatokban minden betegnél történt májbiopszia a beválasztást megelőzően, azonban bizonyos esetekben (pl. 2-es és 3-as genotípussal fertőzött betegeknel) a kezelés lehetséges volt szövettani megerősítés nélkül. A kezelést megelőző májbiopszia elvégzésének szükségességéről az érvényes kezelési irányelvek ismeretében kell dönteni.

Heveny túlérzékenység

Az interferon alfa-2b-kezelés alatt ritkán akut túlérzékenységi reakciókat (pl. urticariát, angiooedémát, hörgögörscöt, anaphylaxiát) észleltek. Ha a PegIntron-kezelés alatt ilyen reakciók jelentkeznek, azonnal abba kell hagyni a terápiát, és megfelelő kezelést kell kezdeni. A múltó jellegű bőrkiütés nem teszi szükségessé a kezelés megszakítását.

Szív- és érrendszer

Az interferon alfa-2b-kezeléshez hasonlóan, azokat a PegIntron-kezelésben részesülő felnőtt betegeket, akiknek a kórelőzményében pangásos szívelégtelenség, myocardialis infarctus és/vagy korábbi, illetve jelenleg is meglévő szívritmuszavar szerepel, gondosan ellenőrizni kell. Azoknál a betegnel, akiknek szívbetegségük van, a kezelés elkezdése előtt, illetve annak ideje alatt elektrokardiográfiás vizsgálatot javasolt végezni. A (főként supraventricularis) szívritmuszavarok általában reagálnak a hagyományos kezelésre, azonban a PegIntron-kezelés abbahagyására is szükség lehet. Olyan gyermekekkel és serdülőkkel kapcsolatosan, akiknek kórelőzményében szívbetegség szerepel, nincs adat.

Májelégtelenség

A PegIntron cirrhotikus betegek esetében fokozza a decompensatio hepatis és a halál bekövetkezésének kockázatát. A többi interferonhoz hasonlóan a PegIntron adását is abba kell hagyni a májműködés dekompenzációját felvető véralvadási paraméterek megnyúlása esetén. Cirrhotikus betegek esetében a májenzimeket és a májfunkciót szorosan monitorozni kell.

Lázás állapot

Bár az interferon-kezelés során gyakran jelentett influenzaszerű tünetegyüttes részeként is jelentkezhett lázas állapot, a tartós lázas állapot egyéb okait ki kell zárni.

Folyadékhiánytartás

Alfa-interferonokkal kezelt betegek egy részénél folyadékhiány okozta hypotenziót észleltek, ezért a PegIntron-kezelés ideje alatt a megfelelő hidrátságot fenn kell tartani. Folyadékpótlásra is szükség lehet.

Tüdőbetegségek

Az alfa-interferonnal kezelt betegeknél ritkán pulmonalis infiltrátumokat, pneumonitist és pneumóniát észleltek, ami esetenként fatális kimenetelű volt. Minden olyan betegnél, akinél lázas állapot, köhögés, dyspnoe vagy más légzőszervi tünet alakul ki, mellkasröntgen-vizsgálatot kell végezni. Ha a mellkasröntgen pulmonalis infiltrátumokat bizonyít, vagy a légzésfunkció romlására van bizonyíték, a beteget gondosan monitorozni kell, és szükség esetén abba kell hagyni az alfa-interferon adását. Úgy tűnik, hogy az alfa-interferon-kezelés azonnali abbahagyása és kortikoszteroidok adása a pulmonalis mellékhatások megszűnésével jár.

Autoimmun betegségek

Az alfa-interferonokkal végzett kezelés során autoantitestek és autoimmun betegségek kialakulásáról számoltak be. Az autoimmun betegségek kialakulására predisponált betegek fokozottan veszélyeztetettek lehetnek. Azokat a betegeket, akiknél autoimmun betegségre utaló panaszok és tünetek jelentkeznek, gondosan ki kell vizsgálni, és az interferon-kezelés folytatásának előnyeit és kockázatait ismételten fel kell mérni (lásd még 4.4 pont „Pajzsmirigybetegségek” és 4.8 pont). Interferonnal kezelt krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél Vogt-Koyanagi-Harada- (VKH-) szindróma esetekről számoltak be. Ez a szindróma a szemeket, a hallószervet, az agyhártyákat és a bőrt érintő granulomatózus, gyulladós elváltozás. Amennyiben a VKH-szindróma gyanúja áll fenn, a víruselleni kezelést le kell állítani, és kortikoszteroid-terápiát kell kezdeni (lásd 4.8 pont).

Szembetegségek

Az alfa-interferonokkal végzett kezeléseket után ritka esetekben szembetegségeket, köztük retinalis vérzéseket, retinalis exudátumokat, serosus retinaleválást, továbbá az arteria vagy vena centralis retinae elzáródását jelentették (lásd 4.8 pont). A kezelés elkezdése előtt minden betegnél szemészeti vizsgálatot kell végezni. Minden olyan betegnél, aki szemtüneteket panaszol, beleértve a látásélesség csökkenését vagy a látótérkiesést, azonnal teljes körű szemészeti vizsgálatot kell végezni. A PegIntron-kezelés ideje alatt ajánlatos rendszeres időközönként megismételni a szemészeti ellenőrzést, különösen azoknál a betegeknél, akik olyan betegségben szenvednek, ami retinopathiával járhat, mint például a diabetes mellitus vagy a hipertónia. Újonnan kialakuló vagy súlyosbodó szemészeti betegség esetén megfontolandó a PegIntron abbahagyása.

Pajzsmirigybetegségek

A krónikus hepatitis C miatt alfa-interferonokkal kezelt felnőtt betegeknél ritkán pajzsmirigybetegségek, hypo- vagy hyperthyreosis alakult ki. A PegIntron és ribavirin kombinációval kezelt gyermekek körében belül 21%-ánál alakult ki thyreoidea stimuláló hormon (TSH)-emelkedés. További körülmények között 2%-uknál a normálérték alsó határa alá történő átmeneti csökkenés volt tapasztalható. A PegIntron-kezelés megkezdése előtt a TSH-szintet meg kell határozni, és az ekkor felfedezett bármilyen pajzsmirigy-rendellenességet a szokásos módon kezelni kell. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés ideje alatt pajzsmirigy-diszfunkcióra utaló tünetek alakulnak ki, meg kell mérni a TSH-szintjét. Pajzsmirigy-diszfunkció esetén a PegIntron-kezelést akkor szabad folytatni, ha a TSH-szint gyógyszeres kezeléssel a normál tartományon belül tartható. A pajzsmirigy-működési zavar elhárítása érdekében a gyermekeket és serdülőket 3 havonta monitorozni kell (pl. TSH).

Metabolikus zavarok

Hypertriglyceridaemiát, illetve a hypertriglyceridaemia rosszabbodását figyelték meg, mely esetenként súlyos volt. Ezért a lipidszintek ellenőrzése javasolt.

HCV/HIV társfertőzés

Mitokondriális toxicitás és tejsav-acidózis

HIV-társfertőzéses, HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) kezelésben részesülő betegeket fokozottan fenyegetheti a tejsav-acidózis kockázata. Körültekintően kell eljárni a PegIntron és a ribavirin HAART kezelés mellett történő alkalmazásakor (lásd a ribavirin alkalmazási előírását).

Májdekompenzáció HCV/HIV társfertőzésben és előrehaladott cirrhosisban szenvedő betegeknél
Előrehaladott májcirrhosisban szenvedő, HAART kezelésben részesülő, társfertőzéses betegeknél fokozott lehet a májműködés dekompenzációjának és a halálozásnak a kockázata. A kezelés kiegészítése önmagában adott alfa-interferonnal, vagy ribavirinnel kombinációban, a kockázatot tovább növelheti a betegek ezen alcsoportjában. Egyéb, a májműködés dekompenzációjának fokozott veszélyével esetleg összefüggésbe hozható kiindulási tényezők társfertőzésben szenvedő betegeknél a didanozin-kezelés és az emelkedett szérumbilirubinszint.

A retrovírus-elleni (ARV) és hepatitis-elleni kezelésben egyaránt részesülő, társfertőzésben szenvedő betegeket szoros ellenőrzés alatt kell tartani, meg kell határozni a Child-Pugh pontszámukat a kezelés alatt. A hepatitis-elleni kezelést a májdekompenzáció irányában haladó betegeknél haladéktalanul le kell állítani, és az ARV-kezelést újra kell gondolni.

Hematológiai eltérések HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél

HCV/HIV társfertőzésben szenvedő peginterferon alfa-2b/ribavirin-kezelésben és HAART kezelésben részesülő betegeknél a hematológiai eltérések (neutropenia, thrombocytopenia és anaemia) kialakulásának a kockázata fokozott lehet a csak HCV-vel fertőzött betegeknél képest. Bár az eltérések nagyrésze dóziscsökkentéssel megoldható, a betegek e csoportjában javasolt a hematológiai paraméterek szoros ellenőrzése (lásd 4.2 pont, alább a „Laboratóriumi vizsgálatok” és a 4.8 pont).

A PegIntron és ribavirin kombinációs kezeléssel és zidovudinnal kezelt betegeknél fokozott az anaemia kialakulásának a kockázata, ezért e kombináció és a zidovudin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Alacsony CD4-sejtszámmal rendelkező betegek

A HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek körében a 200 sejt/ μ l-nél alacsonyabb CD4-sejtszámú betegekkel kapcsolatosan a hatásosságot és biztonságosságot illetően a rendelkezésre álló adatok mennyisége korlátozott (N= 25). Az alacsony CD4-sejtszámú betegeknél ezért indokolt az elővigyázatosság.

Tanácsos a HCV-kezeléssel párhuzamosan szedett retrovírus-elleni készítmények alkalmazási előírását áttanulmányozni a termék-specifikus elővigyázatossági és toxicitás-kezelési eljárásokkal kapcsolatos tudnivalók, valamint a PegIntronnal és a ribavirinnel esetlegesen kialakuló átfedő toxicitás miatt.

HCV/HBV társfertőzés

Hepatitis B vírus reaktivációt (köztük súlyos szövődényekkel járókat is) jelentettek hepatitis B és hepatitis C társfertőzésben szenvedő betegeknél az interferon alkalmazásakor. Úgy tűnik, hogy az ilyen reaktiváció gyakorisága alacsony.

A hepatitis C interferonnal történő kezelésének megkezdése előtt minden betegnél hepatitis B szűrővizsgálatot kell végezni; a hepatitis B és C társfertőzésben szenvedő betegeket az érvényes klinikai irányelveknek megfelelően kell monitorozni és kezelni.

Fog- és fogágybetegségek

Már a fogak elvesztéséhez is vezető fog- és fogágybetegségeket észleltek kombinált PegIntron- és ribavirin-kezelésben részesülő betegeknél. Emellett a PegIntronnal és ribavirinnel történő tartós kombinált kezelés során a szájszárazság is károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a szájnyalvákra. A betegeknek naponta kétszer alaposan fogat kell mosniuk, és rendszeres fogászati ellenőrzésre kell járniuk. Ezenkívül a betegek egy részénél hányás jelentkezhet. A betegnek azt kell javasolni, hogy ha ez a mellékhatás jelentkezik, akkor utána alaposan öblítsék ki a szájukat.

Szervátültetésen átesett betegek

Az önmagában vagy ribavirinnel kombinációban alkalmazott PegIntron hatékonyságát és biztonságosságát hepatitis C kezelésére nem vizsgálták máj- vagy egyéb szervátültetésen átesett betegeken. Az előzetes adatok azt mutatják, hogy az interferon alfa-kezelés esetleg a

vesetranszplantátum gyakoribb kilökődésével járhat. Májtranszplantátum kilökődéséről szintén beszámoltak.

Egyéb

Alfa-interferon psoriasist és sarcoidosist súlyosbító hatásáról szóló beszámolók miatt psoriasisban vagy sarcoidosisban szenvedő betegek esetében csak akkor alkalmazható PegIntron, ha a kezelés várható előnyei felülmúlják annak lehetséges veszélyeit.

Laboratóriumi vizsgálatok

A PegIntron-kezelés elkezdése előtt minden betegnél el kell végezni a szokásos hematológiai, vérkémiai, valamint pajzsmirigyfunkciós vizsgálatokat. A kezelés elkezdése előtt a következő, ajánlásnak tekinthető kiindulási értékek elfogadhatóak:

- Thrombocytaszám $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
- Neutrophil leukocytaszám $\geq 1500/\text{mm}^3$
- TSH-szint a normál tartományban kell lennie

Laboratóriumi vizsgálatokat a kezelés 2. és 4. hetében, majd ezt követően a klinikai megítélésnek megfelelő rendszerességgel szükséges végezni. A kezelés alatt rendszeres időközönként HCV-RNS-meghatározást kell végezni (lásd 4.2 pont).

Hosszú távú fenntartó monoterápia

Egy klinikai vizsgálat azt mutatta, hogy a peginterferon alfa-2b alacsony dózisban (0,5 µg/ttkg/hét) adva hosszú távú fenntartó monoterápiaként (átlagosan 2,5 éven keresztül) nem hatásos a betegség progressziójának megelőzésében kompenzált cirrhosisban szenvedő, a kezelésre nem reagáló betegek esetében. Az ilyen kezelésben nem részesült betegekhez képest nem észleltek az első klinikai eseményig (májdekompenzáció, hepatocellularis carcinoma, halál és/vagy májtranszplantáció) eltelt időben mutatkozó, statisztikailag szignifikáns különbséget. A PegIntront ezért nem szabad hosszú távú fenntartó monoterápiaként alkalmazni.

Fontos információk a PegIntron egyes összetevőiről

Ritkán előforduló, örökletes fruktóz-intoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem alkalmazható.

A készítmény 0,7 ml-e kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Telbivudin

Egy klinikai vizsgálat, mely a napi 600 mg telbivudin hetente egyszer 180 mikrogramm subcutan alkalmazott pegált interferon alfa-2a-val történő kombinációjának alkalmazását tanulmányozta, azt mutatja, hogy ez a kombináció a peripheriás neuropathia kialakulásának megnövekedett kockázatával jár. Ezen események mechanizmusa nem ismert (lásd a telbivudin alkalmazási előírásának 4.3, 4.4 és 4.5 pontját). Továbbá, a telbivudin interferonokkal történő egyidejű alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát krónikus hepatitis B-kezelésben még nem mutatták ki. Ezért a PegIntron telbivudinnal kombinációban történő alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Metadon

Az állandó, fenntartó metadon-terápiában részesült, és korábban peginterferon alfa-2b-t nem kapott, krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél a 4 héten keresztül subcutan 1,5 mikrogramm/ttkg/hét dózisban alkalmazott PegIntron hozzáadása az R-metadon görbe alatti területét (area under the curve = AUC) kb. 15%-kal növelte (a becsült AUC-arányra vonatkozó 95%-os CI: 103-128%). Ennek az eredménynek a klinikai jelentősége nem ismert, azonban a betegeknél a fokozott szedatív hatás, valamint a légzésdepresszió okozta panaszokat és tüneteket monitorozni kell. Különösen a nagy adag metadonnal kezelt betegeknél kell gondolni a QTc-megnyúlás veszélyére.

A peginterferon alfa-2b hatása az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekre

A peginterferon alfa-2b (PegIntron) potenciális interakcióját a metabolikus enzimek szubsztrátaival 3, többszörös adagolású klinikai farmakológiai vizsgálatban értékelték. Ezekben a vizsgálatokban a peginterferon alfa-2b (PegIntron) többszörös adagolásának hatásait vizsgálták hepatitis C vírussal fertőzött vizsgálati alanyoknál (1,5 µg/hét) illetve egészséges alanyoknál (1 µg/hét vagy 3 µg/hét) (4. táblázat). Nem figyeltek meg klinikailag jelentős farmakokinetikai interakciókat a peginterferon alfa-2b (PegIntron) és a tolbutamid, a midazolám vagy a dapszon között, következésképp a CYP2C9, a CYP3A4 és az N-acetil-transzferáz által metabolizált gyógyszerek és a peginterferon alfa-2b (PegIntron) egyidejű alkalmazásakor nincs szükség az adag módosítására. A peginterferon alfa-2b (PegIntron) egyidejű alkalmazása koffeinnel vagy dezipraminnal enyhén növelte a koffein és a dezipramin expozícióját. Abban az esetben, ha a betegek a PegIntront együtt kapják a CYP1A2 vagy a CYP2D6 által metabolizált gyógyszerekkel, a citokróm P 450 aktivitás-csökkenés mértéke valószínűleg nem jár klinikai hatással, kivéve a szűk terápiás ablakkal rendelkező gyógyszereket (5. táblázat).

4. táblázat A peginterferon alfa-2b hatása az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekre

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszer	Peginterferon alfa-2b adag	Vizsgálati populáció	Mértani átlag (arány peginterferon alfa-2b-vel és anélkül)	
			A _{0-C} (90%-os CI)	C _{max} (90%-os CI)
Koffein (CYP1A2 szubsztrát)	1,5 µg/ttkg/hét (4 hét)	Krónikus hepatitis C-ben szenvedő alanyok (N=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 µg/ttkg/hét (4 hét)	Egészséges alanyok (N=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 µg/ttkg/hét (2 hét)	Egészséges alanyok (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamid (CYP2C9 szubsztrát)	1,5 µg/ttkg/hét (4 hét)	Krónikus hepatitis C-ben szenvedő alanyok (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	NA
	1 µg/ttkg/hét (4 hét)	Egészséges alanyok (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	NA
	3 µg/ttkg/hét (2 hét)	Egészséges alanyok (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Dextrometorfán-hidrobromid (CYP2D6 és CYP3A4 szubsztrát)	1,5 µg/ttkg/hét (4 hét)	Krónikus hepatitis C-ben szenvedő alanyok (N=22)	0,96### (0,73; 1,26)	NA
	1 µg/ttkg/hét (4 hét)	Egészséges alanyok (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	NA
Dezipramin (CYP2D6 szubsztrát)	3 µg/ttkg/hét (2 hét)	Egészséges alanyok (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Midazolám (CYP3A4 szubsztrát)	1,5 µg/ttkg/hét (4 hét)	Krónikus hepatitis C-ben szenvedő alanyok (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,33)
	1 µg/ttkg/hét (4 hét)	Egészséges alanyok (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 µg/ttkg/hét (2 hét)	Egészséges alanyok (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)
Dapszon (N-acetil-transzferáz szubsztrát)	1,5 µg/ttkg/hét (4 hét)	Krónikus hepatitis C-ben szenvedő alanyok (N=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

48 órás időintervallumban gyűjtött vizeletből nyert adatok alapján számítva

24 órás időintervallumban gyűjtött vizeletből nyert adatok alapján számítva

5. táblázat Az együttes alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések (körültekintően kell eljárni a PegIntron alábbi gyógyszerekkel való együttes alkalmazásakor)

Gyógyszerek	Jelek, tünetek és kezelés	Mechanizmus és kockázati tényezők
Teofillin	A teofillin együttes alkalmazása a készítménnyel (PegIntron) növelheti a vér teofillin koncentrációját. Körültekintés javasolt a teofillin és a készítmény (PegIntron) együttes alkalmazása esetén. A készítménnyel (PegIntron) való együttes alkalmazáskor figyelembe kell venni a teofillin alkalmazási előírását.	A készítmény (PegIntron) CYP1A2 gátló hatása akadályozza a teofillin metabolizmusát.
Tioridazin	A tioridazin együttes alkalmazása a készítménnyel (PegIntron) növelheti a vér tioridazin koncentrációját. Körültekintés javasolt a tioridazin és a készítmény (PegIntron) együttes alkalmazása esetén. A készítménnyel (PegIntron) való és együttes alkalmazáskor figyelembe kell venni a tioridazin alkalmazási előírását.	A készítmény (PegIntron) CYP2D6 gátló hatása akadályozza a tioridazin metabolizmusát.
Teofillin, Antipirin, Warfarin	Az egyéb interferon készítményekkel való együttadáskor ezen gyógyszerek vérszintjének emelkedését jelentették, ezért körültekintően kell eljárni.	Az egyéb gyógyszerek metabolizmusa gátolt lehet a májban.
Zidovudin	Az egyéb interferon készítményekkel való együttadáskor erősödhet a csontvelő funkcióra gyakorolt gátló hatás, illetve előfordulhat, hogy fokozódik a vértestek (például a fehérvérsejtek) számának csökkenése.	A hatásmechanizmus nem ismert, azonban úgy vélik, hogy mindkét gyógyszernek van csontvelő depressziót okozó hatása.
Immunszuppresszív kezelés	Az egyéb interferon készítményekkel való együttadáskor gyengülhet az immunszuppresszív kezelés hatása transzplantált (vese, csontvelő, stb.) betegeknél.	Úgy vélik, hogy szervkilökődési reakciók indukálódhatnak.

PegIntron és ribavirin ismételt adagú farmakokinetikai vizsgálatában nem figyeltek meg farmakokinetikai interakciót.

HCV/HIV társfertőzés

Nukleozid-analógok

A nukleozid-analógok önmagukban vagy más nukleozidokkal kombinációban történő alkalmazása tejsav-acidózist eredményezett. Farmakológiailag, a ribavirin emeli a purinnukleozidok foszforilált metabolitjainak mennyiségét *in vitro*. Ez az aktivitás fokozhatja a purinnukleozid-analógok (pl. didanozin vagy abakavir) által indukált tejsav-acidózis kockázatát. A ribavirin és a didanozin együttadása nem javasolt. Mitokondriális toxicitást, főleg tejsav-acidózist és pancreatitist jelentettek, mely olykor halálos kimentelű volt (lásd a ribavirin alkalmazási előírását).

Az anaemia ribavirin hatására történő súlyosbodását jelentették olyan esetben, amikor a zidovudin a HIV-elleni kezelési séma részét képezte, azonban a pontos mechanizmus még nem tisztázott. A ribavirin és zidovudin együttes alkalmazása az anaemia kialakulásának fokozott kockázata miatt nem javasolt (lásd 4.4 pont). A már kialakított, beállított retrovírus-elleni (ARV) kombinációs kezelésnél a zidovudin helyettesítése megfontolandó. Ez főleg olyan betegeknél lenne fontos, akiknek az anamnézisében korábban már előfordult zidovudin kiváltotta anaemia.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A PegIntron csak abban az esetben javasolt fogamzóképes korú nőknek, ha a kezelés ideje alatt hatékony fogamzásgátlást alkalmaznak.

Ribavirinnel kombinált kezelés

Fokozottan ügyelni kell arra, hogy a PegIntron/ribavirin kombinációt alkalmazó nőbetegek, illetve a férfibetegek partnerei elkerüljék a terhességet. Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. A férfibetegeknek vagy partnerüknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig (lásd a ribavirin alkalmazási előírását).

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az interferon alfa-2b tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.6 pont). Az interferon alfa-2b főemlősöknél bizonyítottan abortív hatása. Valószínűleg a PegIntronnak is van ilyen hatása. Emberben a potenciális veszély nem ismert. A PegIntron csak abban az esetben javasolt terhesség alatt, ha a potenciális előnyök felülmúlják a lehetséges magzati kockázatot.

Ribavirinnel kombinált kezelés

A terhesség ideje alatt alkalmazott ribavirin súlyos születési rendellenességeket okoz, ezért a ribavirin-kezelés terhes nőknek ellenjavallt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a gyógyszer összetevői kiválasztódnak-e az emberi anyatejbe. A szoptatott csecsemőt érintő mellékhatások lehetősége miatt a kezelés elkezdése előtt a szoptatást abba kell hagyni.

Termékenység

Nincsenek rendelkezésre álló adatok a PegIntron-kezelés női és férfi fertilitásra kifejtett, lehetséges hatásairól.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Figyelmeztetni kell a betegeket, hogy a PegIntron-kezelés ideje alatt jelentkező kimerültségérzés, aluszékonyság vagy zavartság esetén ne vezessenek járművet, illetve ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Felnőttek

Hármas kombináció

Olvassa el a boceprevir alkalmazási előírását.

Kettős kombináció és monoterápia

A biztonságossági profil összefoglalása

A PegIntron és ribavirin kombinációjával, felnőtteken végzett klinikai vizsgálatok során leggyakrabban, a vizsgálati alanyok több mint felénél jelentett, kezeléssel összefüggő mellékhatások a következők voltak: fáradtság, fejfájás, reakció az injekció helyén. További, az alanyok több mint 25%-ánál jelentett mellékhatások a hányinger, hidegrázás, álmatlanság, anaemia, lázas állapot,

izomfájdalom, asthenia, fájdalom, alopecia, anorexia, testtömeg-csökkenés, depresszió, bőrkéreg és ingerlékenység voltak. A leggyakrabban jelentett mellékhatások általában enyhék, illetve közepesen súlyosak voltak, s az adag módosítása, illetve a terápia abbahagyása nélkül kezelhetőnek bizonyultak. A fáradtság, alopecia, viszketés, hányinger, anorexia, testtömeg-csökkenés, ingerlékenység és álmatlanság PegIntron monoterápiát kapó betegek esetén észrevehetően ritkábban fordul elő, mint kombinált terápiával kezeltéknél (lásd **6. táblázat**).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A következő, kezeléssel összefüggő mellékhatásokat jelentették klinikai vizsgálatok során, illetve forgalomba hozatalt követően peginterferon alfa-2b-kezelésben részesülő felnőtt betegeknek, beleértve a PegIntron monoterápiát illetve a PegIntron/ribavirin-kezelést. Ezek a mellékhatások a **6. táblázatban**, szervrendszerek és gyakoriság szerint vannak felsorolva: (nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) vagy nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerültek megadásra.

6. táblázat Klinikai vizsgálatok során, illetve a forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások peginterferon alfa-2b-kezelésben részesülő felnőtt betegeknek, beleértve a PegIntron monoterápiát illetve a PegIntron + ribavirin kombinációs kezelést is

Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon gyakori:	Vírusinfekció*, pharyngitis*
Gyakori:	Bakteriális fertőzés (a szepszist is beleértve), gombafertőzés, influenza, felsőlégúti fertőzés, bronchitis, herpes simplex, sinusitis, otitis media, rhinitis
Nem gyakori:	Fertőzés az injekció beadásának helyén, alsólégúti fertőzés
Nem ismert:	Hepatitis B reaktiváció a HCV/HBV társfertőzött betegeknek
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Anaemia, neutropenia
Gyakori:	Haemolytic anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, lymphadenopathia
Nagyon ritka:	Aplastic anaemia
Nem ismert:	Tiszta vörösvértest-aplasia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Gyógyszertúlérzékenység
Ritka:	Sarcoidosis
Nem ismert:	Akut túlérzékenységi reakciók, az angioedemát is beleértve, anaphylaxia és anaphylaxiás reakciók, az anaphylaxiás sokkot is beleértve, idiopathiás thrombocytopeniás purpura, thromboticus thrombocytopeniás purpura, szisztémás lupus erythematosus
Endokrin betegségek és tünetek	
Gyakori:	Hypothyreosis, hyperthyreosis
Alvágcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Anorexia
Gyakori:	Hypocalcemia, hyperuricemia, dehydratio, fokozott étvágy
Nem gyakori:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridaemia
Ritka:	Diabeticus ketoacidosis
Pszichiátriai kórképek	
Nagyon gyakori:	Depresszió, szorongás*, érzelmi labilitás*, koncentrációs zavar, álmatlanság

Gyakori:	Agresszió, nyugtalanság, düh, hangulatváltozás, viselkedészavar, idegesség, alvászavar, csökkent libido, apathia, szokatlan álmok, sírás
Nem gyakori:	Öngyilkosság, öngyilkossági kísérlet, öngyilkossági gondolatok, pszichózis, hallucináció, pánikroham
Ritka:	Bipoláris zavarok
Nem ismert:	Gyilkos gondolatok, mánia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Fejfájás, szédülés
Gyakori:	Amnesia, memóriazavar, ájulás, migrén, ataxia, zavartság, neuralgia, paraesthesia, hypoaesthesia, hyperaesthesia, hypertonia, aluszékonyság, figyelemzavar, tremor, dysgeusia
Nem gyakori:	Neuropathia, perifériás neuropathia
Ritka:	Görcs
Nagyon ritka:	Cerebrovascularis vérzés, cerebrovascularis ischaemia, encephalopathia
Nem ismert:	Arcidegbénulás, mononeuropathiák
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori:	Látászavar, homályos látás, photophobia, conjunctivitis, szemirritáció, könnymirigy-rendellenesség, szemfájdalom, számszárazság
Nem gyakori:	Retinális exudatumok
Ritka:	Látásélesség-vesztés vagy látótérkiesés, retinabevérzés, retinopathia, arteria retinalis elzáródása, vena retinalis elzáródása, látóideggyulladás, papillaoedema, maculaoedema
Nem ismert:	Serosus retinaleválás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Gyakori:	Hallásromlás/hallásvesztés, tinnitus, szédülés
Nem gyakori:	Fülfájdalom
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori:	Palpitatio, tachycardia
Nem gyakori:	Myocardialis infarctus
Ritka:	Congestio szívelégtelenség, cardiomyopathia, arrhythmia, pericarditis
Nagyon ritka:	Szívrom-ischaemia
Nem ismert:	Pericardialis folyadékgyülem
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori:	Hypotensio, hypertensio, kipirulás
Ritka:	Vasculitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Dyspnoe*, köhögés*
Gyakori:	Dysphonia, epistaxis, légzőszervi rendellenesség, légúti congestio, sinus congestio, nasalis congestio, rhinorrhea, fokozott felsőlégúti váladékozás, pharyngolaryngealis fájdalom
Nagyon ritka:	Interstitialis tüdőbetegség
Nem ismert:	Fibrosis pulmonum, pulmonális artériás hipertónia [#]
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Hányás*, hányinger, hasi fájdalom, diarrhoea, szájszárazság*
Gyakori:	Dyspepsia, gastrooesophagealis reflux betegség, stomatitis, stomatitis ulcerosa, nyelvfájdalom, gingivalis vérzés, constipatio, flatulentia, nodi haemorrhoidales, cheilitis, abdominalis distensio, gingivitis, glossitis, fogbetegség
Nem gyakori:	Pancreatitis, szájüregi fájdalom
Ritka:	Ischeamiás colitis

Nagyon ritka:	Colitis ulcerosa
Nem ismert:	A nyelv pigmentációja
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori:	Hyperbilirubinemia, hepatomegalia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Alopecia, pruritus*, bőrszárazság*, bőrkiütés*
Gyakori:	Psoriasis, fényérzékenységi reakció, maculopapulosus bőrkiütés, dermatitis, erythematous bőrkiütés, eczema, éjszakai izzadás, hyperhidrosis, acne, furunculosis, erythema, urticaria, rendellenes hajszerkezet, körömröndellenesség
Ritka:	Cutan sarcoidosis
Nagyon ritka:	Stevens- Johnson-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis, erythema multiforme
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Myalgia, arthralgia, musculoskeletalis fájdalom
Gyakori:	Arthritis, hátfájás, izomgörcsök, végtagfájdalom
Nem gyakori:	Csontfájdalom, izomgyengeség
Ritka:	Rhabdomyolysis, myositis, rheumatoid arthritis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori:	Gyakori vizelés, polyuria, vizelet-rendellenesség
Ritka:	Veseelégtelenség, károsodott vesefunkció
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Gyakori:	Amenorrhoea, emlőfájdalom, menorrhagia, menstruációs zavar, ovarium-rendellenesség, hüvelyi rendellenesség, sexualis dysfunctio, prostatitis, erectilis dysfunctio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Reakció az injekció helyén, gyulladás az injekció helyén, fáradtság, asthenia, ingerlékenység, hidegrázás, lázas állapot, influenzaszerű megbetegedés, fájdalom
Gyakori:	Mellkasi fájdalom, mellkasi discomfort-érzés, fájdalom az injekció helyén, rossz közérzet, arc-oedema, perifériás oedema, érzészavar, szomjúság
Ritka:	Necrosis az injekció helyén
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori:	Csökkent testsúly

*Klinikai vizsgálatokban ezek a mellékhatások gyakoriak voltak ($\geq 1/100$ - $< 1/10$) a PegIntron monoterápiával kezelt betegeknek.

#Interferon tartalmú készítmények csoportjára vonatkozó általános megjelölés, lásd alább a Pulmonális artériás hipertónia részt.

A kiválasztott mellékhatások leírása felnőttek esetén

A neutropenia és thrombocytopenia az esetek zömében enyhe (WHO 1. vagy 2. fokú) volt. A PegIntron és ribavirin javasolt dózisaival kezelt néhány beteg esetében súlyosabb neutropenia alakult ki (WHO 3. fokú: 39/186 [21%]; WHO 4. fokú: 13/186 [7%]).

Egy klinikai vizsgálat során PegIntron vagy interferon alfa-2b és ribavirin kombinációjával kezelt betegek hozzávetőleg 1,2%-ánál számoltak be életveszélyes pszichiátriai esemény felléptéről a kezelés idején. Ezek közé az események közé tartoztak az öngyilkossági gondolatok és az öngyilkossági kísérlet (lásd 4.4 pont).

A szív- és érrendszeri mellékhatások, különösen a ritmuszavarok – úgy tűnik –, leginkább a kórelőzményben szereplő szív- és érrendszeri betegségekkel, valamint cardiotoxicus hatású szerekkel végzett korábbi kezeléssel hozhatók összefüggésbe (lásd 4.4 pont). Ritkán beszámoltak szívbetegségben nem szenvedő betegeken cardiomyopathiáról, mely az alfa-interferon abbahagyásával esetleg visszafordítható.

Az alfa interferon készítmények esetében pulmonális artériás hipertónia (PAH) eseteiről számoltak be, leginkább a PAH kockázati tényezőivel (például portális hipertónia, HIV-fertőzés, cirrózis) rendelkező betegeknél. Az eseményekről különböző időpontokban számoltak be, jellemzően több hónappal az alfa interferon kezelés kezdetét követően.

Az alfa-interferon alkalmazása során ritkán észlelt szemészeti problémák közé tartozik a retinopathia (pl. macularis oedema), a retinabevérzés, a retinalis artéria, ill. véna elzáródása, retinalis exudatumok, a látásélesség csökkenése vagy látótérkiesés, opticus neuritis és papillooedema (lásd 4.4 pont).

Az alfa-interferonok alkalmazása során számos különböző autoimmun, ill. immunmediált rendellenességet észleltek, pl. pajzsmirigy-rendellenességet, szisztémás lupus erythematosust, rheumatoid arthritist (újonnan megjelenő, illetve súlyosbodó), idiopathiás és thromboticus thrombocytopeniás purpurát, vasculitist, neuropathiát, beleértve a mononeuropathiákat és a Vogt-Koyanagi-Harada-szindrómát is (lásd még 4.4 pont).

HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek

A biztonságossági profil összefoglalása

A PegIntron és ribavirin kombinációs kezelésben részesülő, HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél észlelt egyéb nemkívánatos hatások (melyeket az egyetlen kórokozóval való fertőzöttség esetén nem jelentettek), melyeket a vizsgálatokban több mint 5%-os gyakorisággal jelentettek a következők voltak: orális candidiasis (14%), szerzett lipodisztrófia (13%), csökkent CD4-limfocitaszám (8%), csökkent étvágy (8%), emelkedett gamma-glutamil-transzferáz (9%), hátfájás (5%), emelkedett szérumamiláz (6%), emelkedett szérumtejsav (5%), akutikus májgyulladás (6%), emelkedett lipáz (6%) és végtagfájdalom (6%).

A kiválasztott mellékhatások leírása

Mitokondriális toxicitás

Mitokondriális toxicitást és tejsav-acidózist jelentettek a PegIntron-kezelésben részesülő HIV-pozitív betegeknél, akik a HCV-társfertőzés miatt ribavirin kezelést is kaptak (lásd 4.4 pont).

HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek laboratóriumi paraméterei

Bár a hematológiai toxicitás megnyilvánulása, úgymint neutropenia, thrombocytopenia és anaemia a HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél gyakrabban fordultak elő, ezek legtöbbje dózismódosítással kezelhető volt, és ritkán követelt idő előtti kezelés-megszakítást (lásd 4.4 pont). Hematológiai eltéréseket gyakrabban jelentettek PegIntron és ribavirin kombinációs kezelésben részesülő betegeknek összehasonlítva az interferon alfa-2b és ribavirin kombinációs kezelésben részesülő betegekkel. Az 1-es számú vizsgálatban (lásd 5.1 pont) az abszolút neutrofilszám 500 sejt/mm^3 alá csökkenését a betegek 4%-ánál (8/194) és a vérlemezkék $50\,000/\text{mm}^3$ alá csökkenését a betegek 4%-ánál (8/194) figyelték meg a PegIntron és ribavirin kombinációs kezelésben részesülő betegeknek. Anaemiát (haemoglobin $< 9,4 \text{ g/dl}$) a PegIntron és ribavirin kombinációs kezelésben részesülő betegek 12%-ánál (23/194) jelentettek.

CD4 limfocitaszám csökkenése

A PegIntron és ribavirin kombinációs kezelés összefüggésben állt a CD4+ sejtek abszolút számának a kezelés első 4 hetében történő csökkenésével, a CD4+ sejtek százalékarányának csökkenése nélkül. A CD4+ sejtek számának csökkenése dóziscsökkentéssel vagy a kezelés megszakításával visszafordítható volt. A PegIntron és ribavirin kombináció alkalmazása nem gyakorolt megfigyelhető negatív hatást a HIV-viraemia kontrollálására a terápia alatt vagy az azt követő időszakban. A biztonságosságra vonatkozó adatok mennyisége a $200/\mu\text{l}$ -nél alacsonyabb CD4+ sejtszámmal rendelkező, társfertőzésben szenvedő betegek esetében korlátozott (N=25) (lásd 4.4 pont).

Tanácsos a HCV-kezeléssel párhuzamosan szedett retrovírus-elleni készítmények alkalmazási előírását áttanulmányozni a termékspecifikus elővigyázatossági és toxicitás-kezelési eljárásokkal kapcsolatos tudnivalók, valamint a PegIntron és a ribavirin kombinációjával esetlegesen kialakuló átfedő toxicitás miatt.

Gyermekek

A biztonságossági profil összefoglalása

Egy PegIntron és ribavirin kombinációval kezelt, 107 gyermek és serdülő (3-tól 17 éves korig) végzett klinikai vizsgálat során a betegek 25%-ánál volt szükség a dózis módosítására, a leggyakrabban anaemia, neutropenia és fogyás miatt. Általánosságban a gyermekeknél és serdülőknél a mellékhatásprofil hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez, azonban van egy specifikus gyermekgyógyászati probléma, a növekedés gátlás. A legfeljebb 48 hétig tartó, PegIntronnal és ribavirinnel végzett kombinációs kezelés során a növekedés visszamaradását figyelték meg, mely néhány betegnél alacsonyabb testmagasságot eredményezett (lásd 4.4 pont). A fogyás és a növekedés visszamaradása nagyon gyakori volt a kezelés alatt (a kezelés végére a testtömeg átlagos percentil-csökkenése 15 percentil, a testmagasság átlagos percentil-csökkenése 8 percentil volt a kiindulási értékhez képest), valamint gátolt volt a növekedés sebessége (a betegek 70%-ánál < 3 percentil).

A kezelés befejezése utáni követés 24. hetében a testtömeg és a testmagasság percentil-értékeinek kiindulási értékhez viszonyított átlagos csökkenése sorrendben még mindig 3 percentil és 7 percentil volt, és a gyermekek 20%-ánál továbbra is gátolt volt a növekedés (növekedés sebessége < 3 percentil). A 107 betegből 94-et vontak be az ötéves hosszú távú követéses vizsgálatba. A növekedésre kifejtett hatás kisebb volt a 24 hétig kezelt betegeknél, mint a 48 hétig kezelt betegeknél. A kezelést megelőző állapottól a hosszú távú követés végéig az életkornak megfelelő magasság percentil-értéke a 24 hétig kezelt betegknél 1,3, a 48 hétig kezelt betegeknél 9,0 percentillel csökkent. A 24 hétig kezelt betegek 24%-ánál (11/46) és a 48 hétig kezelt betegek 40%-ánál (19/48) a kezelést megelőző állapottól az ötéves hosszú távú követés végéig az életkornak megfelelő magasság > 1 percentillel csökkent a kezelés előtti kiindulási percentilhez képest. A 24 hétig kezelt betegek 19%-ánál (5/46) és a 48 hétig kezelt betegek 13%-ánál (6/48) a kezelés előtti kiindulási értékhez képest >30, életkornak megfelelő testmagasság percentilcsökkenést figyeltek meg az ötéves hosszú távú követés végén. A testsúly tekintetében a kezelést megelőző állapottól a hosszú távú követés végéig a 24 hétig kezelt betegek életkornak megfelelő testsúlya 1,3, a 48 hétig kezelt betegeknél 5,5 percentillel csökkent. A testtömegindex (BMI) tekintetében a kezelés előtti állapottól a hosszú távú kezelés végéig az életkornak megfelelő testtömegindex a 24 hétig kezelt betegeknél 1,8, a 48 hétig kezelt betegeknél 7,5 percentillel csökkent. Az átlagmagasság percentilben mért csökkenése a hosszú távú követés első évének végén a prepubertás korú gyermekeknél volt a legjelentősebb. A testmagasság, testsúly és testtömegindex Z-pontszámának kezelés alatt megfigyelt csökkenése a normál populációval összehasonlítva a 48 héten keresztül kezelt gyermekek esetében nem teljesen állt helyre a hosszú távú követés végére (lásd 4.4 pont).

Ennek a vizsgálatnak a kezelési szakaszában a leggyakoribb mellékhatás az összes beteg vonatkozásában a lázas állapot (80%), a fejfájás (62%), a neutropenia (33%), a kimerültség (30%), az anorexia (29%) és az injekció beadásának helyén jelentkező erythema (29%) volt. Mindössze egyetlen beteg szakította meg a kezelést egy mellékhatás miatt (thrombocytopenia). A vizsgálat során jelentett mellékhatások többsége súlyosság tekintetében enyhe vagy közepesen súlyos volt. Súlyos mellékhatásokat az esetek 7%-ában (8/107) jelentettek az összes beteg vonatkozásában, melyek közé a következők tartoztak: fájdalom az injekció beadásának helyén (1%), végtagfájdalom (1%), fejfájás (1%), neutropenia (1%) és lázas állapot (4%). Fontos, kezelés során fellépő mellékhatások a betegcsoportban a következők voltak: idegesség (8%), agresszió (3%), düh (2%), depresszió /depressziós hangulat (4%) és hypothyreosis (3%), valamint 5 beteg részesült levotiroxin-kezelésben hypothyreosis/emelkedett TSH-szint miatt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A következő, kezeléssel összefüggő mellékhatásokat jelentették a PegIntron és ribavirin kombinációval kezelt gyermekekkel és serdülőkkel végzett klinikai vizsgálat során. Ezek a mellékhatások az **7. táblázatban** kerültek felsorolásra szervrendszeri kategóriák és előfordulási gyakoriság szerint (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ - $<1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) vagy nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

7. táblázat Nagyon gyakran, gyakran és nem gyakran jelentett mellékhatások PegIntron és ribavirin kombinációval kezelt gyermekekkel és serdülőkkel végzett klinikai vizsgálatok során

Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Gyakori:	Gombafertőzés, influenza, orális herpes, otitis media, streptococcus okozta pharyngitis, nasopharyngitis, sinusitis
Nem gyakori:	Pneumonia, ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, cellulitis, húgyúti fertőzés, gastroenteritis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Anaemia, leukopenia, neutropenia
Gyakori:	Thrombocytopenia, lymphadenopathia
Endokrin betegségek és tünetek	
Gyakori:	Hypothyreosis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Anorexia, csökkent étvágy
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori:	Öngyilkossági gondolatok [§] , öngyilkossági kísérlet, depresszió, agresszió, érzelmi labilitás, düh, agitáció, szorongás, hangulatváltozás, nyugtalanság, idegesség, almatlanság
Nem gyakori:	Viselkedési zavar, nyomott hangulat, érzelmi zavar, félelem, rémálmok
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Fejfájás, szédülés
Gyakori:	Dysgeusia, ájulás, figyelemzavar, aluszékonyság, nem pihentető alvás
Nem gyakori:	Neuralgia, lethargia, paraesthesia, hypaesthesia, psychomotoros hyperaktivitás, tremor
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori:	Szemfájdalom
Nem gyakori:	Conjunctivalis bevezés, szemviszketés, keratitis, homályos látás, photophobia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Gyakori:	Szédülés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori:	Palpitatio, tachycardia
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori:	Kipirulás
Nem gyakori:	Hypotensio, sápadtság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori:	Köhögés, epistaxis, pharyngolaryngealis fájdalom
Nem gyakori:	Zihálás, nasalis discomfört, rhinorrhoea
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Hasi fájdalom, felhasi fájdalom, hányás, hányinger
Gyakori:	Hasmenés, stomatitis aphthosa, cheilosis, stomatitis ulcerosa, hasi discomfört-érzés, orális fájdalom
Nem gyakori:	Dyspepsia, gingivitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem gyakori:	Hepatomegalia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Alopecia, bőrszárazság
Gyakori:	Pruritus, bőrkiütés, erythemás bőrkiütés, ekzema, acne, erythema
Nem gyakori:	Fényérzékenységi reakció, maculopapulosus bőrkiütés, hámlás, pigmentációs zavar, atopiás dermatitis, bőrelszíneződés

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Myalgia, arthralgia
Gyakori:	Mozgásszervi fájdalom, végtagfájdalom, hátfájás
Nem gyakori:	Izomkontraktúra, izomrángás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Proteinuria
A nemü szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Nők: Dysmenorrhoea
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Erythema az injekció helyén, kimerültség, lázas állapot, hidegrázás, influenzaszerű megbetegedés, asthenia, fájdalom, rossz közérzet, ingerlékenység
Gyakori:	Reakció az injekció helyén, viszketés az injekció helyén, bőrkeményedés az injekció helyén, bőrszárazság az injekció helyén, fájdalom az injekció helyén, fázás
Nem gyakori:	Mellkasi fájdalom, mellkasi diszkomfort, arcfájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori:	A növekedés ütemének csökkenése (testmagasság) és/vagy testtömegcsökkenés a korosztályhoz képest
Gyakori:	Emelkedett szérumban TSH-szint, emelkedett thyreoglobulin-szint
Nem gyakori:	Thyreoidea-elleni antitest pozitívitás
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Nem gyakori:	Contusio

[§] az alfa-interferont tartalmazó készítmények csoportjára jellemző hatás – a standard interferon-kezelés kapcsán felnőttek és gyermekek esetében jelentették; PegIntron kapcsán felnőttek esetében jelentették.

A kiválasztott mellékhatások leírása gyermekek és serdülők esetén

A PegIntron/ribavirin klinikai vizsgálatok során tapasztalt laboratóriumi értékekben leggyakrabban bekövetkezett változások enyhék vagy közepes mértékűek voltak. A haemoglobinszint csökkenés, fehérvérsejtszám csökkenés, thrombocytaszám csökkenés, neutrophilszám csökkenés és bilirubinszint emelkedés dóziscsökkentést vagy a kezelés végleges leállítását teheti szükségessé (lásd 4.2 pont). Míg a PegIntron és ribavirin kombinációval végzett klinikai vizsgálatok során a laboratóriumi értékek változását figyelték meg egyes betegeknél, ezek az értékek néhány héttel a kezelés befejezése után visszatértek a kiindulási szintre.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezése előtt fontos a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. mellékletben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A jelentett adag legfeljebb 10,5-szeresének alkalmazását jelentették. A jelentett maximális napi adag egy napra – 1200 µg volt. Általánosságban elmondható, hogy a PegIntron-túladagolási eseteknél megfigyelt mellékhatások megegyeznek a PegIntron ismert biztonságossági profiljával, azonban az események súlyossága fokozott lehet. A gyógyszer eliminációját felgyorsító standard módszerek, mint pl. a dialysis, nem bizonyultak hatásosnak. A PegIntronnak nincs specifikus antidotuma, ezért túladagolás esetén a tüneti kezelés és a beteg szoros obszervációja ajánlott. Amennyiben erre lehetőség van, a kezelőorvos konzultáljon egy toxikológiai központtal.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunstimulánsok, interferonok, ATC kód: L03AB10.

A rekombináns interferon alfa-2b-hez átlagosan 1 mól polimer/mól fehérje arányban kapcsolódik a kovalens kötéssel konjugált monometoxi-polietilén-glikol. Az átlagos molekulatömeg hozzávetőlegesen 31 300 dalton, melyből a fehérjerész hozzávetőlegesen 19 300.

Hatásmechanizmus

Az *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok eredményei alapján a PegIntron biológiai aktivitását az interferon alfa-2b komponens hordozza.

Az interferonok a sejtek specifikus membránreceptoraihoz kapcsolódva fejtik ki celluláris hatásukat. Más interferonokkal végzett kísérletek alapján ezek a vegyületek fajspecifikusak. Mindazonáltal egyes majomfajokban (pl. a Rhesus majmok) a humán I. típusú interferonok is farmakodinámiás serkentő hatást fejtenek ki.

A sejtmembránhoz kapcsolódott interferon intracelluláris folyamatok összetett sorozatát indítja el, többek között enzimeket is indukál. Feltételezik, hogy ezek a folyamatok szükségesek – legalább is részben – az interferonok különféle sejtszintű hatásaiért, például vírusok által fertőzött sejtekben a vírusreplikáció gátlásáért, a sejtproliferáció gátlásáért és immunmoduláló hatásokért, mint például a makrofágok fagocitáló aktivitásának serkentése és a lymphocyták specifikus citotoxicitásának fokozása. A felsorolt aktivitások bármelyike vagy mindegyike közrejátszhat az interferonok terápiás hatásaiban.

Mindezekon kívül, a rekombináns interferon alfa-2b *in vitro* és *in vivo* egyaránt gátolja a vírusreplikációt. Jóllehet, a rekombináns interferon alfa-2b víruselleni hatásának pontos mechanizmusa nem ismert, valószínű, hogy a gazdaszövet anyagcseréjét változtatja meg. Ennek következtében gátlódik a vírusreplikáció, vagy ha ez mégis lezajlik, a keletkezett virionok képtelenek kijutni a sejtből.

Farmakodinámiás hatások

A PegIntron farmakodinamikai jeleit az emelkedő, egyszeri adagok adása után, egészséges önkénteseken a szájüregi hőmérséklet változása, az effektor fehérjék, pl. neopterin és 2'5'-oligoadenilát-szintetáz (2'5'-OAS) szérumszintje, továbbá a fehérvérsejt- és neutrophil leukocytaszám alapján vizsgálták. A PegIntronnal kezelt kísérleti személyek testhőmérséklete csekély, dóziszfüggő mértékben emelkedett. A PegIntron heti egyszeri 0,25-2,0 mikrogramm/ttkg adagjai után a neopterin szérumszintje dóziszfüggően emelkedett. A 4. kezelési hét végén mért fehérvérsejt- és neutrophil leukocytaszámok az alkalmazott PegIntron dózis nagyságának megfelelően csökkentek.

Klinikai hatékonyság és biztonságosság – felnőttek

PegIntron, ribavirin és boceprevir hármas kombinációban:

Olvassa el a boceprevir alkalmazási előírását.

PegIntron monoterápiában és PegIntron kettős kombinációban ribavirinnel:

Terápia-naív betegek

Két meghatározó jelentőségű vizsgálatot végeztek, az egyiket (C/I97-010) PegIntron monoterápiával, a másikat (C/I98-580) PegIntron + ribavirin kombinációval. Ezekben a vizsgálatokban pozitív HCV-RNS (polimeráz-lánreakcióval bizonyított (> 30 NE/ml), krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegek vettek részt, akiknél a májbiopszia szövettani lelete is krónikus (más okra vissza nem vezethető) hepatitist igazolt, és a szérum ALT-aktivitása is kóros volt.

A PegIntron monoterápiás vizsgálatában 916 interferon-naív, krónikus hepatitis C-ben szenvedő beteget kezeltek egy éven keresztül PegIntronnal (0,5; 1,0 vagy 1,5 mikrogramm/ttkg/hét), majd 6 hónapon keresztül követték őket. Egy 303 fős referencia-csoportot interferon alfa-2b-vel kezeltek

(3 millió nemzetközi egység [MNE] hetente háromszor). Az eredmények alapján a PegIntron hatásosabbnak bizonyult az interferon alfa-2b-nél (**8. táblázat**).

A PegIntron kombinációs vizsgálatában 1530 interferon-naiv beteget kezeltek egy éven keresztül a következő kombinációk valamelyikével:

- PegIntron (1,5 mikrogramm/ttkg/hét) + ribavirin (800 mg/nap), (n = 511);
- PegIntron (az első hónapban 1,5 mikrogramm/ttkg/hét dózisban, majd 11 hónapon keresztül 0,5 mikrogramm/ttkg/hét dózisban) + ribavirin (1000/1200 mg/nap), (n = 514);
- Interferon alfa-2b (3 MNE hetente háromszor) + ribavirin (1000/1200 mg/nap), (n = 505).

A PegIntron (1,5 mikrogramm/ttkg/hét) + ribavirin kombináció hatékonysága szignifikánsan felülmúlta az interferon alfa-2b + ribavirin kombinációt (**8. táblázat**), különösen az 1-es genotípusú fertőzött betegek esetében (**9. táblázat**). A hatás tartósságát a kezelés befejezése után 6 hónappal észlelhető virológiai válasz előfordulási gyakorisága alapján ítélték meg.

Ismert, hogy a kezelés előtti vírusterhelés és a HCV genotípusa olyan prognosztikai tényezők, melyek befolyásolják a kezelés hatékonyságát. Ebben a vizsgálatban azonban azt is kimutatták, hogy a hatékonyságot a PegIntronnal vagy interferon alfa-2b-vel együtt adott ribavirin adagja is befolyásolta. A vírus genotípusától és a vírusterheléstől függetlenül a > 10,6 mg/ttkg (a tipikus 75 kg-os testtömeg esetén 800 mg) ribavirinnel kezelt betegek szignifikánsan nagyobb hányada reagált a kezelésre, mint a ≤ 10,6 mg/ttkg ribavirin-kezelés mellett (**9. táblázat**); a > 13,2 mg/ttkg ribavirin-dózissal kezelt betegeknél a hatása még kifejezettebb volt.

8. táblázat Tartós virológiai válasz (a HCV-negatív betegek %-a)

Kezelési séma	PegIntron monoterápia				PegIntron + ribavirin		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Kezelt betegek száma	304	297	303	303	511	514	504
Hatás a kezelés befejezésekor	49%	41%	33%	24%	65%	56%	54%
Tartós válasz	23%*	25%*	18%	12%	54%**	47%	47%

P 1,5 PegIntron 1,5 mikrogramm/ttkg

P 1,0 PegIntron 1,0 mikrogramm/ttkg

P 0,5 PegIntron 0,5 mikrogramm/ttkg

I Interferon alfa-2b 3 MNE

P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrogramm/ttkg) + ribavirin (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 majd 0,5 mikrogramm/ttkg) + ribavirin (1000/1200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 MNE) + ribavirin (1000/1200 mg)

* p < 0,001 P 1,5, I-hez képest

** p = 0,0143 P 1,5/R, I/R-hez képest

9. táblázat A PegIntron + ribavirin kombinációval elért tartós válasz-arányok (a ribavirin dózisa, a genotípusnak és a vírusterhelésnek a függvényében)

HCV-genotípus	Ribavirin dózisa (mg/ttkg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Összes genotípus	Összes	54%	47%	47%
	≤ 10,6	50%	41%	27%
	> 10,6	61%	48%	47%
1-es genotípus	Összes	42%	34%	33%
	≤ 10,6	38%	25%	20%
	> 10,6	48%	34%	34%
1-es genotípus ≤ 600 000 NE/ml	Összes	73%	51%	45%
	≤ 10,6	74%	25%	33%
	> 10,6	71%	52%	45%
1-es genotípus > 600 000 NE/ml	Összes	30%	27%	29%
	≤ 10,6	27%	25%	17%
	> 10,6	37%	27%	29%
2/3-as genotípus	Összes	82%	80%	79%
	≤ 10,6	79%	73%	50%
	> 10,6	88%	80%	80%

P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrogramm/ttkg) + ribavirin (800 mg)
 P 0,5/R PegIntron (1,5 majd 0,5 mikrogramm/ttkg) + ribavirin (1000/1200 mg)
 I/R Interferon alfa-2b (3 MNE) + ribavirin (1000/1200 mg)

A PegIntron monoterápiás vizsgálat eredményei alapján 0,5 mikrogramm/ttkg PegIntron dózis alkalmazásakor kevésbé csökkent a betegek életminősége, mint 1,0 mikrogramm/ttkg heti egyszeri PegIntron vagy 3 MNE heti háromszori interferon alfa-2b adása esetén.

Egy másik vizsgálatban 224, 2-es vagy 3-as genotípusú beteg részesült hetente egyszer, 1,5 mikrogramm/ttkg dózisban, subcutan adott PegIntron- és 800 – 1400 mg dózisban, per os adott ribavirin-kezelésben 6 hónapon keresztül (testtömeg alapján, összesen három, > 105 kg-os beteg kapott 1400 mg-os dózist) (10. táblázat). Huszonnégy százalékuk volt áthidaló fibrosisa vagy cirrhosisa (Knodel 3/4).

10. táblázat Virológiai válasz a kezelés végén, tartós virológiai válasz és relapsus a HCV-1-es genotípus és a vírusterhelés függvényében*

	PegIntron 1,5 µg/ttkg hetente egyszer, plusz ribavirin 800-1400 mg/nap		
	Kezelés végi válasz	Tartós virológiai válasz	Relapsus
Minden beteg	94% (211/224)	81% (182/224)	12% (27/224)
HCV 2	100% (42/42)	93% (39/42)	7% (3/42)
≤ 600 000 NE/ml	100% (20/20)	95% (19/20)	5% (1/20)
> 600 000 NE/ml	100% (22/22)	91% (20/22)	9% (2/22)
HCV 3	93% (169/182)	79% (147/182)	14% (24/166)
≤ 600 000 NE/ml	93% (92/99)	86% (85/99)	8% (7/91)
> 600 000 NE/ml	93% (77/83)	70% (58/83)	23% (17/75)

* Bármely beteget, akinek a kimutathatósági szint alatt volt a HCV-RNS-szintje a kezelést követő 12. héten, és hiányzott a kezelést követő 24. heti adata, tartós válasznak tekintették. Bármely beteget, akinek hiányzott az adata a kezelést követő 12. héten és ezután, nem tekintették válasznak a kezelést követő 24. héten.

A 6 hónapos kezelési időtartamot ebben a vizsgálatban jobban tolerálták, mint az egyéves kezelést a meghatározó jelentőségű kombinációs vizsgálatban, a kezelés felfüggesztése 5% volt szemben a 14%-kal, a dózismódosítás 18% volt szemben a 40%-kal.

Egy nem összehasonlító vizsgálatban 235 1-es genotípussal fertőzött, alacsony vírusterhelésű (< 600 000 NE/ml) beteg kapott 1,5 mikrogramm/ttkg dózisban PegIntront subcutan, és ribavirint, testtömegnek megfelelően adagolva. Összességében a 24 hetes kezelési időtartamot követően a tartós válasz aránya 50% volt. A betegek negyvenegy százalékánál (97/235) a kezelés 4. és 24. hetében a plazma HCV-RNS-szint a kimutathatóság határa alatt volt. A betegek ezen alcsoportjánál a tartós virológiai válasz aránya 44% (89/97) volt. A betegek ezen csoportjában a tartós válasz magas arányát egy köztes analízis során állapították meg (n=49), melyet prospektíven igazoltak (n=48). Korlátozott mértékű historikus adatok azt mutatják, hogy a 48 hetes kezelés nagyobb tartós válaszarányt (1/11) eredményezhet, és a relapszus kisebb kockázatával (0/11, míg a 24 hetes kezelést követően 7/96) járhat.

Egy nagy, randomizált klinikai vizsgálat a 48 hetes PegIntron/ribavirin-kezelés kétféle adagolási sémáinak biztonságosságát és hatásosságát hasonlította össze [heti egyszer, subcutan alkalmazott PegIntron 1,5 µg/ttkg és 1 µg/ttkg, mindkettő napi 800 és 1400 mg közötti mennyiségben p.o. alkalmazott ribavirinnel kombinálva (két adagra osztva), és heti egyszer 180 µg, subcutan alkalmazott peginterferon alfa-2a, napi 1000 és 1200 mg közötti mennyiségben p.o. alkalmazott ribavirinnel kombinálva (két adagra osztva)] 3070, korábban ilyen szerekekkel nem kezelt (terápia-naiv), a krónikus hepatitis C 1-es genotípusával fertőzött felnőttél. A kezelésre adott választ a tartós virológiai válasz kialakulásával mérték, melynek definíciója a következő volt: nem detektálható a HCV-RNS-szint a kezelés befejezését követő 24. héten (lásd 11. táblázat).

11. táblázat A kezelésre adott virológiai válasz a 12. héten, a kezelés végén adott válasz, relapszusarány*, valamint tartós virológiai válasz

Kezelési csoport	A betegek %-a (száma)
------------------	-----------------------

	PegIntron 1,5 µg/ttkg + ribavirin	PegIntron 1 µg/ttkg + ribavirin	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirin
A 12. héten a kimutathatósági határérték alatti HCV-RNS-szint	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
A kezelés végén adott válasz	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Relapszus	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
Tartós virológiai válasz	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
Tartós virológiai válasz a 12. héten a kimutathatósági határérték alatti HCV-RNS-szintű betegekénél	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (HCV-RNS PCR vizsgálat, melynél a kimutathatóság alsó határa 27 NE/ml)

A kezelés megszakításának feltétele a kezelés 12. hetére a korai válasz elmaradása (kimutatható HCV-RNS, a kiindulási értékhez viszonyított < 2 log₁₀ csökkenés) volt.

A tartós virológiai válasz aránya mindhárom kezelési csoportnál hasonló volt. Az afro-amerikai származású betegekénél (akiknél az HCV-eradikáció ismertén rossz prognózisú), a PegIntron-(1,5 µg/ttkg)/ribavirin kombinációs kezelés a PegIntron 1 µg/ttkg-adagjához viszonyítva magasabb tartós virológiai válaszarányt eredményezett. A PegIntron, 1,5 µg/ttkg plusz ribavirin-adagnál, a tartós virológiai válasz aránya alacsonyabb volt a cirrhotikus betegek esetében, a normális ALT-szinttel bíró betegekénél, a 600 000 NE/ml feletti vírusterheléssel rendelkező betegekénél, valamint a 40 évesnél idősebb betegekénél. A fehérbőrű betegek között magasabb volt a tartós virológiai válaszarány, mint az afro-amerikaiak között. A kezelés végén a kimutathatósági határ alatti HCV-RNS-szinttel bíró betegek esetében a relapszus aránya 24% volt.

A tartós virológiai válasz előrejelezhetősége terápia-naív betegek: A 12. hétre jelentkező virológiai válasz definíciója a vírusterheltség legalább 2 logos csökkenése vagy a HCV-RNS kimutathatóságának hiánya. A 4. hétre jelentkező virológiai válasz definíciója a vírusterheltség legalább 1 logos csökkenése vagy a HCV-RNS kimutathatóságának hiánya. Ezek az időpontok (4. hét és 12. hét) a tartós válasz előrejelzőinek bizonyultak (12. táblázat).

12. táblázat A kezelés alatt jelentkező virológiai válasz prediktív értéke PegIntron 1,5 µg/ttkg/ribavirin 800-1400 mg kombinációs kezelés során

	Negatív			Pozitív		
	Az adott kezelési héten nem volt válasz	Nincs tartós válasz	Negatív prediktív érték	Az adott kezelési héten volt válasz	Tartós válasz	Pozitív prediktív érték
1-es genotípus*						
A 4. hétre*** (n=950)						
HCV-RNS negatív	834	539	65% (539/834)	116	107	92% (107/116)
HCV-RNS negatív vagy ≥ 1 logos vírusterheltség-csökkenés	220	210	95% (210/220)	730	392	54% (392/730)
A 12. hétre*** (n=915)						

HCV-RNS negatív	508	433	85% (433/508)	407	328	81% (328/407)
HCV-RNS negatív vagy ≥ 2 logos vírusterheltség-csökkenés	206	205	N/A [†]	709	402	57% (402/709)
2-es, 3-as genotípus**						
A 12. hétre (n= 215)						
HCV-RNS negatív vagy ≥ 2 logos vírusterheltség-csökkenés	2	1	50% (1/2)	213	177	83% (177/213)

*1-es genotípus 48-hetes kezelést kap

**2-es, 3-as genotípus 24-hetes kezelést kap

***A feltüntetett eredmények egyetlen időpontból származnak. Lehetséges, hogy egy beteg hiányzott vagy eltérő eredménye volt a 4. vagy a 12. héten.

[†] Ezeket a kritériumokat alkalmazták a protokollban: Ha a 12. heti HCV-RNS pozitív és $< 2\log_{10}$ -gal csökkent a kiindulási értékhez képest, a betegeknek abba kell hagyni a kezelést. Ha a 12. heti HCV-RNS pozitív és $\geq 2\log_{10}$ -gal csökkent a kiindulási értékhez képest, akkor a 24. héten újra el kell végezni a mérést, és ha akkor is pozitív, a betegeknek abba kell hagyni a kezelést.

A PegIntron monoterápiával kezelt betegeknek a tartós válasz negatív prediktív értéke 98% volt.

HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek

Két klinikai vizsgálatot végeztek HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeken. A kezelésre adott válasz mindkét tanulmányra vonatkozólag a **13. táblázatban** látható. Az 1-es számú vizsgálat (RIBAVIC; P01017) randomizált, multicentrikus vizsgálat volt, melybe 412, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött, felnőtt beteget vontak be. A betegek randomizált módon részesültek a 48 hétig tartó, PegIntron (1,5 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{hét}$) és ribavirin (800 mg/nap) vagy interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) és ribavirin (800 mg/nap) terápiában, majd 6 hónapig követték őket. A 2-es számú vizsgálat (P02080) randomizált, egycentrumos vizsgálat volt, melybe 95, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegek randomizált módon részesültek PegIntron (100-150 $\mu\text{g}/\text{hét}$, testtömeg alapján adva) és ribavirin (800-1200 mg/nap, testtömeg alapján adva) vagy interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) és ribavirin (800-1200 mg/nap, testtömeg alapján adva) terápiában. A kezelés időtartama 48 hét volt, 6 hónapos követési időszakkal, kivéve a 2-es, illetve 3-as genotípussal fertőzött és 800 000 NE/ml-nél alacsonyabb vírusterhelésű betegeknek, akik 24 hétig kapták a kezelést, majd 6 hónapig követték őket.

13. táblázat Tartós virológiai válasz PegIntron és ribavirin kombinációs kezelés után, HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknek, genotípus szerint

	1-es számú vizsgálat ¹			2-es számú vizsgálat ²		
	PegIntron (1,5 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{hét}$) + ribavirin (800 mg/nap)	interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 MNE) + ribavirin (800 mg/nap)	p-érték ^a	PegIntron (100 vagy 150 ^c $\mu\text{g}/\text{hét}$) + ribavirin (800-1200 mg/nap) ^d	interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 MNE) + ribavirin (800-1200 mg/nap) ^d	p-érték ^b
Minden beteg	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
1-es és 4-es genotípus	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007

2-es és 3-as genotípus	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730
------------------------	-------------	-------------	------	-------------	------------	-------

MNE = millió nemzetközi egység

a: p-érték a Cochran-Mantel Haenszel khi-négyzet próba alapján.

b: p-érték a khi-négyzet próba alapján.

c: a 75 kg alatti betegek 100 µg/hét PegIntront kaptak, a 75 kg vagy annál nagyobb testtömegű betegek 150 µg/hét PegIntront kaptak.

d: a ribavirin adagja a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknek 800 mg, a 60-75 kg közötti betegeknek 1000 mg, a 75 kg feletti betegeknek 1200 mg volt.

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

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

Szöveti válasz: Az 1-es számú vizsgálatban a kezelés előtt és után májbiopsziát végeztek, és ez a 412 betegből 210-nél (51%) állt rendelkezésre. Mind a Metavir-pontszám, mind az Ishak-fokozat csökkent a PegIntron és ribavirin kombinációs kezelésben részesült betegeknek. Ez a csökkenés jelentős volt a választ mutatóknál (-0,3 a Metavir esetén és -1,2 az Ishak esetén), és változatlan volt a választ nem mutatóknál (-0,1 a Metavir esetén és -0,2 az Ishak esetén). Az aktivitás tekintetében a tartós választ mutatók egyharmadánál jelentkezett javulás, és senkinél sem romlott az állapot. A fibrózis tekintetében ebben a vizsgálatban javulás nem volt tapasztalható. A steatózis a HCV 3-as genotípusával fertőzött betegek esetében jelentősen javult.

A korábban sikertelenül kezelt betegek újbóli kezelése PegIntron/ribavirin kombinációval

Egy nem összehasonlító vizsgálatban 2293, alfa-interferon/ribavirin kombinációval korábban sikertelenül kezelt, közepesen súlyos, illetve súlyos fibrózisban szenvedő beteg kapott ismételt kezelésként hetente egyszer 1,5 mikrogramm/ttkg dózisban PegIntront subcutan és ribavirint, testtömegnek megfelelően adagolva. A korábbi kezelés sikerességének definíciója a relapszus, illetve a válasz elmaradása volt (HCV-RNS-pozitivitás a legalább 12 hetes kezelés végén).

A kezelés 12. hetére HCV-RNS-negatívvá vált betegek a terápiát 48 hétig folytatták, majd a kezelést követően 24 héten keresztül követték őket. A 12. héten mutatott válasz definíciója a következő volt: a HCV-RNS-szint kimutathatóságának hiánya 12 hét kezelés után. A tartós virológiai válasz definíciója a következő volt: a HCV-RNS-szint kimutathatóságának hiánya a kezelés befejezését követő 24. héten (14. táblázat).

14. táblázat Az újbóli kezelésre választ mutatók aránya korábban sikertelenül kezelt betegeknek

	Beteg, akiknél a HCV-RNS nem mutatható ki a 12. héten, és tartós virológiai választ mutattak az újbóli kezelés hatására				Összesített populáció*
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		
	Válasz 12. hét % (n/N)	Tartós virológiai válasz% (n/N) 99% CI	Válasz 12. hét % (n/N)	Tartós virológiai válasz% (n/N) 99% CI	Tartós virológiai válasz% (n/N) 99% CI
Összesített	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2293) 19,5; 23,9
Korábbi válasz					
Relapszus	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
1-es és 4-es genotípus	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
2-es és 3-as	88,9 (72/81)	73,6 (53/72)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77)	61,3 (106/173)

Betegek, akiknél a HCV-RNS nem mutatható ki a 12. héten, és tartós virológiai választ mutattak az újbóli kezelés hatására					
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		Összesített populáció*
	Válasz 12. hét % (n/N)	Tartós virológiai válasz% (n/N) 99% CI	Válasz 12. hét % (n/N)	Tartós virológiai válasz% (n/N) 99% CI	Tartós virológiai válasz% (n/N) 99% CI
genotípus		(60,2; 87,0)		50,9; 78,9	51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1385) 11,2; 15,9
1-es és 4-es genotípus	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (102/1032) 7,7; 12,1
2-es és 3-as genotípus	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	40,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotípus					
1	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (62/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 56,9; 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 (2/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR fibrózisponyszám					
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)	68,6 (122/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/571)	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
Kezelés előtti vírusterhelés					
Magas vírusterhelés (≥ 600 000 NE/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 (239/1441) 14,1; 19,1
Alacsony vírusterhelés (< 600 000 NE/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: nem reagálók (választ nem mutatók) definíciója: a szérum/plazma HCV-RNS a legalább 12 hétig tartó kezelés végén pozitív. A plazma HCV-RNS mérése egy központi laboratóriumban, kutatáshoz használt kvantitatív polimeráz-láncreakcióval történik

*A beválasztás szerinti populációba 7 olyan beteg is beletartozik, akiknél a legalább 12 hetes megelőző terápia nem volt igazolható.

Össességében a betegek körülbelül 36%-ánál (821/2286) a kezelés 12. hetében a plazma HCV-RNS-szint egy kutatáshoz használt vizsgálattal mérve a kimutathatóság határa alatt volt (kimutathatóság határa 125 NE/ml). Ebben az alcsoportban a tartós virológiai válasz aránya 56% (463/823) volt. A 12. héten negatívnak bizonyult, korábban nem pegilált interferonnal vagy pegilált interferonnal sikertelenül kezelt betegek tartós virológiai válasz aránya 59%, illetve 50% volt, az adott sorrendben. A 12. héten > 2 log vírusszintcsökkenést mutató, de detektálható vírusszinttel rendelkező 480 beteg közül összesen 188 folytatta a kezelést. Ezeknél a betegeknél a tartós virológiai válasz aránya 12% volt.

A korábbi pegilált alfa-interferon/ribavirin-kezelésre választ nem mutató betegeknél az újbóli kezelésre való 12. heti válaszadás valószínűsége kisebb volt, mint a korábbi, nem pegilált interferon alfa/ribavirin-kezelésre választ nem mutató betegek esetében (12,4% a 28,6%-hoz képest). Ha azonban a 12. heti válaszadás megtörtént, akkor a korábbi kezeléstől, illetve korábbi választól függetlenül a tartós virológiai válaszban kicsi volt a különbség.

Hosszú távú hatásossági adatok - felnőttek

Egy nagyszabású, hosszú távú követéses vizsgálatba 567 olyan beteget vontak be, akik korábbi vizsgálatban PegIntronnal (ribavirinnel vagy anélkül) kezelték. A vizsgálat célja a tartós virológiai válasz időtartamának, valamint a tartós vírusnegativitás klinikai kimenetelre gyakorolt hatásának felmérése volt. A kezelés utáni, hosszú távú, legalább 5 éves követési időtartamot 327 beteg teljesítette, és a 366 tartós virológiai választ mutató beteg közül mindösszesen került relapsusba a vizsgálat ideje alatt.

A folyamatos, tartós válasz 5 éves időtartamú meglétének Kaplan-Meier-féle becslése az összes betegre vonatkoztatva 99% (95% CI: 98-100%).

A krónikus HCV PegIntronnal (ribavirinnel vagy anélkül) történő kezelését követő tartós virológiai válasz a vírus hosszú távú eliminálását eredményezi, ami a hepaticus fertőzés megszűnését és a krónikus HCV klinikai „gyógyulását” jelenti. Ez azonban nem zárja ki hepaticus események kialakulását cirrhotikus betegek esetében (beleértve a hepatocarcinómát).

Klinikai hatásosság és biztonságosság – gyermekek

Egy multicentrikus vizsgálatba 3 és 17 év közötti, kompenzált krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeket és serdülőket választottak be, akiknél kimutatható volt a HCV-RNS, és naponta 15 mg/ttkg ribavirinnel kezelték őket heti egyszeri 60 µg/m² PegIntronnal kombinálva, a HCV genotípusától és a kiindulási vírusterheléstől függően 24 vagy 48 héten keresztül. A kezelés befejezése után minden beteget 24 hétig követték. Az összesen 107, kezelésben részesült beteg 52%-a lány, 89%-a fehérbőrű, 67%-a 1-es HCV genotípusú és 63%-a 12 évesnél fiatalabb volt. A bevont betegpopuláció főleg enyhe és közepesen súlyos hepatitis C-ben szenvedő gyermekekből állt. A nemkívánatos hatások lehetősége miatt, valamint azért, mert nem áll rendelkezésre adat olyan gyermekek esetében, akiknél a betegség progressziója súlyos, a PegIntron és ribavirin kombináció előny/kockázat arányát ebben a populációban gondosan mérlegelni kell (lásd 4.1, 4.4 és 4.8 pont).

A vizsgálati eredményeket a **15. táblázat** foglalja össze.

15. táblázat Tartós virológiai válaszarány (n^{a,b} [%]) korábban nem kezelt gyermekeknél és serdülőknél, genotípusonként és a kezelés időtartama szerint – minden beteg n = 107

	24 hét	48 hét
Minden genotípus	26/27 (96%)	44/80 (55%)
1-es genotípus	-	38/72 (53%)
2-es genotípus	14/15 (93%)	-
3-as genotípus ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
4-es genotípus	-	4/5 (80%)

a: A kezelésre adott válasz definíciója: nem detektálható HCV-RNS-szint a kezelés befejezését követő 24. héten, a kimutathatóság alsó határa = 125 NE/ml.

b: n = a kezelésre reagálók száma/az adott genotípussal rendelkező betegek száma, és a hozzárendelt kezelési időtartam.

c: Az alacsony vírusterheltséggel bíró (< 600 000 NE/ml), 3-as genotípusú betegeket 24 hétig kezelték, a magas vírusterheltséggel bírókat (≥ 600 000 NE/ml) pedig 48 hétig.

Hosszú távú hatásossági adatok - gyermekek

Egy öt éves, hosszú távú, obszervációs követéses vizsgálatba 94, krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermek beteget vontak be multicentrikus vizsgálatban történő kezelésüket követően. Közülük 63-nál tartós virológiai válasz alakult ki. A vizsgálat célja a virológiai válasz tartósságának évenkénti értékelése és a folyamatos vírusnegativitás klinikai kimenetelre gyakorolt hatásának vizsgálata volt azoknál a betegeknél, akiknél a 24 vagy 48 hetes peginterferon alfa-2b- és ribavirin-kezelést követő 24. hétig kialakult a tartós virológiai válasz. Az ötödik év végére az összes bevont beteg 85%-a (80/94) és a tartós virológiai választ mutatók 86%-a (54/63) fejezte be a vizsgálatot. A tartós virológiai választ mutató gyermek betegek közül az öt éves követés alatt senkinél nem volt visszaesés.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A PegIntron pontosan ismert szerkezetű, polietilén-glikollal módosított („pegilált”) interferon alfa-2b származék, melynek oldata döntően monopegilált molekulákat tartalmaz. A PegIntron felezési ideje a plazmában hosszabb a nem-pegilált interferon alfa-2b-énál. A PegIntron szabad interferon alfa-2b-molekulává depegilálódhat. A pegilált izomerek biológiai aktivitása minőségileg hasonló a szabad izomerekéhez, de valamivel gyengébb, mint a szabad interferon alfa-2b-é.

Subcutan alkalmazás után 15-44 órával mérhető és 48-72 órán keresztül állandó marad a maximális szérumszint.

A PegIntron C_{max} és AUC értékei az alkalmazott dózis nagyságával arányosan nőnek. A látszólagos eloszlási térfogat átlagosan 0,99 l/kg.

Többszöri adagolás esetén az immunreaktív interferonok kumulálódnak a szervezetben. Ennek ellenére bioassay-vel mérhető biológiai aktivitásuk csupán kis mértékben fokozódik.

A PegIntron eliminációs felezési ideje átlagosan kb. 40 óra (SD: 13,3 óra), a látszólagos clearance 22,0 ml/óra/ttkg. Az interferonok eliminációjának mechanizmusai emberben még nem teljesen ismertek. Mindenesetre valószínű, hogy a renális elimináció csak kis részben járul hozzá (kb. 30%-ban) a PegIntron látszólagos clearance-éhez.

Vesekárosodás

A renális clearance a totális PegIntron-clearance 30%-ának felel meg. Egyszeri (1,0 mikrogramm/ttkg) adagok hatásait károsodott veseműködésű betegeken tanulmányozó vizsgálat eredményei alapján a C_{max} és az AUC értéke, valamint a felezési idő hossza a vesekárosodás súlyosságával arányosan növekedtek.

A PegIntron többszöri adagolását követően (1,0 mikrogramm/ttkg subcutan adva, négy héten át hetente egyszer) a PegIntron-clearance közepesen károsodott veseműködésű betegeknél (kreatinin-clearance 30-49 ml/perc) átlagosan 17%-kal csökkent, nagyfokban károsodott veseműködésű betegeknél (kreatinin-clearance 15-29 ml/perc) pedig átlagosan 44%-kal csökkent a normál veseműködésű betegek értékeivel összehasonlítva. Egyszeri dózisok adatai alapján a clearance hasonló volt a nagyfokban károsodott veseműködésű, haemodialysisben nem részesülő betegeknél és a haemodialysisben részesülő betegeknél. A PegIntron adagját monoterápiában csökkenteni kell a közepesen vagy nagyfokban károsodott veseműködésű betegeknél (lásd 4.2 és 4.4 pont). Azokat a betegeket, akiknek kreatinin-clearance-e < 50 ml/perc, tilos PegIntron-ribavirin (kettős vagy hármas) kombinációval kezelni (lásd 4.3 pont)!

Az interferonok farmakokinetikájának tetemes egyének közötti ingadozása miatt ajánlatos a nagyfokban károsodott veseműködésű PegIntronnal kezelt betegek állapotát gondosan figyelemmel kísérni (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Súlyos májműködési zavarban szenvedő betegeken nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatot PegIntronnal.

Időskor (≥ 65 év)

A PegIntron, egyszeri, 1,0 mikrogramm/ttkg-os adagjainak adása után nem észlelték, hogy az életkor befolyásolná a farmakokinetikai jellemzőket. Az eredmények azt mutatják, hogy az életkor előrehaladtával nem szükséges módosítani a PegIntron adagolását.

Gyermekek

A PegIntron és ribavirin (kapszula és belsőleges oldat) ismételt dózisának farmakokinetikai tulajdonságait krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél egy klinikai vizsgálat során értékelték. A testfelületre számított, 60 µg/m²/hét mennyiségű PegIntron-dózist kapó gyermekeknél és serdülőknél az expozíció log-transzformált becslült aránya az adagolás ideje alatt várhatóan 58% (90% CI: 141-177%), magasabb, mint ami az 1,5 µg/ttkg/hét adagban részesülő felnőttek esetében volt megfigyelhető.

Interferon-neutralizáló faktorok

A klinikai vizsgálatok során PegIntronnal kezelt betegek szérummintáit interferon-neutralizáló faktorok kimutatására alkalmas tesztekkel is megvizsgálták. Az interferon-neutralizáló faktorok antitestek, melyek felfüggesztik az interferon antivirális aktivitását. A 0,5 mikrogramm/ttkg PegIntronnal kezelt betegek 1,1%-ánál találtak interferon-neutralizáló antitesteket.

Bejutása az ondófoladékba

Vizsgálták a ribavirin ondófoladék útján történő átadását. A ribavirin koncentrációja az ondófoladékban körülbelül 2-szer magasabb, mint a szérumban. Mindezenáltal, felbecsülve a ribavirin nemi érintkezést követő szisztémás expozícióját kezelt betegek partnereiben, azt találták, hogy annak szintje messze elmaradt a ribavirin terápiás plazmakoncentrációjától.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

PegIntron

Klinikai vizsgálatok idején nem észlelt nemkívánatos eseményeket majmokon végzett toxicitási vizsgálatok során nem tapasztaltak. Ezek a vizsgálatok 4-hetes időtartamra korlátozódtak, mivel a legtöbb majomban interferon-elleni antitestek alakultak ki.

A PegIntronnal nem végeztek reprodukciós toxicitási vizsgálatokat. Az interferon alfa-2b abortív hatású főemlősökön. Valószínűleg a PegIntronnak is van ilyen hatása. A fertilitásra kifejtett hatást nem vizsgálták. Nem ismert, hogy ennek a gyógyszerkészítménynek az összetevői kiválasztódnak-e a kísérleti állatok tejébe vagy az anyatejbe (lásd a 4.6 pontban a terhességre és szoptatásra vonatkozó humán adatokat). A PegIntronnak nem volt genotoxikus hatása.

A PegIntron-molekula metabolizmusa során *in vivo* körülmények között felszabaduló monometoxi-polietilén-glikol (mPEG) relatív ártalmatlanságát rágcsálók és majmokon elvégzett akut és szubkrónikus toxicitási vizsgálatokkal, az embrionális/magzati fejlődés standard metodikájú értékelésével, továbbá *in vitro* mutagenitási tesztekkel bizonyították.

PegIntron + ribavirin

A PegIntron ribavirinnel együtt adva nem idézett elő a készítmények önmagukban történő alkalmazása során korábban nem észlelt hatásokat. A jelentős gyógyszerrel összefüggő mellékhatás a reverzibilis, enyhe, ill. közepesen súlyos anaemia kialakulása volt, mely súlyosságának mértéke nagyobb volt, mint bármelyik készítmény esetében külön-külön.

Juvenilis állatokon nem végeztek vizsgálatokat a PegIntron növekedésre, nemi érésre és viselkedésre kifejtett hatásának értékelése céljából. A preklinikai juvenilis toxicitási vizsgálati eredmények a ribavirinnel kezelt újszülött patkányok kismértékű, dózisfüggő növekedés-lassulását mutatták (lásd a Rebetol alkalmazási előírásának 5.3 pontját, amennyiben a PegIntron ribavirinnel kombinációban alkalmazandó).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

Vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát

Nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát

Szacharóz

Poliszorbát 80

Oldószer

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A feloldás előtt

3 év.

A feloldás után

Az elkészített oldat 2°C – 8°C hőmérsékleten 24 óráig őrzi meg fizikai és kémiai stabilitását. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, akkor a felhasználásra kész állapotban történő felhasználás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, és ez 2°C – 8°C-on általában nem lehet hosszabb mint 24 óra.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A feloldott gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A por alakú hatóanyag és az oldószer (I. típusú ólomüvegből készült) bromobutil gumidugattyúval két rekeszre osztott patronában található. A patron egyik végét bromobutil gumibéléssel ellátott polipropilén védősapka, a másikat bromobutil gumidugattyú zárja le.

A PegIntron kereskedelmi kiszerelései:

- injekcióhoz való port és oldószert tartalmazó 1 db előretöltött injekciós toll (CLEARCLICK), 1 db tű („rányomható tű”) és 2 db törlőkendő;
- injekcióhoz való port és oldószert tartalmazó 4 db előretöltött injekciós toll (CLEARCLICK), 4 db tű („rányomható tű”) és 8 db törlőkendő;
- injekcióhoz való port és oldószert tartalmazó 12 db előretöltött injekciós toll (CLEARCLICK), 12 db tű („rányomható tű”) és 24 db törlőkendő.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Beadás előtt a PegIntron előretöltött injekciós tollat ki kell venni a hűtőszekrényből, hogy az oldószer szobahőmérsékletre (legfeljebb 25°C-ra) melegedjen.

PegIntron 50 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban

A por és a kétrekeszű patron másik kamrájában található oldószer (injekcióhoz való víz) elegyítésével készült oldatból előretöltött injekciós tollanként (CLEARCLICK) legfeljebb 0,5 ml fecskendezhető be. A PegIntron injekció elkészítésekor, a dózis kimérése és beadása során egy kevés mennyiség veszendőbe megy. Ezt kiküszöbölendő minden előretöltött injekciós toll valamivel több oldószert és PegIntron port tartalmaz, hogy a 0,5 ml PegIntron injekció az előírt mennyiség bevitelét biztosítsa. Az elkészített oldat koncentrációja 50 mikrogramm/0,5 ml.

PegIntron 80 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban

A por és a kétrekeszű patron másik kamrájában található oldószer (injekcióhoz való víz) elegyítésével készült oldatból előretöltött injekciós tollanként (CLEARCLICK) legfeljebb 0,5 ml fecskendezhető be. A PegIntron injekció elkészítésekor, a dózis kimérése és beadása során egy kevés mennyiség veszendőbe megy. Ezt kiküszöbölendő minden előretöltött injekciós toll valamivel több oldószert és PegIntron port tartalmaz, hogy a 0,5 ml PegIntron injekció az előírt mennyiség bevitelét biztosítsa. Az elkészített oldat koncentrációja 80 mikrogramm/0,5 ml.

PegIntron 100 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban

A por és a kétrekeszű patron másik kamrájában található oldószer (injekcióhoz való víz) elegyítésével készült oldatból előretöltött injekciós tollanként (CLEARCLICK) legfeljebb 0,5 ml fecskendezhető be. A PegIntron injekció elkészítésekor, a dózis kimérése és beadása során egy kevés mennyiség veszendőbe megy. Ezt kiküszöbölendő minden előretöltött injekciós toll valamivel több oldószert és PegIntron port tartalmaz, hogy a 0,5 ml PegIntron injekció az előírt mennyiség bevitelét biztosítsa. Az elkészített oldat koncentrációja 100 mikrogramm/0,5 ml.

PegIntron 120 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban

A por és a kétrekeszű patron másik kamrájában található oldószer (injekcióhoz való víz) elegyítésével készült oldatból előretöltött injekciós tollanként (CLEARCLICK) legfeljebb 0,5 ml fecskendezhető be. A PegIntron injekció elkészítésekor, a dózis kimérése és beadása során egy kevés mennyiség veszendőbe megy. Ezt kiküszöbölendő minden előretöltött injekciós toll valamivel több oldószert és PegIntron port tartalmaz, hogy a 0,5 ml PegIntron injekció az előírt mennyiség bevitelét biztosítsa. Az elkészített oldat koncentrációja 120 mikrogramm/0,5 ml.

PegIntron 150 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban

A por és a kétrekeszű patron másik kamrájában található oldószer (injekcióhoz való víz) elegyítésével készült oldatból előretöltött injekciós tollanként (CLEARCLICK) legfeljebb 0,5 ml fecskendezhető be. A PegIntron injekció elkészítésekor, a dózis kimérése és beadása során egy kevés mennyiség veszendőbe megy. Ezt kiküszöbölendő minden előretöltött injekciós toll valamivel több oldószert és PegIntron port tartalmaz, hogy a 0,5 ml PegIntron injekció az előírt mennyiség bevitelét biztosítsa. Az elkészített oldat koncentrációja 150 mikrogramm/0,5 ml.

A PegIntron-t subcután injekcióban kell beadni, miután az útmutatásoknak megfelelően elkészítették az oldatot, felhelyezték a tűt és beállították a szükséges adagot. Ábrákkal kiegészített, részletes útmutató található a csomagjékoztató végén.

A parenterális gyógyszerekre általában érvényes szabályoknak megfelelően beadás előtt vizuálisan meg kell vizsgálni az elkészített oldatot. Az elkészített oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie. Ha elszíneződött, vagy lebegő részecskéket tartalmaz, nem szabad felhasználni. Az adag beadása után a PegIntron előretöltött injekciós tollat a bennmaradó, felhasználatlan oldattal együtt az előírások szerint kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

PegIntron 50 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
EU/1/00/131/031
EU/1/00/131/032
EU/1/00/131/034

PegIntron 80 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
EU/1/00/131/035
EU/1/00/131/036
EU/1/00/131/038

PegIntron 100 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
EU/1/00/131/039
EU/1/00/131/040
EU/1/00/131/042

PegIntron 120 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
EU/1/00/131/043
EU/1/00/131/044
EU/1/00/131/046

PegIntron 150 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
EU/1/00/131/047
EU/1/00/131/048
EU/1/00/131/050

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2000. május 25.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2010. május 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában foglalt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz 50 mikrogramm

1. A GYÓGYSZER NEVE

PegIntron 50 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz
peginterferon alfa-2b

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az injekciós üvegben lévő 50 mikrogramm peginterferon alfa-2b-porból 50 mikrogramm/0,5 ml töménységű peginterferon alfa-2b-oldat készíthető, amennyiben az oldás az előírásnak megfelelően történik.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, szacharóz és poliszorbát 80. Az oldószerampulla 0,7 ml injekcióhoz való vízet tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db port tartalmazó injekciós üveg, 1 db oldószerampulla
1 db port tartalmazó injekciós üveg, 1 db oldószerampulla, 1 db injekciós fecskendő, 2 db injekciós tű és 1 db törülőkendő
4 db port tartalmazó injekciós üveg, 4 db oldószerampulla
4 db port tartalmazó injekciós üveg, 4 db oldószerampulla, 4 db injekciós fecskendő, 8 db injekciós tű és 4 db törülőkendő
6 db port tartalmazó injekciós üveg, 6 db oldószerampulla
12 db port tartalmazó injekciós üveg, 12 db oldószerampulla, 12 db injekciós fecskendő, 24 db injekciós tű és 12 db törülőkendő
50 mikrogramm/0,5 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Subcutan alkalmazás
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Az elkészített oldatot azonnal be kell adni vagy 24 órán belül, amennyiben hűtőszekrényben tárolják (2°C - 8°C).

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZERREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Az előírt adag beadása után megmaradó oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJAINAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/131/001 (1 db port tartalmazó injekciós üveg, 1 db oldószerampulla)
EU/1/00/131/002 (1 db port tartalmazó injekciós üveg, 1 db oldószerampulla, 1 db injekciós fecskendő, 2 db injekciós tű és 1 db törülőkendő)
EU/1/00/131/003 (4 db port tartalmazó injekciós üveg, 4 db oldószerampulla)
EU/1/00/131/004 (4 db port tartalmazó injekciós üveg, 4 db oldószerampulla, 4 db injekciós fecskendő, 8 db injekciós tű és 4 db törülőkendő)
EU/1/00/131/005 (6 db port tartalmazó injekciós üveg, 6 db oldószerampulla)
EU/1/00/131/026 (12 db port tartalmazó injekciós üveg, 12 db oldószerampulla, 12 db injekciós fecskendő, 24 db injekciós tű és 12 db törülőkendő)

13. A GYÓGYSZER TARTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lof

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

PegIntron 50 µg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PegIntron 50 mikrogramm – port tartalmazó injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

PegIntron 50 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz
peginterferon alfa-2b
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFÖGŐMÉRETE, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

50 µg/0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz 80 mikrogramm

1. A GYÓGYSZER NEVE

PegIntron 80 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz
peginterferon alfa-2b

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az injekciós üvegben lévő 80 mikrogramm peginterferon alfa-2b-porból 80 mikrogramm/0,5 ml töménységű peginterferon alfa-2b-oldat készíthető, amennyiben az oldás az előírásnak megfelelően történik.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, szacharóz és poliszorbát 80. Az oldószerampulla 0,7 ml injekcióhoz való vízet tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db port tartalmazó injekciós üveg, 1 db oldószerampulla
1 db port tartalmazó injekciós üveg, 1 db oldószerampulla, 1 db injekciós fecskendő, 2 db injekciós tű és 1 db törülőkendő
4 db port tartalmazó injekciós üveg, 4 db oldószerampulla
4 db port tartalmazó injekciós üveg, 4 db oldószerampulla, 4 db injekciós fecskendő, 8 db injekciós tű és 4 db törülőkendő
6 db port tartalmazó injekciós üveg, 6 db oldószerampulla
12 db port tartalmazó injekciós üveg, 12 db oldószerampulla, 12 db injekciós fecskendő, 24 db injekciós tű és 12 db törülőkendő
80 mikrogramm/0,5 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJAI

Subcutan alkalmazás
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Az elkészített oldatot azonnal be kell adni vagy 24 órán belül, amennyiben hűtőszekrényben tárolják (2°C - 8°C).

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZERREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Az előírt adag beadása után megmaradó oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJAINAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/131/006 (1 db port tartalmazó injekciós üveg, 1 db oldószerampulla)
EU/1/00/131/007 (1 db port tartalmazó injekciós üveg, 1 db oldószerampulla, 1 db injekciós fecskendő, 2 db injekciós tű és 1 db törlőkendő)
EU/1/00/131/008 (4 db port tartalmazó injekciós üveg, 4 db oldószerampulla)
EU/1/00/131/009 (4 db port tartalmazó injekciós üveg, 4 db oldószerampulla, 4 db injekciós fecskendő, 8 db injekciós tű és 4 db törlőkendő)
EU/1/00/131/010 (6 db port tartalmazó injekciós üveg, 6 db oldószerampulla)
EU/1/00/131/027 (12 db port tartalmazó injekciós üveg, 12 db oldószerampulla, 12 db injekciós fecskendő, 24 db injekciós tű és 12 db törlőkendő)

13. A GYÓGYSZER TÁROLÁSI TÉTEL SZÁMA

L01

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

PegIntron 80 µg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PegIntron 80 mikrogramm – port tartalmazó injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

PegIntron 80 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz
peginterferon alfa-2b
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFÖGŐMÉRETE, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

80 µg/0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz 100 mikrogramm

1. A GYÓGYSZER NEVE

PegIntron 100 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz
peginterferon alfa-2b

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az injekciós üvegben lévő 100 mikrogramm peginterferon alfa-2b-porból 100 mikrogramm/0,5 ml töménységű peginterferon alfa-2b-oldat készíthető, amennyiben az oldás az előírásnak megfelelően történik.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, szacharóz és poliszorbát 80. Az oldószerampulla 0,7 ml injekcióhoz való vízet tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db port tartalmazó injekciós üveg, 1 db oldószerampulla
1 db port tartalmazó injekciós üveg, 1 db oldószerampulla, 1 db injekciós fecskendő, 2 db injekciós tű és 1 db törülőkendő
4 db port tartalmazó injekciós üveg, 4 db oldószerampulla
4 db port tartalmazó injekciós üveg, 4 db oldószerampulla, 4 db injekciós fecskendő, 8 db injekciós tű és 4 db törülőkendő
6 db port tartalmazó injekciós üveg, 6 db oldószerampulla
12 db port tartalmazó injekciós üveg, 12 db oldószerampulla, 12 db injekciós fecskendő, 24 db injekciós tű és 12 db törülőkendő
100 mikrogramm/0,5 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJAI

Subcutan alkalmazás
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Az elkészített oldatot azonnal be kell adni vagy 24 órán belül, amennyiben hűtőszekrényben tárolják (2°C - 8°C).

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZERREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Az előírt adag beadása után megmaradó oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJAINAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/131/011 (1 db port tartalmazó injekciós üveg, 1 db oldószerampulla)
EU/1/00/131/012 (1 db port tartalmazó injekciós üveg, 1 db oldószerampulla, 1 db injekciós fecskendő, 2 db injekciós tű és 1 db törlőkendő)
EU/1/00/131/013 (4 db port tartalmazó injekciós üveg, 4 db oldószerampulla)
EU/1/00/131/014 (4 db port tartalmazó injekciós üveg, 4 db oldószerampulla, 4 db injekciós fecskendő, 8 db injekciós tű és 4 db törlőkendő)
EU/1/00/131/015 (6 db port tartalmazó injekciós üveg, 6 db oldószerampulla)
EU/1/00/131/028 (12 db port tartalmazó injekciós üveg, 12 db oldószerampulla, 12 db injekciós fecskendő, 24 db injekciós tű és 12 db törlőkendő)

13. A GYÓGYSZER TARTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lof

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

PegIntron 100 µg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PegIntron 100 mikrogramm – port tartalmazó injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

PegIntron 100 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz
peginterferon alfa-2b
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFÖGŐMÉRETE, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 µg/0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz 120 mikrogramm

1. A GYÓGYSZER NEVE

PegIntron 120 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz
peginterferon alfa-2b

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az injekciós üvegben lévő 120 mikrogramm peginterferon alfa-2b-porból 120 mikrogramm/0,5 ml töménységű peginterferon alfa-2b-oldat készíthető, amennyiben az oldás az előírásnak megfelelően történik.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, szacharóz és poliszorbát 80. Az oldószerampulla 0,7 ml injekcióhoz való vízet tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db port tartalmazó injekciós üveg, 1 db oldószerampulla
1 db port tartalmazó injekciós üveg, 1 db oldószerampulla, 1 db injekciós fecskendő, 2 db injekciós tű és 1 db törülőkendő
4 db port tartalmazó injekciós üveg, 4 db oldószerampulla
4 db port tartalmazó injekciós üveg, 4 db oldószerampulla, 4 db injekciós fecskendő, 8 db injekciós tű és 4 db törülőkendő
6 db port tartalmazó injekciós üveg, 6 db oldószerampulla
12 db port tartalmazó injekciós üveg, 12 db oldószerampulla, 12 db injekciós fecskendő, 24 db injekciós tű és 12 db törülőkendő
120 mikrogramm/0,5 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJAI

Subcutan alkalmazás
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Az elkészített oldatot azonnal be kell adni vagy 24 órán belül, amennyiben hűtőszekrényben tárolják (2°C - 8°C).

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZERREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Az előírt adag beadása után megmaradó oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJAINAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/131/016 (1 db port tartalmazó injekciós üveg, 1 db oldószerampulla)
EU/1/00/131/017 (1 db port tartalmazó injekciós üveg, 1 db oldószerampulla, 1 db injekciós fecskendő, 2 db injekciós tű és 1 db törlőkendő)
EU/1/00/131/018 (4 db port tartalmazó injekciós üveg, 4 db oldószerampulla)
EU/1/00/131/019 (4 db port tartalmazó injekciós üveg, 4 db oldószerampulla, 4 db injekciós fecskendő, 8 db injekciós tű és 4 db törlőkendő)
EU/1/00/131/020 (6 db port tartalmazó injekciós üveg, 6 db oldószerampulla)
EU/1/00/131/029 (12 db port tartalmazó injekciós üveg, 12 db oldószerampulla, 12 db injekciós fecskendő, 24 db injekciós tű és 12 db törlőkendő)

13. A GYÓGYSZER TÁROLÁSI TÉTEL SZÁMA

L01

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

PegIntron 120 µg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PegIntron 120 mikrogramm – port tartalmazó injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

PegIntron 120 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz
peginterferon alfa-2b
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFÖGŐMÉRETE, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

120 µg/0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz 150 mikrogramm

1. A GYÓGYSZER NEVE

PegIntron 150 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz
peginterferon alfa-2b

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az injekciós üvegben lévő 150 mikrogramm peginterferon alfa-2b-porból 150 mikrogramm/0,5 ml töménységű peginterferon alfa-2b-oldat készíthető, amennyiben az oldás az előírásnak megfelelően történik.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, szacharóz és poliszorbát 80. Az oldószerampulla 0,7 ml injekcióhoz való vízet tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db port tartalmazó injekciós üveg, 1 db oldószerampulla
1 db port tartalmazó injekciós üveg, 1 db oldószerampulla, 1 db injekciós fecskendő, 2 db injekciós tű és 1 db törülőkendő
4 db port tartalmazó injekciós üveg, 4 db oldószerampulla
4 db port tartalmazó injekciós üveg, 4 db oldószerampulla, 4 db injekciós fecskendő, 8 db injekciós tű és 4 db törülőkendő
6 db port tartalmazó injekciós üveg, 6 db oldószerampulla
12 db port tartalmazó injekciós üveg, 12 db oldószerampulla, 12 db injekciós fecskendő, 24 db injekciós tű és 12 db törülőkendő
150 mikrogramm/0,5 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJAI

Subcutan alkalmazás
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Az elkészített oldatot azonnal be kell adni vagy 24 órán belül, amennyiben hűtőszekrényben tárolják (2°C - 8°C).

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZERREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Az előírt adag beadása után megmaradó oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJAINAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/131/021 (1 db port tartalmazó injekciós üveg, 1 db oldószerampulla)
EU/1/00/131/022 (1 db port tartalmazó injekciós üveg, 1 db oldószerampulla, 1 db injekciós fecskendő, 2 db injekciós tű és 1 db törlőkendő)
EU/1/00/131/023 (4 db port tartalmazó injekciós üveg, 4 db oldószerampulla)
EU/1/00/131/024 (4 db port tartalmazó injekciós üveg, 4 db oldószerampulla, 4 db injekciós fecskendő, 8 db injekciós tű és 4 db törlőkendő)
EU/1/00/131/025 (6 db port tartalmazó injekciós üveg, 6 db oldószerampulla)
EU/1/00/131/030 (12 db port tartalmazó injekciós üveg, 12 db oldószerampulla, 12 db injekciós fecskendő, 24 db injekciós tű és 12 db törlőkendő)

13. A GYÓGYSZER TÁROLÁSI TÉTEL SZÁMA

L01

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

PegIntron 150 µg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PegIntron 150 mikrogramm – port tartalmazó injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

PegIntron 150 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz
peginterferon alfa-2b
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFÖGŐMÉRETE, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

150 µg/0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PegIntron - oldószerampulla

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Oldószer PegIntronhoz
Injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,7 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz 50 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban

1. A GYÓGYSZER NEVE

PegIntron 50 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
peginterferon alfa-2b

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy előretöltött injekciós tollban 50 mikrogramm/0,5 ml töménységű peginterferon alfa-2b-oldat készítéséhez elegendő peginterferon alfa-2b van, amennyiben az oldás az előírásnak megfelelően történik.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Vízmentes nátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogen-foszfát-dihidrát, szacharóz és poliszorbát 80. Oldószer: injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
1 db injekciós toll (CLEARCLICK), 1 db injekciós tű és 2 db törlőkendő
4 db injekciós toll (CLEARCLICK), 4 db injekciós tű és 8 db törlőkendő
12 db injekciós toll (CLEARCLICK), 12 db injekciós tű és 24 db törlőkendő
50 mikrogramm/0,5 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazás
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Az elkészített oldatot azonnal be kell adni vagy 24 órán belül, amennyiben hűtőszekrényben tárolják (2°C - 8°C).

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Az injekció beadása után dobja az injekciós tollat egy arra alkalmas tartályba.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS Címe

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/00/131/031 (1 db injekciós toll, 1 db injekciós tű és 2 db törlőkendő)
EU/1/00/131/032 (4 db injekciós toll, 4 db injekciós tű és 4 db törlőkendő)
EU/1/00/131/034 (12 db injekciós toll, 12 db injekciós tű és 24 db törlőkendő)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER REMELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

PegIntron 30 µg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Toll címkéje - PegIntron 50 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

PegIntron 50 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz
peginterferon alfa-2b
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

50 µg/0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Injekciós toll (CLEARCLICK)

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz 80 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban

1. A GYÓGYSZER NEVE

PegIntron 80 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
peginterferon alfa-2b

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy előretöltött injekciós tollban 80 mikrogramm/0,5 ml töménységű peginterferon alfa-2b-oldat készítéséhez elegendő peginterferon alfa-2b van, amennyiben az oldás az előírásnak megfelelően történik.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Vízmentes nátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogen-foszfát-dihidrát, szacharóz és poliszorbát 80. Oldószer: injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
1 db injekciós toll (CLEARCLICK), 1 db injekciós tű és 2 db törlőkendő
4 db injekciós toll (CLEARCLICK), 4 db injekciós tű és 8 db törlőkendő
12 db injekciós toll (CLEARCLICK), 12 db injekciós tű és 24 db törlőkendő
80 mikrogramm/0,5 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazás
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Az elkészített oldatot azonnal be kell adni vagy 24 órán belül, amennyiben hűtőszekrényben tárolják (2°C - 8°C).

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Az injekció beadása után dobja az injekciós tollat egy arra alkalmas tartályba.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS Címe

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/00/131/035 (1 db injekciós toll, 1 db injekciós tű és 2 db törlőkendő)
EU/1/00/131/036 (4 db injekciós toll, 4 db injekciós tű és 4 db törlőkendő)
EU/1/00/131/038 (12 db injekciós toll, 12 db injekciós tű és 24 db törlőkendő)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER REMELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

PegIntron 80 µg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Toll címkéje - PegIntron 80 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

PegIntron 80 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz
peginterferon alfa-2b
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

80 µg/0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Injekciós toll (CLEARCLICK)

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz, 100 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban

1. A GYÓGYSZER NEVE

PegIntron 100 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
peginterferon alfa-2b

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy előretöltött injekciós tollban 100 mikrogramm/0,5 ml töménységű peginterferon alfa-2b oldat készítéséhez elegendő peginterferon alfa-2b van, amennyiben az oldás az előírásnak megfelelően történik.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Vízmentes nátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogen-foszfát-dihidrát, szacharóz és poliszorbát 80. Oldószer: injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
1 db injekciós toll (CLEARCLICK), 1 db injekciós tű és 2 db törlőkendő
4 db injekciós toll (CLEARCLICK), 4 db injekciós tű és 8 db törlőkendő
12 db injekciós toll (CLEARCLICK), 12 db injekciós tű és 24 db törlőkendő
100 mikrogramm/0,5 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazás
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Az elkészített oldatot azonnal be kell adni vagy 24 órán belül, amennyiben hűtőszekrényben tárolják (2°C - 8°C).

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Az injekció beadása után dobja az injekciós tollat egy arra alkalmas tartályba.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS Címe

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/00/131/039 (1 db injekciós toll, 1 db injekciós tű és 2 db törlőkendő)
EU/1/00/131/040 (4 db injekciós toll, 4 db injekciós tű és 4 db törlőkendő)
EU/1/00/131/042 (12 db injekciós toll, 12 db injekciós tű és 24 db törlőkendő)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER REMELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

PegIntron 100 µg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Toll címkéje - PegIntron 100 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

PegIntron 100 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz
peginterferon alfa-2b
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 µg/0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Injekciós toll (CLEARCLICK)

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz 120 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban

1. A GYÓGYSZER NEVE

PegIntron 120 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
peginterferon alfa-2b

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy előretöltött injekciós tollban 120 mikrogramm/0,5 ml töménységű peginterferon alfa-2b oldat készítéséhez elegendő peginterferon alfa-2b van, amennyiben az oldás az előírásnak megfelelően történik.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Vízmentes nátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogen-foszfát-dihidrát, szacharóz és poliszorbát 80. Oldószer: injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
1 db injekciós toll (CLEARCLICK), 1 db injekciós tű és 2 db törlőkendő
4 db injekciós toll (CLEARCLICK), 4 db injekciós tű és 8 db törlőkendő
12 db injekciós toll (CLEARCLICK), 12 db injekciós tű és 24 db törlőkendő
120 mikrogramm/0,5 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazás
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Az elkészített oldatot azonnal be kell adni vagy 24 órán belül, amennyiben hűtőszekrényben tárolják (2°C - 8°C).

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Az injekció beadása után dobja az injekciós tollat egy arra alkalmas tartályba.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS Címe

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/00/131/043 (1 db injekciós toll, 1 db injekciós tű és 2 db törlőkendő)
EU/1/00/131/044 (4 db injekciós toll, 4 db injekciós tű és 4 db törlőkendő)
EU/1/00/131/046 (12 db injekciós toll, 12 db injekciós tű és 24 db törlőkendő)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER REMELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

PegIntron 20 µg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Toll címkéje - PegIntron 120 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

PegIntron 120 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz
peginterferon alfa-2b
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

120 µg/0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Injekciós toll (CLEARCLICK)

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz 150 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban

1. A GYÓGYSZER NEVE

PegIntron 150 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
peginterferon alfa-2b

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy előretöltött injekciós tollban 150 mikrogramm/0,5 ml töménységű peginterferon alfa-2b oldat készítéséhez elegendő peginterferon alfa-2b van, amennyiben az oldás az előírásnak megfelelően történik.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Vízmentes nátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogen-foszfát-dihidrát, szacharóz és poliszorbát 80. Oldószer: injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
1 db injekciós toll (CLEARCLICK), 1 db injekciós tű és 2 db törlőkendő
4 db injekciós toll (CLEARCLICK), 4 db injekciós tű és 8 db törlőkendő
12 db injekciós toll (CLEARCLICK), 12 db injekciós tű és 24 db törlőkendő
150 mikrogramm/0,5 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazás
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Az elkészített oldatot azonnal be kell adni vagy 24 órán belül, amennyiben hűtőszekrényben tárolják (2°C - 8°C).

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Az injekció beadása után dobja az injekciós tollat egy arra alkalmas tartályba.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS Címe

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/00/131/047 (1 db injekciós toll, 1 db injekciós tű és 2 db törlőkendő)
EU/1/00/131/048 (4 db injekciós toll, 4 db injekciós tű és 4 db törlőkendő)
EU/1/00/131/050 (12 db injekciós toll, 12 db injekciós tű és 24 db törlőkendő)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER REMÉLHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

PegIntron 150 µg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Toll címkéje - PegIntron 150 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

PegIntron 150 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz
peginterferon alfa-2b
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

150 µg/0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Injekciós toll (CLEARCLICK)

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

PegIntron 50 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz
PegIntron 80 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz
PegIntron 100 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz
PegIntron 120 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz
PegIntron 150 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz
peginterferon alfa-2b

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a PegIntron és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a PegIntron alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a PegIntront?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a PegIntront tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a PegIntron és milyen betegségek esetén alkalmazható?

E gyógyszerben lévő hatóanyag egy peginterferon alfa-2b-nek nevezett fehérje, ami az interferonoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Az interferonokat a szervezete immunrendszere állítja elő, hogy segítsenek küzdeni a fertőzések és a súlyos betegségek ellen. Ezt a gyógyszert beinjekciózzák a szervezetébe, hogy segítse az immunrendszere működését. Ez a gyógyszer a máj egyik vírusos fertőzésének, a krónikus hepatitisz C-nek a kezelésére való.

Felnőttek

E gyógyszer ribavirinrel és boceprevirrel kombinációban javallt 18 éves és annál idősebb felnőttek néhány típusú krónikus hepatitisz C-fertőzésének (HCV-fertőzésnek is nevezik) kezelésére. Alkalmazható olyan felnőtteknél, akiket korábban nem kezeltek krónikus hepatitisz C-fertőzés miatt, vagy akik korábban interferonoknak vagy pegilált interferonoknak nevezett gyógyszereket alkalmaztak.

E gyógyszer és a ribavirin kombinációja olyan felnőttek esetén javasolt, akiket korábban még nem kezeltek ezekkel a gyógyszerekkel. Olyan felnőttek is közéjük tartoznak, akik klinikailag stabil HIV- (humán immundeficiencia vírus – emberi immunhiányos állapotot előidéző vírus) fertőzésben is szenvednek. A kombináció alkalmazható még olyan felnőttek kezelésére is, akiknél egy interferon alfával vagy peginterferon alfával kombinált ribavirinnel, vagy csak interferon alfával végzett kezelés már sikertelen volt.

Ha olyan betegségben szenved, ami veszélyessé teszi a ribavirin alkalmazását, vagy ha már problémája volt annak szedésével, akkor kezelőorvosa valószínűleg csak ezt a gyógyszert fogja felírni Önnek.

Ha további kérdései vannak a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Gyermekek és serdülők

E gyógyszer és a ribavirin kombinációja 3 éves és ennél idősebb, korábban krónikus hepatitisz C miatt nem kezelt gyermekek és serdülők kezelésére való.

2. Tudnivalók a PegIntron alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a PegIntront

A kezelés előtt el kell mondania kezelőorvosának, ha Ön vagy a gondozása alatt álló gyermek, illetve Önnek vagy a gondozása alatt álló gyermeknek:

- **allergiás** a peginterferon alfa-2b-re vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- **allergiás** bármely interferonnal szemben.
- súlyos **szívproblémái** voltak.
- olyan **szívbetegsége** van, amely a megelőző 6 hónap során nem volt megfelelően kezelve
- nagyfokú **legyengüléssel** járó, súlyos betegségekben szenved.
- **autoimmun hepatitisze** vagy más **immunrendszeri** betegsége van.
- az immunrendszer működését **gátló** (gyengítő) gyógyszert szed.
- előrehaladott, nem kezelt **májbetegsége** van (a hepatitisz C-t leszámítva)
- **pajzsmirigybetegsége** van, ami nincs gyógyszerrel megfelelően kezelve
- **epilepsziája** van, ami egy görcsrohamokkal járó betegség (epilepsziás görcsökkel vagy „rángógörcsökkel”).
- **telbivudinnal** kezelik (lásd „Egyéb gyógyszerek és a PegIntron” pont).

Tilos a PegIntront alkalmaznia, ha a fenti állapotok bármelyike érvényes Önre vagy a gondozása alatt álló gyermekre.

Emellett, gyermekeknél és serdülőknél is **tilos alkalmazni** ezt a gyógyszert, ha **súlyos idegrendszeri vagy pszichiátriai megbetegedésük**, például súlyos **depressziójuk** vagy **öngyilkossági gondolataik** vannak.

Emlékeztető: Kérjük, olvassa még el a **ribavirin** és a **boceprevir** Betegtájékoztatójában is a „Ne alkalmazza” részt, mielőtt azokat e gyógyszerrel együtt, kombinációban alkalmazná.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Súlyos allergiás reakció esetén (mint például a nehézlégzés, sípoló légzés vagy csalánkiütés) azonnal kérjen orvosi segítséget!

A **gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával**, ha Ön vagy a gondozása alatt álló gyermek, illetve Önnek vagy a gondozása alatt álló gyermeknek:

- súlyos **idegrendszeri vagy pszichiátriai megbetegedése** volt, vagy kórelőzményében **szerfüggősége** (pl. alkohol vagy kábítószer) szerepel.
A gyógyszer alkalmazása olyan gyermekeknél és serdülőknél, akiknek súlyos pszichiátriai megbetegedésük van, vagy ilyen a kórtörténetükben szerepel, nem megengedett (lásd a fenti „Ne alkalmazza a PegIntront” részt).
- **pszichiátriai betegség** miatt kezelik vagy bármilyen más idegrendszeri, ill. pszichiátriai betegség miatt kezelték korábban, beleértve a **depressziót** (például szomorúság, levertség) vagy az **öngyilkos-, illetve gyilkos viselkedést** is (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).
valaha **szívrohama** vagy **szívpanaszai** voltak.
- **vesebetegségben** szenved; kezelőorvosa előírhat a szokásosnál kisebb adagot, és a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizheti vérében a veseműködésre vonatkozó értékeket. Ha a gyógyszert ribavirinnel kombinálva alkalmazza, kezelőorvosa fokozottabban kell, hogy ellenőrizze, csökken-e az Ön vagy a gondozása alatt álló gyermek vörösvértestjeinek a száma.
- **májzsugora** vagy egyéb **májbetegsége van** (a hepatitisz C-n kívül).
- **meghűléses** vagy más légúti fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek, pl. **láz, köhögés** vagy bármilyen **légzési nehézség**.
- **cukorbeteg** vagy **magas a vérnyomása**; kezelőorvosa szemészeti szakvizsgálatot rendelhet el Önnél vagy a gondozása alatt álló gyermeknél.

- valaha bármilyen, a **légzést** vagy a **vérképzést érintő**, súlyos betegségben szenvedett.
- a **pikkelysömör** vagy a **szarkoidózis** nevű bőrbetegségben szenved, ami az e gyógyszerrel történő kezelés ideje alatt súlyosbodhat.
- **terhességet** tervez; e gyógyszerrel történő kezelés elkezdése előtt beszélje ezt meg kezelőorvosával.
- **szervátültetésen** esett át, akár vese-, akár májátültetésen; az interferon-kezelés megnövelheti a szerv kilökődésének kockázatát. Erről feltétlenül beszéljen kezelőorvosával.
- Önt **HIV**-fertőzés miatt is kezelik (lásd az „Egyéb gyógyszerek és a PegIntron” részt).
- Ön jelenleg hepatitisz B vírus okozta fertőzésben szenved, vagy ilyen fertőzése volt korábban, mivel kezelőorvosa ebben az esetben dönthet úgy, hogy fokozottan ellenőrzi az Ön állapotát. Emlékeztető: Kérjük, olvassa el a **ribavirin** Betegtájékoztatójában is a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részt, mielőtt azt e gyógyszerrel együtt, kombinációban alkalmazná.

Fog- és szájüregi problémákról számoltak be az e gyógyszert ribavirinnel kombinációban kapó betegeknél. **Fogínybetegsége** alakulhat ki, ami a fogak kihullásához vezethet. **Kiszáradhat a szája** vagy **hányhat**, mindkettő károsíthatja a fogait. Fontos, hogy naponta kétszer alaposan mosson fogait, ha hányt, öblítse ki a száját, és rendszeresen járjon fogászati ellenőrzésre.

A kezelés alatt a betegek egy része **szemproblémákat** vagy ritka esetben látásvesztést érezhet. Kezelőorvosának a kezelés megkezdése előtt szemészeti vizsgálatot kell végeztetnie. Bármilyen, a látásában bekövetkező változás esetén beszélnie kell kezelőorvosával, és a szem teljes szemészeti vizsgálaton kell átesnie. Ha olyan betegségben szenved, amely a későbbiekben szemészeti problémákhoz vezethet (pl. cukorbetegség vagy magas vérnyomás), akkor a kezelés ideje alatt rendszeresen szemészeti vizsgálaton kell átesnie. Ha a szembetegsége súlyosabbá válik, vagy új szembetegsége alakul ki, akkor a kezelését le fogják állítani.

PegIntron-kezelés idején a vérnyomáscsökkenés elkerülése érdekében kezelőorvosa a megszokottnál nagyobb mennyiségű folyadék fogyasztását javasolhatja.

A kezelés megkezdése előtt és a kezelés egész ideje alatt kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végeztetni, hogy megbizonyosodjon arról, hogy a kezelés, amit Ön kap, biztonságos és hatásos-e.

Gyermekek és serdülők

A gyógyszer alkalmazása nem javasolt 3 évnél fiatalabb betegeknél.

Egyéb gyógyszerek és a PegIntron

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha Ön vagy az Ön által gondozott gyermek:

- jelenleg vagy ~~semleges~~ egyéb gyógyszereket vagy vitaminokat/táplálékkiegészítőket szed vagy szedett, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.
- **humán immundeficiencia vírussal** (HIV-pozitív) és **hepatitisz C vírussal** (HCV) is fertőzött, és HIV-elleni gyógyszerekkel is kezelik – [nukleozid reverz transzkriptáz gátló (**NRTI**) és/vagy nagyon hatásos retrovírus-elleni kezelés (**HAART**)]. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy az említett betegségek tünetei jelentkeznek-e Önnél.
 - o Az e gyógyszer és a ribavirin kombinációjának alkalmazása HIV-elleni gyógyszerrel növelheti a tejsav-acidózis, a májelégtelenség és a vörösvértetek, a fehérvérsejtek, valamint a vérlemezkéknek nevezett, a véralvadásban részt vevő sejtes elemek számának csökkenésével járó vérképzési problémák kialakulásának kockázatát. Az előrehaladott májbetegségben szenvedő, HAART-kezelésben részesülő betegek esetében fokozottan fennállhat a májfunkció romlásának veszélye, ezért ribavirin kombinációval vagy anélkül, e gyógyszer hozzáadása a kezeléshez tovább növelheti a veszélyeztetettséget.
 - o A **zidovudin** és **sztavudin** esetén nem biztos, hogy a ribavirin megváltoztatja ezeknek a gyógyszereknek a hatását. Ezért rendszeresen ellenőrizni fogják a vérért, hogy meggyőződjenek arról, hogy a HIV-fertőzés nem súlyosbodhat-e. Ha az súlyosbodott, kezelőorvosa eldönti majd, hogy kell-e változtatni a ribavirin-kezelésén, vagy sem. Ezen kívül, az e gyógyszer és a ribavirin kombinált kezelésével és **zidovudinnal**

kezelt betegeknel fokozott lehet a vérszegénység (alacsony vörösvértestszám) kialakulásának kockázata. Ezért az e gyógyszer és a ribavirin kombinált terápiaja mellett a zidovudin alkalmazása nem javasolt.

Emlékeztető: Kérjük, olvassa el az „Egyéb gyógyszerek” részt a **ribavirin** Betegtájékoztatójában, mielőtt azt e gyógyszerrel együtt, kombinációban alkalmazná.

- **telbivudint** szed. Ha **telbivudint** e gyógyszerrel vagy egyéb típusú injektálható interferon-készítménnyel egyidejűleg alkalmaz, nagyobb a perifériás neuropátia (zsibbadtság, bizsergő és/vagy égő érzés a karban és/vagy a lábban) kialakulásának kockázata. Ezek az események lehetnek súlyosabbak is. Ezért ne alkalmazza ezt a gyógyszert telbivudinnal egyidőben.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség

Az interferonok vemhes kísérleti állatokon olykor vetélést okoztak. A gyógyszer emberi terhességre gyakorolt hatása nem ismert. A fogamzóképes lányoknak és nőknek a gyógyszerrel történő kezelés ideje alatt hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

A ribavirin nagyon káros lehet a még meg nem született gyermekre. Ezért Önnek és partnerének is **különös figyelmet** kell fordítania a védekezésre, amikor szexuális életet élnek, ha a teherbeesés lehetősége fennáll:

- amennyiben Ön ribavirint szedő, fogamzóképes korú **lány**, vagy nő, terhességi tesztjének negatívnak kell lennie a kezelés előtt, a kezelés alatt minden hónapban, valamint a kezelés befejezését követő 4 hónap alatt. Hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. Ezt meg kell beszélnie orvosával.

- amennyiben Ön ribavirint szedő **férfi**: **óvszer alkalmazása** nélkül ne létesítsen szexuális kapcsolatot terhes nővel. Amennyiben nőpartnere nem terhes, de fogamzóképes korú, az Ön kezelése alatt, valamint kezelése befejezését követően 7 hónapig havonta ellenőrizni kell partnerét, terhes-e. Önnek vagy partnerének hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a ribavirin szedése alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig. Ezt meg kell beszélnie orvosával.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a készítmény megjelenik-e az anyatejben. Ezért **ne szoptasson** csecsemőt, ha Önt ezzel a gyógyszerrel kezelik. Kérjen tanácsot kezelőorvosától.

Emlékeztető: Mielőtt e gyógyszerrel együtt, kombinációban alkalmazná, kérjük, olvassa még el a **ribavirin** Betegtájékoztatójában is a „Terhesség és szoptatás” részt.

A készítmény használata a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha e gyógyszer alkalmazása idején fáradtnak, álmosnak vagy zavartnak érzi magát, ne vezessen és gépeket se kezeljen.

A PegIntron szacharózt tartalmaz

Ez a gyógyszer szacharózt tartalmaz. Ha Ön bizonyos cukrokra érzékeny, tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt ezt a gyógyszert elkezd alkalmazni.

A készítmény 0,7 ml-e kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a PegIntront?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A gyógyszer alkalmazására vonatkozó általános információk

Kezelőorvosa az Ön vagy az Ön gondozása alatt álló gyermek testtömege alapján határozta meg a gyógyszer pontos adagját. A kezelés ideje alatt ennek módosítása válhat szükségessé.

A gyógyszer a bőr alá történő (ún. szubkután) beadásra való. Ez azt jelenti, hogy egy rövid injekciós tűvel közvetlenül a bőr alatt lévő zsírszövetbe kerül beadásra. Ha saját magának adja be ezt a gyógyszert, megtanítják majd Önnek, hogy hogyan készítse el, és adja be az injekciót. **Az injekció bőr alá történő beadására vonatkozó részletes útmutatás a betegtájékoztató végén található (lásd a „Hogyan adja be saját magának a PegIntron injekciót?” részt).**

Az injekcióhoz való víz és a PegIntron por külön ampullákban van. Csak közvetlenül az injekció beadása előtt készítse el a gyógyszert úgy, hogy az injekcióhoz való vizet hozzáfecskenkezi a PegIntron porhoz, és azt azonnal használja is fel. A felhasználás előtt gondosan nézze meg az elkészített oldatot. Az oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie. Ne használja fel az oldatot, ha az elszíneződött (az eredetihez képest megváltozott a színe), vagy ha az oldatban apró részecskék vannak. Dobjon ki minden oldatot, ami azután, hogy beadta saját magának az injekciót, az injekciós üvegben maradt. A készítmény megsemmisítésével kapcsolatos utasításokat lásd az 5. pontban: „Hogyan kell a PegIntront tárolni?”.

A gyógyszert hetente egyszer, ugyanazon a napon adja be. Az injekciót minden héten a napnak ugyanabban az időpontjában adja be, ami segít abban, hogy ne felejtse el annak beadását.

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Ne lépje túl a javasolt adagot, és mindaddig alkalmazza, amíg azt elrendelik Önnek.

Ha kezelőorvosa ezt a gyógyszert ribavirinnel vagy ribavirinrel és boceprevirrel együtt írta fel, olvassa el a ribavirin és boceprevir betegtájékoztatóját, mielőtt elkezdi a kombinált kezelést.

Alkalmazás felnőtteknél – PegIntron kombinált kezelés

A ribavirin kapszulával együtt általában 1,5 mikrogramm/testtömeg-kilogramm dózisban, hetente egyszer adagolják ezt a gyógyszert. Ha vesebetegsége van, akkor a vesefunkciójától függően csökkenthetik az adagját.

Alkalmazás felnőtteknél - Önmagában adott PegIntron

A gyógyszert önmagában rendszerint 0,5 vagy 1,0 mikrogramm/testtömeg-kilogramm dózisban, hetente egyszer adagolják, 6 hónaptól 1 évig. Ha Ön vesebetegségben szenved, a veseműködésétől függően az Ön adagja kisebb lehet. A kezelőorvosa fogja meghatározni az Ön számára megfelelő adagot.

Alkalmazása 3 éves vagy annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél

A PegIntron ribavirinnel kombinálva adják. A PegIntron adagját a testmagasságot és a testsúlyt is figyelembe véve határozzák meg. Kezelőorvosa határozza meg a megfelelő adagot az Ön vagy az Ön által gondozott gyermek számára. Az Ön vagy az Ön által gondozott gyermek kezelésének időtartama akár évig is eltarthat, az orvos elbírálása alapján.

Minden beteg esetén

Ha Ön saját magának adja be ezt az injekciót, ellenőrizze, hogy a felírt adag egyértelműen fel van tüntetve az Ön által kapott gyógyszer csomagolásán.

Ha az előírtnál több PegIntront alkalmazott

Mielőbb forduljon saját / a gondozása alatt álló gyermek kezelőorvosához vagy más egészségügyi szakemberhez.

Ha elfelejtette alkalmazni a PegIntron

Pótolja a gyógyszer adagját, amint eszébe jut, ha az elfelejtett adagot követően csak 1-2 nap telt el. Ha nagyon közel van a következő injekció beadásának időpontja, ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására, csak folytassa a kezelést az eredeti adagolási rend szerint.

Ha bizonytalan benne, kérjen tanácsot saját / a gondozása alatt álló gyermek kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Nem törvényszerű, hogy a felsorolt mellékhatások Önön is mind fellépjenek, azonban a ténylegesen jelentkezők miatt orvosi kezelésre szorulhat. Ha ezt a gyógyszert önmagában alkalmazzák, akkor ezeknek a mellékhatásoknak egy része kisebb valószínűséggel jelentkezik, és néhány egyáltalán nem alakul ki.

Pszichiátriai és központi idegrendszeri hatások:

Egyes betegek depressziósak lesznek, ha ezt a gyógyszert alkalmazzák önmagában vagy ribavirinnel kombinálva, és előfordult néhány esetben, hogy az illetőnek mások életét fenyegető gondolatai, vagy öngyilkossági gondolatai támadtak, vagy viselkedése agresszívvá vált (ami akkor mások ellen irányult). Néhány beteg valóban öngyilkosságot követett el. Sürgősen kérjen segítséget, ha úgy érzi, kezd depresszióssá válni, vagy öngyilkossági gondolatai vannak, illetve megváltozik a viselkedése. Kérje meg egy családtagját vagy közeli barátját, hogy segítsen Önnek abban, hogy felismerje a depresszió jeleit vagy a viselkedésében bekövetkező változásokat.

A gyermekek és a serdülők különösen hajlamosak depresszióra az ezzel a gyógyszerrel és ribavirinnel történő kezelés alatt. Azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi sürgősségi osztályt, ha gyermekénél szokatlan viselkedést tapasztal, úgy érzi, hogy depressziós, vagy úgy érzi, hogy kárt akar tenni önmagában vagy másokban.

A növekedés és fejlődés (gyermekek és serdülők):

A legfeljebb egyéves ribavirinnel és ezzel a gyógyszerrel történő kombinációs kezelés alatt néhány gyermek és serdülő nem az elvártnak megfelelő mértékben nőtt vagy hízott. Néhány gyermek a kezelés befejezését követő 1-5,5 évben nem érte el a várt testmagasságot.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a kezelés ideje alatt a következő súlyos mellékhatások bármelyikének megjelenését észleli:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- légzési problémák (beleértve a légszomjat is),
- levertség,
- alvászavar, gondolkodási vagy koncentrációs zavar, szédülés,
- erősségi fájdalom vagy görcs,
- néhány hetes kezelés után kezdődő láz vagy hidegrázás,
- izomfájdalom vagy izomgyulladás (néha súlyos).

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- mellkasi fájdalom, a szívverésének megváltozása,
- zavartság,
- figyelemzavar, zsidbadás vagy bizsergés,
- derékfájás vagy ágyéktáji fájdalom, vizeletürítési zavar vagy vizeletürítési képtelenség,
- szembetegségek vagy látás-, hallászavar,
- a bőr vagy a nyálkahártyák erőteljes vagy fájdalmas kivörösödése,
- az orr, a fogíny vagy a test bármely más részén kialakuló erős vérzés.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- ha kárt akar tenni önmagában,
- hallucinációk.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- görcsrohamok („rángógörcs”)
- vér vagy véralvadék a székletben (vagy fekete, kátrányszínű széklet).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- ha kárt akar tenni másokban.

A **felnőtteknél** jelentett egyéb mellékhatások közé tartoznak:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- levertség, ingerlékenység, elalvási vagy alvászavar, szorongás vagy idegesség, koncentrációs zavar, hangulatváltozás,
- fejfájás, szédülés, fáradtságérzés, hidegrázás, láz, influenzaszerű tünetek, vírusfertőzés, gyengeség,
- nehézlégzés, torokgyulladás, köhögés,
- hasi fájdalom, hányás, hányinger, hasmenés, étvágytalanság, fogycsúszás, szájszárazság,
- hajhullás, viszketés, száraz bőr, bőrkiütés, irritáció vagy bőrpír (és ritkán bőrkárosodás) az injekció beadása helyén,
- a vörösvértestek számának csökkenése (ami fáradtságot, légszomjat és szédülést okozhat), bizonyos fehérvérsejtek számának csökkenése (ami fogékonyabbá teszi a különféle fertőzésekkel szemben),
- ízületi- és izomfájdalom, izom- és csontfájdalom

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a véralvadásban résztvevő vérlemezék számának csökkenése, ami könnyen kialakuló véraláfutásokhoz és maguktól kialakuló vérzésekhez vezethet, emelkedett húgysavszint a vérben (mint köszvényben), alacsony kalciumszint a vérben,
- a pajzsmirigy működésének csökkenése (amitől fáradtnak, levertnek érezheti magát, ami növeli a hideggel szembeni érzékenységet, és egyéb tüneteket is okoz), a pajzsmirigy működésének fokozódása (ami idegességet, a melegtűrő-képesség csökkenését és fokozott verejtékezést, fogyást, szívdobogásérzést, remegést okozhat), nyirokcsomó-megnagyobbodás, szomjúság,
- magatartásváltozás vagy agresszív viselkedés, (ami néha mások ellen irányul), izgatottság, idegesség, álmoság, nyugtalan alvás, szokatlan álmok, a dolgok iránti közönyösség, a szexuális érdeklődés hiánya, merevedési zavar, fokozott étvágy, zavartság, kézremegés, koordinációs zavar, forgójellegű szédülés, zsibbadás, fájdalom vagy bizsergés, az érintésekkel szembeni csökkent vagy fokozott érzékenység, feszes izmok, végtagfájdalom, ízületi gyulladás, migrén, fokozott verejtékezés,
- szemfájdalom vagy szemfertőzés, homályos látás, száraz vagy könnyező szem, a hallásban bekövetkező változás/hallásvesztés, fülcengés,
- orrmelléküreg-gyulladás, légúti fertőzés, orrdugulás vagy orrfolyás, beszédzavar, orrvérzés, ajkakerpesz (herpesz simplex), gomba vagy baktérium okozta fertőzések, fülfertőzés/fülfájás, emésztési zavar (felkavarodott gyomor), gyomorégés, a szájnyalvokhartya kivörösödése vagy kifehélyesedése, égő érzés a nyelven, vörös vagy vérző íny, székrekedés, bélgázosság, puffadás, aranyér, nyelv fájdalom, az ízérzés megváltozása, fogproblémák, a szervezet jelentős folyadékvesztése, májnagyobbodás,
- pikkelysömör, érzékenység a napfényel szemben, kiemelkedő bőrkiütések, bőrpír vagy bőrbetegség, az arc feldagadása, a kezek és a lábak feldagadása, ekcéma (gyulladt, vörös, viszkető és száraz bőr, esetleg váladékozó bőrelváltozásokkal), pattanások, csalánkiütés, kóros hajszerkezet, körömbetegség, fájdalom az injekció beadása helyén,
- fájdalmas vagy szabálytalan havivérzés, a havivérzés elmaradása, kórosan erős és tartós havivérzés, a petefészkeket vagy a hüvelyt érintő problémák, emlőfájdalom, szexuális problémák, a dűlmirigy irritációja, fokozott vizeletürítési inger,

- mellkasi fájdalom, jobb bordaív alatti fájdalom, rossz közérzet, alacsony vagy magas vérnyomás, ájulásérzés, kipirulás, szívdobogásérzés, gyors szívverés.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- öngyilkosság, öngyilkossági kísérlet, öngyilkossági gondolatok, pánikroham, téveszmék, hallucinációk,
- gyógyszerérzékenységi reakció, szívroham, hasnyálmirigy-gyulladás, csontfájdalom és cukorbetegség,
- vattatépés-szerű foltok (fehér lerakódások a szem ideghártyájában).

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- diabéteszes ketoacidózis (a nem beállított cukorbetegség következtében a vérben felszaporodó ketontestek miatt kialakuló sürgősségi állapot),
- görcsrohamok, bipoláris zavar (hangulatzavar, amit a felváltva jelentkező szomorúság és izgatottság jellemez),
- szemproblémák, köztük a látás megváltozása, a szem ideghártyájának károsodása, a szem ideghártyáját ellátó verőér elzáródása, látóideg-gyulladás, a szem feldagadása,
- pangásos szívelégtelenség, szívritmuszavar, szívburok-gyulladás, az izomszövet és a környéki idegrendszer idegszállainak gyulladása, elfajulása, veseproblémák,
- szarkoidózis (tartós láz, fogyás, ízületi fájdalom és -duzzanat, bőrön jelentkező sebek és megnagyobbodott nyirokcsomók által jellemzett betegség).

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- aplasztikus (a vérképzés zavara miatt kialakuló) vérszegénység, szélütés (agyi katasztrófa), toxikus epidermális nekrolízis/Steven-Johnson-szindróma/eritéma multiforme (különböző súlyossági fokú, változatos bőrkiütések, amelyek halálhoz is vezethetnek, és amelyek a szájban, orrban, szemben és más nyálkahártyákon kialakuló hólyagokkal és az érintett bőrterület lehámlásával járnak).
- Nagyon ritkán az alfa-interferonok mellett tudatvesztés alakult ki, főként nagy adagokkal kezelt, idős betegeknél.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- tiszta vörösvértest-aplázia (olyan betegség, amelyben a szervezet abbahagyja vagy csökkenti a vörösvértestek termelését). Ez súlyos vérszegénység mellett olyan tüneteket okoz, mint a szokatlan fáradtság és az energia hiánya.
- arcidegbénulás (az arc egyik felének gyengesége és petyhüdtsége), súlyos allergiás reakciók, mint például az angioödéma (egy allergiás bőrbetegség, amit a bőr és a bőr alatti rétegek, a nyálkahártyák és néha a belső szervek foltokban jelentkező feldagadása jellemez), mánia (túlzott és indokolatlan jókedv), folyadékgyülem a szívburokban (a szív és a szívburok között felgyülemelt folyadék), Vogt-Koyanagi-Harada szindróma (egy autoimmun gyulladásoos megbetegedés, ami a szemeket, a bőrt, valamint a fülekben, agyban, gerincvelőben lévő hártókat érinti), a nyelv színének megváltozása.
- mások életének veszélyeztetésével foglalkozó gondolatok.
- tüdőfibrozis (a tüdőszövet hegesedése).
- a pulmonális artériás hipertónia a tüdő ereinek súlyos szűkületével járó betegsége, amely magas vérnyomást eredményez a szívből a tüdőbe vért szállító erekben. Ez különösen az olyan kockázati tényezővel rendelkező betegeknél jelentkezhet, mint például a HIV-fertőzés vagy a súlyos májbetegségek (cirrózis). A mellékhatások a kezelés során különböző időpontokban alakulhatnak ki, jellemzően több hónappal a PegIntron kezelés kezdetét követően.
- a hepatitisz B vírus reaktiválódása (a hepatitisz B betegség kiújulása) hepatitisz C és hepatitisz B-vírussal (HCV/HBV) együttesen fertőzött betegeknél.

Ha Ön egy HCV-vel és HIV-vel egyaránt fertőzött, HAART-kezelést kapó felnőtt beteg, akkor ez a gyógyszer és ribavirin adása fokozhatja a tejsav-acidózis, a májelégtelenség és a vérvérvértesek (az oxigént hordozó vörösvértestek, a fertőzések ellen küzdő, bizonyos fehérvérsejtek, valamint a

vérlemezkéknek nevezett, a vérárvadásban résztvevő sejtes elemek számának a csökkenése) kialakulásának a kockázatát.

Az alábbi, egyéb (fent nem felsorolt) mellékhatások az ezen gyógyszer és a ribavirin kapszulák kombinációját kapó, HCV-vel és HIV-vel egyaránt fertőzött, HAART-kezelést kapó felnőtt betegeknek alakultak ki:

- szájpenész (szájüregi kandida-fertőzés),
- károsodott zsírsavcsere,
- a CD4-nyiroksejtek számának a csökkenése,
- étvágycsökkenés,
- hátfájás,
- májgyulladás,
- végtagfájdalom,
- és különböző laboratóriumi vérvizsgálatok kóros eredményei.

Mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

Az alábbi mellékhatások alakultak ki gyermekeknél és serdülőknél:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- étvágytalanság, szédülés, fejfájás, hányás, hányinger, hasi fájdalom,
- hajhullás, száraz bőr, ízületi- és izomfájdalom, bőrpír az injekció beadása helyén,
- ingerlékenység, fáradtságérzés, rossz közérzet, fájdalom, hidegrázás, influenzaszerű tünetek, gyengeség, a növekedés ütemének csökkenése (életkornak megfelelő testmagasság és testsúly),
- a vörösvértestek számának csökkenése, ami esetleg gyengeséget, légszomjat és szédülést okozhat.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- gombafertőzés, nátha, ajakherpesz, torokgyulladás, orrmelléküreg-gyulladás, fülfertőzés, köhögés, torokfájás, fázás, szemfájdalom,
- a vérárvadásban résztvevő vérlemezkék számának csökkenése, ami könnyen kialakuló vérárvadásokhoz és maguktól kialakuló vérzésekhez vezethet, nyirokcsomó-megnagyobbodás, a pajzsmirigyműködést jelző vérvizsgálatok kóros eredményei, a pajzsmirigy működésének csökkenése, amitől fáradtnak, levertsnek érezheti magát, ami növeli a hideggel szembeni érzékenységet, és egyéb tüneteket is okoz,
- késztetés vagy kísérlet a saját magában való kártételre, agresszív viselkedés, izgatottság, düh, hangulatváltozások, idegesség vagy nyugtalanság, depresszió, szorongás, elalvási vagy alvászavar, érzelmi labilitás, nem pihentető alvás, álmoság, figyelemzavar,
- az ízérzés megváltozása, hasmenés, emésztési zavar, szájüregi fájdalom,
- ájulás, szívdobogásérzés, gyors szívverés, kipirulás, orrvérzés,
- szájfekélyek, hámlo ajkak és berepedések a szájzugokban, bőrképzés, bőrpír, viszketés, ekcéma (gyulladt, viszkető és száraz bőr, esetleg váladékozó bőrelváltozásokkal), pattanások,
- hátfájás, izom- vagy csontfájdalom, végtagfájdalom, bőrszárazság, bőrfájdalom, bőrképzés, irritáció vagy viszketés az injekció beadása helyén.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fájdalmas vagy akadályozott vizeletürítés, gyakori vizeletürítés, túl sok fehérje jelenléte a vizeletben, fájdalmas havivérzés, végbél körüli viszketés (végbélgiliszta vagy aszkárisz), a gyomor- és bélnyálkahártya gyulladása, fogínygyulladás, májnagyobbodás,
- szokatlan viselkedés, érzelmi zavar, félelem, rémálom, remegés, csökkent tapintásérzet, zsibbadás vagy bizsergés, egy vagy több idegszál mentén végigfutó fájdalom, álmoság,
- a szemhéjak belső felszínét borító nyálkahártya vérzése, szemviszketés, szemfájdalom, homályos látás, fénykerülés (fény-intolerancia),
- alacsony vérnyomás, sápadtság, kellemetlen érzés az orrban, orrfolyás, zihálás, nehézlégzés, mellkasi fájdalom vagy kellemetlen érzés a mellkasban,

- a bőr vörössége, feldagadása, fájdalma, övsömör, a bőr érzékenysége a napfényre, kiemelkedő bőrkiütések, a bőr elszíneződése, a bőr hámlása, az izomszövet zsugorodása, izomrángás, arcfájdalom, véraláfutás.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül*. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

Emlékeztető azon felnőtt betegek részére, akik ezt a gyógyszert boceprevirrel és ribavirinnel kombinációban alkalmazzák: Kérjük, olvassa el ezen gyógyszerek Betegtájékoztatóját!

5. Hogyan kell a PegIntron-t tárolni?

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Az elkészített oldatot (azt az oldatot, amit az injekcióhoz való vízrel a PegIntron porhoz történő hozzáadásával készített el) azonnal be kell adni, vagy 24 órán belül, amennyiben azt hűtőszekrényben tárolják (2°C – 8°C).

Ne alkalmazza a gyógyszert, ha az egyébként fehér por elszíneződését észleli.

Az elkészített oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie. Ha elszíneződött vagy apró részecskéket tartalmaz, nem szabad felhasználni. A PegIntron injekciós üveg csak egyszeri alkalmazásra való. Minden fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szeméztiszta vízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a PegIntron

- A készítmény hatóanyaga a peginterferon alfa-2b.

PegIntron 50 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz

Injekciós üvegenként 50 mikrogramm peginterferon alfa-2b-t tartalmaz, fehérjetartalom alapján meghatározva.

Minden injekciós üveg 50 mikrogramm peginterferon alfa-2b-t tartalmaz 0,5 ml oldatban, amennyiben a feloldás az előírásnak megfelelően történik.

PegIntron 80 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz

Injekciós üvegenként 80 mikrogramm peginterferon alfa-2b-t tartalmaz, fehérjetartalom alapján meghatározva.

Minden injekciós üveg 80 mikrogramm peginterferon alfa-2b-t tartalmaz 0,5 ml oldatban, amennyiben a feloldás az előírásnak megfelelően történik.

PegIntron 100 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz

Injekciós üvegenként 100 mikrogramm peginterferon alfa-2b-t tartalmaz, fehérjetartalom alapján meghatározva.

Minden injekciós üveg 100 mikrogramm peginterferon alfa-2b-t tartalmaz 0,5 ml oldatban, amennyiben a feloldás az előírásnak megfelelően történik.

PegIntron 120 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz

Injekciós üvegenként 120 mikrogramm peginterferon alfa-2b-t tartalmaz, fehérjetartalom alapján meghatározva.

Minden injekciós üveg 120 mikrogramm peginterferon alfa-2b-t tartalmaz 0,5 ml oldatban, amennyiben a feloldás az előírásnak megfelelően történik.

PegIntron 150 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz

Injekciós üvegenként 150 mikrogramm peginterferon alfa-2b-t tartalmaz, fehérjetartalom alapján meghatározva.

Minden injekciós üveg 150 mikrogramm peginterferon alfa-2b-t tartalmaz 0,5 ml oldatban, amennyiben a feloldás az előírásnak megfelelően történik.

- Egyéb összetevők:

Por: vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát, hidrát, szacharóz és poliszorbát 80.

Oldószer: injekcióhoz való víz.

Milyen a PegIntron külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Ez a gyógyszer por és oldószer (folyadék) oldatos injekcióhoz.

A fehér port 2 ml-es injekciós üveg tartalmazza, a tiszta és színtelen oldószer 2 ml-es üveg ampullában van.

A PegIntron a következő kiszerelési egységekben kerül forgalomba:

- 1 db oldatos injekcióhoz való port tartalmazó injekciós üveg és 1 db injekcióhoz való oldószer tartalmazó ampulla;
- 1 db oldatos injekcióhoz való port tartalmazó injekciós üveg, 1 db injekcióhoz való oldószer tartalmazó ampulla, 1 db injekciós fecskendő, 2 db injekciós tű és 1 db törülőkendő;
- 4 db oldatos injekcióhoz való port tartalmazó injekciós üveg és 4 db injekcióhoz való oldószer tartalmazó ampulla;
- 4 db oldatos injekcióhoz való port tartalmazó injekciós üveg, 4 db injekcióhoz való oldószer tartalmazó ampulla, 4 db injekciós fecskendő, 8 db injekciós tű és 4 db törülőkendő;
- 6 db oldatos injekcióhoz való port tartalmazó injekciós üveg és 6 db injekcióhoz való oldószer tartalmazó ampulla;
- 12 db oldatos injekcióhoz való port tartalmazó injekciós üveg, 12 db injekcióhoz való oldószer tartalmazó ampulla, 12 db injekciós fecskendő, 24 db injekciós tű és 12 db törülőkendő.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Merck Sharp & Dohme B.V.

Maarderweg 39

2031 BN Haarlem

Hollandia

Gyártó

SP Labo N.V.

Industriepark, 30

B-2220 Heist-op-den-Berg

Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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 Α.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 05 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

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 Malta Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 9917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 999000 (+31 23 5153153)
medicainfo.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
clie@merck.com

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Sverige

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

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0)2092 467272
medicalinformationuk@merck.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma ÉÉÉÉ. hónap

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Hogyan adja be saját magának a PegIntron injekciót?

A gondozását végző egészségügyi szakember megtanítja majd arra, hogy hogyan adja be saját magának ezt a gyógyszert. **Ne próbálja meg beadni saját magának az injekciót anélkül, hogy nem biztos benne, hogy megértette az injekció saját magának történő beadásának a menetét és a beadáshoz szükséges feltételeket.** A következő útmutatások alapján elsajátíthatja a gyógyszer beadását. Olvassa végig gondosan az útmutatót, majd lépésről-lépésre hajtsa végre a műveleteket.

Előkészületek

Készítse elő a szükséges eszközöket:

- injekcióhoz való PegIntron port tartalmazó injekciós üveg;
- egy ampulla injekcióhoz való víz, mint oldószer, a PegIntron injekció elkészítéséhez;
- 1 ml-es injekciós fecskendő;
- hosszú injekciós tű (pl. 0,8 × 40 mm [21 G 1,5"]) az injekcióhoz való víznek a PegIntron port tartalmazó injekciós üvegbe való befecskendezéséhez;
- rövid injekciós tű (pl. 0,3 × 13 mm [30 G 0,5"]) a szubkután injekció beadásához;
- törülköző.

Mossa meg alaposan a kezét.

A PegIntron injekciós por feloldása

A feloldás előtt a gyógyszer megjelenése lehet egy vagy több darabban lévő fehér, szilárd tablettforma vagy fehér por.

Az oldószer teljes mennyiségét a PegIntron por teljes mennyiségéhez hozzáadva az oldat megfelelő töménységű lesz ahhoz, hogy kimérje belőle az adagját (0,5 ml tartalmazza a címkén feltüntetett mennyiséget).

Az injekció elkészítésekor, az adag kimérése és beadása során egy kevés mennyiség veszendőbe megy. Ezért minden injekciós üveg több oldószert és PegIntron port tartalmaz, hogy a 0,5 ml PegIntron oldatos injekcióval a címkén feltüntetett adag beadható legyen.

Távolítsa el a PegIntron injekciós üveg védőkupacját.

Tisztítsa meg a törülközővel az injekciós üveg gumidugóját. A törülközőt megtarthatja az injekció beadására kiszemelt bőrfelület megtisztítására.

Vegye ki az injekciós fecskendőt a csomagolásából, és **ne érintse a kezével az injekciós fecskendő végét.**

Vegye elő a hosszú injekciós tűt, és dörzsölje szorosan az injekciós fecskendő végére.

Úgy húzza le a tűvédőt, hogy ne érintse meg a tűt, és tartsa a tűvel felszerelt injekciós fecskendőt a kezében.

Óvatosan kocogtassa meg az oldószeres ampulla tetejét, hogy a folyadék az ampulla alján gyűljön össze.

Törje le az oldószeres ampulla tetejét.

Vezesse az injekciós tűt az oldószeres ampullába és szívja fel az oldószer teljes mennyiségét.

- Majd szúrja át a tűt a PegIntron injekciós üveg gumidugóján. Tolja a tű hegyét óvatosan az injekciós üveg oldalfalához anélkül, hogy kezével megérintené az injekciós üveg megtisztított tetejét.
- **NE** LASSAN fecskendezze be az oldószert, miközben a vízsugarat az injekciós üveg oldalfalára irányítja. Ne irányítsa a vízsugarat a fehér anyagra vagy porra, és ne fecskendezze be a folyadékot gyorsan, mert ez fokozza a habképződést. Az oldat néhány percig zavarosnak vagy habosnak tűnhet. Ez várható, és nem ok aggodalomra.
- A teljes tartalom feloldásához mozgassa a PegIntron injekciós üveget a tűvel és az injekciós fecskendővel együtt óvatosan, körkörös mozdulatokkal.
- **Ne rázza**, hanem óvatosan fordítsa az injekciós üveget a fejjel lefelé, amíg az injekciós üveg tetején az összes por fel nem oldódik.
- Így a tartalomnak teljesen fel kell oldódnia.
- Állítsa az injekciós üveget függőleges helyzetbe, és hagyja, hogy az oldatban levő összes buborék felemelkedjen az oldat felszínére. Amint az összes buborék felemelkedett az oldat felszínére, az oldatnak teljesen tisztának kell lennie, a felszínén apró buborékgyűrűvel. Az

oldatot azonnal használja fel. Ha az azonnali felhasználás nem lehetséges, az oldat legfeljebb 24 órán keresztül hűtőszekrényben tárolható.

A PegIntron adagjának kimérése az elkészített injekciós oldatból

Egyik kezével tartsa fejfelé az injekciós üveget és fecskendőt. Ellenőrizze, hogy a tű hegye a PegIntron oldatba merül-e. Másik kezével szabadon tudja majd mozgatni a fecskendő dugattyúját. A dugattyút lassan hátrahúzva szívja fel az injekciós fecskendőbe a kezelőorvosa által előírt pontos adagot.

Tartsa a fecskendőt az injekciós üvegbe szűrt tüvel felfelé. Távolítsa el az fecskendőt a hosszú tűről úgy, hogy a tű bennmarad az injekciós üvegben és közben nem érinti meg az injekciós fecskendő végét. Fogja meg a rövid injekciós tűt és szilárdan helyezze az injekciós fecskendő végére. Húzza le a védőhüvelyt az injekciós tűről, és ellenőrizze, hogy láthatók-e levegőbuborékok az injekciós fecskendőben. Ha lát levegőbuborékot, húzza kissé vissza a dugattyút, óvatosan kocogtassa meg a tüvel felfelé tartott injekciós fecskendőt, amíg eltűnnek a buborékok. A dugattyút lassan tolja felfelé a pontos adagig. Helyezze vissza a türe a védőhüvelyt, majd tegye az injekciós fecskendőt a tűvel együtt egy sima felületre.

Ügyeljen arra, hogy az oldat szobahőmérsékletű, legfeljebb 25°C-os legyen. Ha az oldat hideg, melegítse az injekciós fecskendőt a tenyerében. Beadás előtt ellenőrizze az oldatot. Ne használja fel, ha elszíneződött (az oldat eredeti színe megváltozott), vagy lebegő részecskéket tartalmaz. Most már készen áll az adag beadására.

Az injekció beadása

Válassza ki az injekció beadásának helyét. Erre a célra azok a testrészek a legmegfelelőbbek, ahol zsírréteg található a bőr és az izomzat között. Ezek a comb, a felkar külső felszíne (szükség lehet más segítségére ennek a testtájnak a használatakor), has (a köldök és a derékvonal kivételével). Ha Ön kivételesen vékony testalkatú, a combjába vagy felkarja külső felszínébe adja be az injekciót.

Minden alkalommal máshová kell beadni az injekciót.

Tisztítsa meg és fertőtlenítse az injekció beadásának helyét. Várja meg, amíg megszárad a terület. Távolítsa el az injekciós tű védőhüvelyét. Egyik kezével emelje ráncba a bőrét. Másik kezével tartsa az injekciós fecskendőt úgy, mintha az ceruza lenne. Szúrja a tűt körülbelül 45°-os szögben a ráncba emelt bőrbe. Ha ez megtörtént, engedje el a bőrét és rögzítse ezzel a kezével a fecskendő hengerét. A másik kezével óvatosan húzza hátrább kissé a dugattyút. Ha vér jelenik meg a fecskendőben, érbe szúrta a tűt. Ebben az esetben ne fecskendezze be az oldatot, hanem húzza ki a tűt és ismétlje meg a műveletet. A dugattyú óvatos, mérsékelt benyomásával fecskendezze be az oldatot.

Húzza ki a tűt a bőre alól egyenesen. Szükség esetén nyomjon a beszúrás helyére néhány másodpercen keresztül kisebb kötszert vagy steril gézlapot. Ne masszírozza az injekció beadásának helyét. Ha vérzést észlel, helyezzen fel öntapadós sebtapaszt.

Az injekciós üveg, az ampulla és az injekció beadásához felhasznált eszközök egyszer használatosak, ezért meg kell őket semmisíteni. Az injekciós fecskendőt és tűket zárt gyűjtőben, biztonságosan dobja ki.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

PegIntron 50 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
PegIntron 80 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
PegIntron 100 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
PegIntron 120 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
PegIntron 150 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban
peginterferon alfa-2b

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a PegIntron és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a PegIntron alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a PegIntront?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a PegIntront tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a PegIntron és milyen betegségek esetén alkalmazható?

E gyógyszerben lévő hatóanyag egy peginterferon alfa-2b-nek nevezett fehérje, ami az interferonoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Az interferonokat a szervezete immunrendszere állítja elő, hogy segítsenek küzdeni a fertőzések és a súlyos betegségek ellen. Ezt a gyógyszert beinjekciózzák a szervezetébe, hogy segítse az immunrendszere működését. Ez a gyógyszer a máj egyik vírusos fertőzésének, a krónikus hepatitisz C-nek a kezelésére való.

Felnőttek

E gyógyszer ribavirinnal és boceprevirrel kombinációban javallt 18 éves és annál idősebb felnőttek néhány típusú krónikus hepatitisz C-fertőzésének (HCV-fertőzésnek is nevezik) kezelésére. Alkalmazható olyan felnőtteknél, akiket korábban nem kezeltek krónikus hepatitisz C-fertőzés miatt, vagy akik korábban interferonoknak vagy pegilált interferonoknak nevezett gyógyszereket alkalmaztak.

E gyógyszer és a ribavirin kombinációja olyan felnőttek esetén javasolt, akiket korábban még nem kezeltek ezekkel a gyógyszerekkel. Olyan felnőttek is közéjük tartoznak, akik klinikailag stabil HIV- (humán immundeficiencia vírus – emberi immunhiányos állapotot előidéző vírus) fertőzésben is szenvednek. A kombináció alkalmazható még olyan felnőttek kezelésére is, akiknél egy interferon alfával vagy peginterferon alfával kombinált ribavirinnel, vagy csak interferon alfával végzett kezelés már sikertelen volt.

Ha olyan betegségben szenved, ami veszélyessé teszi a ribavirin alkalmazását, vagy ha már problémája volt annak szedésével, akkor kezelőorvosa valószínűleg csak ezt a gyógyszert fogja felírni Önnek.

Ha további kérdései vannak a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Gyermekek és serdülők

E gyógyszer és a ribavirin kombinációja 3 éves és ennél idősebb, korábban krónikus hepatitisz C miatt nem kezelt gyermekek és serdülők kezelésére való.

2. Tudnivalók a PegIntron alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a PegIntront

A kezelés előtt el kell mondania kezelőorvosának, ha Ön vagy a gondozása alatt álló gyermek, illetve Önnek vagy a gondozása alatt álló gyermeknek:

- **allergiás** a peginterferon alfa-2b-re vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- **allergiás** bármely interferonnal szemben.
- súlyos **szívproblémái** voltak.
- olyan **szívbetegsége** van, amely a megelőző 6 hónap során nem volt megfelelően kezelve
- nagyfokú legyengüléssel járó, súlyos betegségekben szenved.
- autoimmun hepatitisze vagy más **immunrendszeri** betegsége van.
- az immunrendszer működését gátló (gyengítő) gyógyszert szed.
- előrehaladott, nem kezelt **májbetegsége** van (a hepatitisz C-t leszámítva).
- **pajzsmirigybetegsége** van, ami nincs gyógyszerrel megfelelően kezelve
- **epilepsziája** van, ami egy görcsrohamokkal járó betegség (epilepsziás görcsökkel vagy „rángógörcsökkel”).
- **telbivudinnal** kezelik (lásd „Egyéb gyógyszerek és a PegIntron” pont).

Tilos a PegIntront alkalmaznia, ha a fenti állapotok bármelyike érvényes Önre vagy a gondozása alatt álló gyermekre.

Emellett, gyermekeknél és serdülőknél is **tilos alkalmazni** ezt a gyógyszert, ha **súlyos idegrendszeri vagy pszichiátriai megbetegedésük**, például súlyos **depressziójuk** vagy **öngyilkossági gondolataik** vannak.

Emlékeztető: Kérjük, olvassa még el a **ribavirin** és a **boceprevir** Betegtájékoztatójában is a „Ne alkalmazza” részt, mielőtt azokat a gyógyszerrel együtt, kombinációban alkalmazná.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Súlyos allergiás reakció esetén (mint például a nehézlégzés, sípoló légzés vagy csalánkiütés) azonnal kérjen orvosi segítséget!

A **gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával**, ha Ön vagy a gondozása alatt álló gyermek, illetve Önnek vagy a gondozása alatt álló gyermeknek:

- súlyos **idegrendszeri vagy pszichiátriai megbetegedése** volt, vagy kórelőzményében **szerfüggőség** (pl. alkohol vagy kábítószer) szerepel.
A gyógyszer alkalmazása olyan gyermekeknél és serdülőknél, akiknek súlyos pszichiátriai megbetegedésük van, vagy ilyen a kórtörténetükben szerepel, nem megengedett (lásd a fenti „Ne alkalmazza a PegIntront” részt).
- **pszichiátriai betegség** miatt kezelik vagy bármilyen más idegrendszeri, ill. pszichiátriai betegség miatt kezelték korábban, beleértve a **depressziót** (például szomorúság, levertség) vagy az **öngyilkos-, illetve gyilkos viselkedést** is (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).
valaha **szívrohama** vagy **szívpanaszai** voltak.
- **vesebetegségben** szenved; kezelőorvosa előírhat a szokásosnál kisebb adagot, és a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizheti vérében a veseműködésre vonatkozó értékeket. Ha a gyógyszert ribavirinnel kombinálva alkalmazza, kezelőorvosa fokozottabban kell, hogy ellenőrizze, csökken-e az Ön vagy a gondozása alatt álló gyermek vörösvértestjeinek a száma.
- **májzsugora** vagy egyéb **májbetegsége van** (a hepatitisz C-n kívül).
- **meghűléses** vagy más légúti fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek, pl. **láz, köhögés** vagy bármilyen **légzési nehézség**.
- **cukorbeteg** vagy **magas a vérnyomása**; kezelőorvosa szemészeti szakvizsgálatot rendelhet el Önnél vagy a gondozása alatt álló gyermeknél.

- valaha bármilyen, a **légzést** vagy a **vérképzést érintő**, súlyos betegségben szenvedett.
- a **pikkelysömör** vagy a **szarkoidózis** nevű bőrbetegségben szenved, ami az e gyógyszerrel történő kezelés ideje alatt súlyosbodhat.
- **terhességet** tervez; e gyógyszerrel történő kezelés elkezdése előtt beszélje ezt meg kezelőorvosával.
- **szervátültetésen** esett át, akár vese-, akár májátültetésen; az interferon-kezelés megnövelheti a szerv kilökődésének kockázatát. Erről feltétlenül beszéljen kezelőorvosával.
- Önt **HIV**-fertőzés miatt is kezelik (lásd az „Egyéb gyógyszerek és a PegIntron” részt).
- Ön jelenleg hepatitisz B vírus okozta fertőzésben szenved, vagy ilyen fertőzése volt korábban, mivel kezelőorvosa ebben az esetben dönthet úgy, hogy fokozottan ellenőrzi az Ön állapotát. Emlékeztető: Kérjük, olvassa el a **ribavirin** Betegtájékoztatójában is a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részt, mielőtt azt e gyógyszerrel együtt, kombinációban alkalmazná.

Fog- és szájüregi problémákról számoltak be az e gyógyszert ribavirinnel kombinációban kapó betegeknél. **Fogínybetegsége** alakulhat ki, ami a fogak kihullásához vezethet. **Kiszáradhat a szája** vagy **hányhat**, mindkettő károsíthatja a fogait. Fontos, hogy naponta kétszer alaposan mosson fogait, ha hányt, öblítse ki a száját, és rendszeresen járjon fogászati ellenőrzésre.

A kezelés alatt a betegek egy része **szemproblémákat** vagy ritka esetben látásvesztést észlelhet. Kezelőorvosának a kezelés megkezdése előtt szemészeti vizsgálatot kell végeztetnie. Bármilyen, a látásában bekövetkező változás esetén beszélnie kell kezelőorvosával, és a szem teljes szemészeti vizsgálaton kell átesnie. Ha olyan betegségben szenved, amely a későbbiekben szemészeti problémákhoz vezethet (pl. cukorbetegség vagy magas vérnyomás), akkor a kezelés ideje alatt rendszeresen szemészeti vizsgálaton kell átesnie. Ha a szembetegsége súlyosabbá válik, vagy új szembetegsége alakul ki, akkor a kezelését le fogják állítani.

PegIntron-kezelés idején a vérnyomáscsökkenés elkerülése érdekében kezelőorvosa a megszokottnál nagyobb mennyiségű folyadék fogyasztását javasolhatja.

A kezelés megkezdése előtt és a kezelés egész ideje alatt kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végeztetni, hogy megbizonyosodjon arról, hogy a kezelés, amit Ön kap, biztonságos és hatásos-e.

Gyermekek és serdülők

A gyógyszer alkalmazása nem javasolt 3 évnél fiatalabb betegeknél.

Egyéb gyógyszerek és a PegIntron

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha Ön vagy az Ön által gondozott gyermek:

- jelenleg vagy ~~semleges~~ egyéb gyógyszereket vagy vitaminokat/táplálékkiegészítőket szed vagy szedett, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.
- **humán immundeficiencia vírussal** (HIV-pozitív) és **hepatitisz C vírussal** (HCV) is fertőzött, és HIV-elleni gyógyszerekkel is kezelik – [nukleozid reverz transzkriptáz gátló (**NRTI**) és/vagy nagyon hatásos retrovírus-elleni kezelés (**HAART**)]. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy az említett betegségek tünetei jelentkeznek-e Önnél.
 - o Az e gyógyszer és a ribavirin kombinációjának alkalmazása HIV-elleni gyógyszerrel növelheti a tejsav-acidózis, a májelégtelenség és a vörösvértetek, a fehérvérsejtek, valamint a vérlemezkéknek nevezett, a véralvadásban részt vevő sejtes elemek számának csökkenésével járó vérképzési problémák kialakulásának kockázatát. Az előrehaladott májbetegségben szenvedő, HAART-kezelésben részesülő betegek esetében fokozottan fennállhat a májfunkció romlásának veszélye, ezért ribavirin kombinációval vagy anélkül, e gyógyszer hozzáadása a kezeléshez tovább növelheti a veszélyeztetettséget.
 - o A **zidovudin** és **sztavudin** esetén nem biztos, hogy a ribavirin megváltoztatja ezeknek a gyógyszereknek a hatását. Ezért rendszeresen ellenőrizni fogják a vérért, hogy meggyőződjenek arról, hogy a HIV-fertőzés nem súlyosbodhat-e. Ha az súlyosbodott, kezelőorvosa eldönti majd, hogy kell-e változtatni a ribavirin-kezelésén, vagy sem. Ezen kívül, az e gyógyszer és a ribavirin kombinált kezelésével és **zidovudinnal**

kezelt betegeknel fokozott lehet a vérszegénység (alacsony vörösvértestszám) kialakulásának kockázata. Ezért az e gyógyszer és a ribavirin kombinált terápiaja mellett a zidovudin alkalmazása nem javasolt.

Emlékeztető: Kérjük, olvassa el az „Egyéb gyógyszerek” részt a **ribavirin**

Betegájékoztatójában, mielőtt azt e gyógyszerrel együtt, kombinációban alkalmazná.

- **telbivudint** szed. Ha **telbivudint** e gyógyszerrel vagy egyéb típusú injektálható interferon készítménnyel egyidejűleg alkalmaz, nagyobb a perifériás neuropátia (zsibbadtság, bizsergő és/vagy égő érzés a karban és/vagy a lábban) kialakulásának kockázata. Ezek az események lehetnek súlyosabbak is. Ezért ne alkalmazza ezt a gyógyszert telbivudinnal egyidőben.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség

Az interferonok vemhes kísérleti állatokon olykor vetélést okoztak. A gyógyszer emberi terhességre gyakorolt hatása nem ismert. A fogamzóképes lányoknak és nőknek a gyógyszerrel történő kezelés ideje alatt hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

A ribavirin nagyon káros lehet a még meg nem született gyermekekre. Ezért Önnek és partnerének is **különös figyelmet** kell fordítania a védekezésre, amikor szexuális életet élnek, ha a teherbeesés lehetősége fennáll:

- amennyiben Ön ribavirint szedő, fogamzóképes korú **lány**, vagy nő, terhességi tesztjének negatívnak kell lennie a kezelés előtt, a kezelés alatt minden hónapban, valamint a kezelés befejezését követő 4 hónap alatt. Hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. Ezt meg kell beszélnie orvosával.

- amennyiben Ön ribavirint szedő **férfi**: **óvszer alkalmazása** nélkül ne létesítsen szexuális kapcsolatot terhes nővel. Amennyiben nőpartnere nem terhes, de fogamzóképes korú, az Ön kezelése alatt, valamint kezelése befejezését követően 7 hónapig havonta ellenőrizni kell partnerét, terhes-e. Önnek vagy partnerének hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a ribavirin szedése alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig. Ezt meg kell beszélnie orvosával.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a készítmény megjelenik-e az anyatejben. Ezért **ne szoptasson** csecsemőt, ha Önt ezzel a gyógyszerrel kezelik. Kérjen tanácsot kezelőorvosától.

Emlékeztető: Mielőtt e gyógyszerrel együtt, kombinációban alkalmazná, kérjük, olvassa még el a **ribavirin** Betegájékoztatójában is a „Terhesség és szoptatás” részt.

A készítmény használata a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha e gyógyszer alkalmazása idején fáradtnak, álmosnak vagy zavartnak érzi magát, ne vezessen és gépeket se kezeljen.

A PegIntron szacharózt tartalmaz

Ez a gyógyszer szacharózt tartalmaz. Ha Ön bizonyos cukrokra érzékeny, tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt ezt a gyógyszert elkezdi alkalmazni.

A készítmény 0,7 ml-e kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a PegIntront?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A gyógyszer alkalmazására vonatkozó általános információk

Kezelőorvosa az Ön vagy az Ön gondozása alatt álló gyermek testtömege alapján határozta meg a gyógyszer pontos adagját. A kezelés ideje alatt ennek módosítása válhat szükségessé.

A gyógyszer a bőr alá történő (ún. szubkután) beadásra való. Ez azt jelenti, hogy egy rövid tüvel közvetlenül a bőr alatt lévő zsírszövetbe kerül beadásra. Ha saját magának adja be ezt a gyógyszert, megtanítyák majd Önnek, hogy hogyan készítse el, és adja be az injekciót. **Az injekció bőr alá történő beadására vonatkozó részletes útmutatás a betegtájékoztató végén található (lásd A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MELLÉKLETÉT „Hogyan alkalmazza a PegIntron előretöltött injekciós tollat?”).**

Csak közvetlenül az injekció beadása előtt készítse el az adagot, és azt azonnal használja is fel. A felhasználás előtt gondosan nézze meg az elkészített oldatot. Az oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie. Ne használja fel az oldatot, ha az elszíneződött (az eredetihez képest megváltozott a színe), vagy ha az oldatban apró részecskék vannak. Dobja ki a PegIntron előretöltött injekciós tollat (CLEARCLICK) minden benne maradt oldattal együtt, miután beadta saját magának az injekciót. A készítmény megsemmisítésével kapcsolatos utasításokat lásd az 5. pontban: „Hogyan kell a PegIntront tárolni?”.

A gyógyszert hetente egyszer, ugyanazon a napon adja be. Az injekciót minden héten a napnak ugyanabban az időpontjában adja be, ami segít abban, hogy ne felejtse el annak beadását.

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Ne lépje túl a javasolt adagot, és mindaddig alkalmazza, amíg azt elrendelik Önnek.

Ha kezelőorvosa ezt a gyógyszert ribavirinnel vagy ribavirinrel és boceprevirrel együtt írta fel, olvassa el a ribavirin és boceprevir betegtájékoztatóját, mielőtt kezdi a kombinált kezelést.

Alkalmazás felnőtteknél – PegIntron kombinált kezelés

A ribavirin kapszulával együtt általában 1,5 mikrogramm/testtömeg-kilogramm dózisban, hetente egyszer adagolják ezt a gyógyszert. Ha vesebetegsége van, akkor a vesefunkciójától függően csökkenthetik az adagját.

Alkalmazás felnőtteknél - Önmagában adott PegIntron

A gyógyszert önmagában rendszerint 0,5 vagy 1,0 mikrogramm/testtömeg-kilogramm dózisban, hetente egyszer adagolják, a kórtól 1 évig. Ha Ön vesebetegségben szenved, a veseműködésétől függően az Ön adagja kisebb lehet. A kezelőorvosa fogja meghatározni az Ön számára megfelelő adagot.

Alkalmazása 3 éves vagy annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél

A PegIntront ribavirinnel kombinálva adják. A PegIntron adagját a testmagasságot és a testsúlyt is figyelembe véve határozzák meg. Kezelőorvosa határozza meg a megfelelő adagot az Ön vagy az Ön által gondozott gyermek számára. Az Ön vagy az Ön által gondozott gyermek kezelésének időtartama akár több évig is eltarthat, az orvos elbírálása alapján.

Minden beteg esetén

Ha Ön saját magának adja be ezt az injekciót, ellenőrizze, hogy a felírt adag egyértelműen fel van tüntetve az Ön által kapott gyógyszer csomagolásán.

Ha az előírtnál több PegIntront alkalmazott

Mielőbb forduljon saját / a gondozása alatt álló gyermek kezelőorvosához vagy más egészségügyi szakemberhez.

Ha elfelejtette alkalmazni a PegIntron

Pótolja a gyógyszer adagját, amint eszébe jut, ha az elfelejtett adagot követően csak 1-2 nap telt el. Ha nagyon közel van a következő injekció beadásának időpontja, ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására, csak folytassa a kezelést az eredeti adagolási rend szerint.

Ha bizonytalan benne, kérjen tanácsot saját / a gondozása alatt álló gyermek kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Nem törvényszerű, hogy a felsorolt mellékhatások Önön is mind fellépjenek, azonban a ténylegesen jelentkezők miatt orvosi kezelésre szorulhat. Ha ezt a gyógyszert önmagában alkalmazzák, akkor ezeknek a mellékhatásoknak egy része kisebb valószínűséggel jelentkezik, és néhány egyáltalán nem alakul ki.

Pszichiátriai és központi idegrendszeri hatások:

Egyes betegek depressziósak lesznek, ha ezt a gyógyszert alkalmazzák önmagában vagy ribavirinnel kombinálva, és előfordult néhány esetben, hogy az illetőnek mások életét fenyegető gondolatai, vagy öngyilkossági gondolatai támadtak, vagy viselkedése agresszívvá vált (ami akkor mások ellen irányult). Néhány beteg valóban öngyilkosságot követett el. Sürgősen kérjen segítséget, ha úgy érzi, kezd depresszióssá válni, vagy öngyilkossági gondolatai vannak, illetve megváltozik a viselkedése. Kérje meg egy családtagját vagy közeli barátját, hogy segítsen Önnek abban, hogy felismerje a depresszió jeleit vagy a viselkedésében bekövetkező változásokat.

A gyermekek és a serdülők különösen hajlamosak depresszióra az ezzel a gyógyszerrel és ribavirinnel történő kezelés alatt. Azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi sürgősségi osztályt, ha gyermekénél szokatlan viselkedést tapasztal, úgy érzi, hogy depressziós, vagy úgy érzi, hogy kárt akar tenni önmagában vagy másokban.

A növekedés és fejlődés (gyermekek és serdülők):

A legfeljebb egyéves ribavirinnel és ezzel a gyógyszerrel történő kombinációs kezelés alatt néhány gyermek és serdülő nem az elvártak megfelelő mértékben nőtt vagy hízott. Néhány gyermek a kezelés befejezését követő 1-5,5 évben nem érte el a várt testmagasságot.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a kezelés ideje alatt a következő súlyos mellékhatások bármelyikének megjelenését észleli:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- légzési problémák (beleértve a légszomjat is),
- levertség,
- alvászavar, gondolkodási vagy koncentrációs zavar, szédülés,
- erős ízületi fájdalom vagy görcs,
- néhány hetes kezelés után kezdődő láz vagy hidegrázás,
- izomfájdalom vagy izomgyulladás (néha súlyos).

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- mellkasi fájdalom, a szívverésének megváltozása,
- zavartság,
- figyelemzavar, zsibbadás vagy bizsergés,
- derékfájás vagy ágyéktáji fájdalom, vizeletürítési zavar vagy vizeletürítési képtelenség,
- szembetegségek vagy látás-, hallászavar,
- a bőr vagy a nyálkahártyák erőteljes vagy fájdalmas kivörösödése,
- az orr, a fogíny vagy a test bármely más részén kialakuló erős vérzés.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- ha kárt akar tenni önmagában,

- hallucinációk.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- görcsrohamok („rángógörcs”)
- vér vagy véralvadék a székletben (vagy fekete, kátrányszínű széklet).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- ha kárt akar tenni másokban.

A **felnőtteknél** jelentett egyéb mellékhatások közé tartoznak:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- levertség, ingerlékenység, elalvási vagy alvászavar, szorongás vagy idegesség, koncentrációs zavar, hangulatváltozás,
- fejfájás, szédülés, fáradtságérzés, hidegrázás, láz, influenzaszerű tünetek, vírusfertőzés, gyengeség,
- nehézlégzés, torokgyulladás, köhögés,
- hasi fájdalom, hányás, hányinger, hasmenés, étvágytalanság, fogyás, szájszárazság,
- hajhullás, viszketés, száraz bőr, bőrkiütés, irritáció vagy bőrpír (és ritkán bőrkárosodás) az injekció beadása helyén,
- a vörösvértestek számának csökkenése (ami fáradtságot, légszomjat és szédülést okozhat), bizonyos fehérvérsejtek számának csökkenése (ami fogékonyabb teszi a különféle fertőzésekkel szemben),
- ízületi- és izomfájdalom, izom- és csontfájdalom.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a véralvadásban résztvevő vérlemezék számának csökkenése, ami könnyen kialakuló véraláfutásokhoz és maguktól kialakuló véresedéshez vezethet, emelkedett húgysavszint a vérben (mint köszvényben), alacsony kalciumszint a vérben,
- a pajzsmirigy működésének csökkenése (amitől fáradtnak, levertnek érezheti magát, ami növeli a hideggel szembeni érzékenységet, és egyéb tüneteket is okoz), a pajzsmirigy működésének fokozódása (ami idegességet, a melegtűrő-képesség csökkenését és fokozott verejtékezést, fogyást, szívdobogásérzést, remegést okozhat), nyirokcsomó-megnagyobbodás, szomjúság,
- magatartásváltozás vagy agresszív viselkedés, (ami néha mások ellen irányul), izgatottság, idegesség, álmoság, nyugtalan alvás, szokatlan álmok, a dolgok iránti közönyösség, a szexuális érdeklődés hiánya, memóriazavar, fokozott étvágy, zavartság, kézremegés, koordinációs zavar, forgó jellegű szédülés, zsibbadás, fájdalom vagy bizsergés, az érintésekkel szembeni csökkent vagy fokozott érzékenység, feszes izmok, végtagfájdalom, ízületi gyulladás, migrén, fokozott verejtékezés,
- szemfájdalom vagy szemfertőzés, homályos látás, száraz vagy könnyező szem, a hallásban bekövetkező változás/hallásvesztés, fülszűrés,
- orrmélykület-gyulladás, légúti fertőzés, orrdugulás vagy orrfolyás, beszédzavar, orrvérzés, ajakherpesz (herpesz simplex), gomba vagy baktérium okozta fertőzések, fülfertőzés/fülfájás,
- emésztési zavar (felkavarodott gyomor), gyomorégés, a szájnyalvákárhártya kivörösödése vagy kifehélyesedése, égő érzés a nyelven, vörös vagy vérző íny, székrekedés, bélgázosság, puffadás, aranyér, nyelv fájdalom, az ízérzés megváltozása, fogproblémák, a szervezet jelentős folyadékvesztése, májnagyobbodás,
- pikkelysömör, érzékenység a napfényel szemben, kiemelkedő bőrkiütések, bőrpír vagy bőrbetegség, az arc feldagadása, a kezek és a lábak feldagadása, ekcéma (gyulladt, vörös, viszkető és száraz bőr, esetleg váladékozó bőrelváltozásokkal), pattanások, csalánkiütés, kóros hajszerkezet, körömbetegség, fájdalom az injekció beadása helyén,
- fájdalmas vagy szabálytalan havivérzés, a havivérzés elmaradása, kórosan erős és tartós havivérzés, a petefészkeket vagy a hüvelyt érintő problémák, emlőfájdalom, szexuális problémák, a dűlmirigy irritációja, fokozott vizeletürítési inger,
- mellkasi fájdalom, jobb bordaív alatti fájdalom, rossz közérzet, alacsony vagy magas vérnyomás, ájulásérzés, kipirulás, szívdobogásérzés, gyors szívverés.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- öngyilkosság, öngyilkossági kísérlet, öngyilkossági gondolatok, pánikroham, téveszmék, hallucinációk,
- gyógyszerérzékenységi reakció, szívroham, hasnyálmirigy-gyulladás, csontfájdalom és cukorbetegség,
- vattatépés-szerű foltok (fehér lerakódások a szem ideghártyájában).

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- diabéteszes ketoacidózis (a nem beállított cukorbetegség következtében a vérben felszaporodó ketontestek miatt kialakuló sürgősségi állapot),
- görcsrohamok, bipoláris zavar (hangulatzavar, amit a felváltva jelentkező szomorúság és izgatottság jellemez),
- szemproblémák, köztük a látás megváltozása, a szem ideghártyájának károsodása, a szem ideghártyáját ellátó verőér elzáródása, látóideg-gyulladás, a szem feldagadása,
- pangásos szívelégtelenség, szívritmuszavar, szívburok-gyulladás, az izomszövet és a környéki idegrendszer idegszálainak gyulladása, elfajulása, veseproblémák,
- szarkoidózis (tartós láz, fogyás, ízületi fájdalom és -duzzanat, bőrön jelentkező sebek és megnagyobbodott nyirokcsomók által jellemzett betegség).

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- aplasztikus (a vérképzés zavara miatt kialakuló) vérszegénység, székletelés (agyi katasztrófa), toxikus epidermális nekrolízis/Steven-Johnson-szindróma/erythema multiforme (különböző súlyossági fokú, változatos bőrkiütések, amelyek halálhoz vezethetnek, és amelyek a szájbán, orrban, szemben és más nyálkahártyákon kialakuló hólyagokkal és az érintett bőrterület lehámlásával járnak).
- nagyon ritkán az alfa-interferonok mellett tudatvesztés alakult ki, főként nagy adagokkal kezelt, idős betegeknél.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- tiszta vörösvértest-aplázia (olyan betegség, amelyben a szervezet abbahagyja vagy csökkenti a vörösvértestek termelését). Ez súlyos vérszegénység mellett olyan tüneteket okoz, mint a szokatlan fáradtság és az energiahiánya.
- arcidegbénulás (az arc egyik részének gyengesége és petyhüdsége), súlyos allergiás reakciók, mint például az angioödéma (egy allergiás bőrbetegség, amit a bőr és a bőr alatti rétegek, a nyálkahártyák és néha a belső szervek foltokban jelentkező feldagadása jellemez), mánia (túlzott és indokolatlan jókedv), folyadékgyülem a szívburokban (a szív és a szívburok között felgyülemelő folyadék), Vogt-Koyanagi-Harada szindróma (egy autoimmun gyulladással megbetegedés, ami a szemeket, a bőrt, valamint a fülekben, agyban, gerincvelőben lévő hártyákat érinti), a nyelv színének megváltozása.
- mások életének veszélyeztetésével foglalkozó gondolatok.
- tüdőgyulladás (a tüdőszövet hegesedése).
- a pulmonális artériás hipertónia a tüdő ereinek súlyos szűkületével járó betegsége, amely magas vérnyomást eredményez a szívből a tüdőbe vért szállító erekben. Ez különösen az olyan kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél jelentkezhet, mint például a HIV-fertőzés vagy a súlyos májbetegségek (cirrózis). A mellékhatások a kezelés során különböző időpontokban alakulhatnak ki, jellemzően több hónappal a PegIntron kezelés kezdetét követően.
- a hepatitisz B vírus reaktiválódása (a hepatitisz B betegség kiújulása) hepatitisz C és hepatitisz B-vírussal (HCV/HBV) együttesen fertőzött betegeknél.

Ha Ön egy HCV-vel és HIV-vel egyaránt fertőzött, HAART-kezelést kapó felnőtt beteg, akkor ez a gyógyszer és ribavirin adása fokozhatja a tejsav-acidózis, a májelégtelenség és a vérképzési zavarok (az oxigént hordozó vörösvértestek, a fertőzések ellen küzdő, bizonyos fehérvérsejtek, valamint a véralvadásban résztvevő sejt elemek számának a csökkenése) kialakulásának a kockázatát.

Az alábbi, egyéb (fent nem felsorolt) mellékhatások az ezen gyógyszer és a ribavirin kapszulák kombinációját kapó, HCV-vel és HIV-vel egyaránt fertőzött, HAART-kezelést kapó felnőtt betegeknél alakultak ki:

- szájpenész (szájüregi kandida-fertőzés),
- károsodott zsíryanycsere,
- a CD4-nyiroksejtek számának a csökkenése,
- étvágycsökkenés,
- hátfájás,
- májgyulladás,
- végtagfájdalom,
- és különböző laboratóriumi vérvizsgálatok kóros eredményei.

Mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

Az alábbi mellékhatások alakultak ki gyermekeknél és serdülőknél:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- étvágytalanság, szédülés, fejfájás, hányás, hányinger, hasi fájdalom,
- hajhullás, száraz bőr, ízületi- és izomfájdalom, bőrpír az injekció beadása helyén,
- ingerlékenység, fáradtságérzés, rossz közérzet, fájdalom, hidegrázás, láz, ismételt zosterű tünetek, gyengeség, a növekedés ütemének csökkenése (életkornak megfelelő testmagasság és testsúly),
- a vörösvértestek számának csökkenése, ami esetleg gyengeséget, légszomjat és szédülést okozhat.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- gombafertőzés, nátha, ajakherpesz, torokgyulladás, orrnyílka-gyulladás, fülfertőzés, köhögés, torokfájás, fázás, szemfájdalom,
- a véralvadásban résztvevő vérlemezék számának csökkenése, ami könnyen kialakuló véraláfutásokhoz és maguktól kialakuló vérzésekhez vezethet, nyirokcsomó-megnagyobbodás, a pajzsmirigyműködést jelző vérvizsgálatok kóros eredményei, a pajzsmirigy működésének csökkenése, amittől fáradtnak, levertnek érezheti magát, ami növeli a hideggel szembeni érzékenységet, és egyéb tüneteket is okozhat,
- késztetés vagy kísérlet a saját magában való kártételre, agresszív viselkedés, izgatottság, düh, hangulatváltozások, idegesség vagy nyugtalanság, depresszió, szorongás, elalvási vagy alvászavar, érzelmi labilitás, nem pihentető alvás, álmoság, figyelemzavar,
- az ízézés megváltozása, hasmenés, emésztési zavar, szájüregi fájdalom,
- ájulás, szívdobogásérzés, gyors szívverés, kipirulás, orrvérzés,
- szájfekélyek, hámló, piros és berepedések a szájzugokban, bőrkiütés, bőrpír, viszketés, ekcéma (gyulladt, vörös, viszkető és száraz bőr, esetleg váladékozó bőrelváltozásokkal), pattanások,
- hátfájás, izom- vagy csontfájdalom, végtagfájdalom, bőrszárazság, bőrfájdalom, bőrkiütés, irritáció vagy viszketés az injekció beadása helyén.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fájdalom vagy akadályozott vizeletürítés, gyakori vizeletürítés, túl sok fehérje jelenléte a vizeletben, fájdalmas havivérzés,
- végbél körüli viszketés (végbélgiliszta vagy aszkárisz), a gyomor- és bélnyálkahártya gyulladása, fogínygyulladás, májnagyobbodás,
- szokatlan viselkedés, érzelmi zavar, félelem, rémálom, remegés, csökkent tapintásérzet, zsibbadás vagy bizsergés, egy vagy több idegszál mentén végigfutó fájdalom, álmoság,
- a szemhéjak belső felszínét borító nyálkahártya vérzése, szemviszketés, szemfájdalom, homályos látás, fénykerülés (fény-intolerancia),
- alacsony vérnyomás, sápadtság, kellemetlen érzés az orrban, orrfolyás, zihálás, nehézlégzés, mellkasi fájdalom vagy kellemetlen érzés a mellkasban,
- a bőr vörössége, feldagadása, fájdalma, övsömör, a bőr érzékenysége a napfényre, kiemelkedő bőrkiütések, a bőr elszíneződése, a bőr hámlása, az izomszövet zsugorodása, izomrángás, arcfájdalom, véraláfutás.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül*. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

Emlékeztető azon felnőtt betegek részére, akik ezt a gyógyszert boceprevirrel és ribavirinnel kombinációban alkalmazzák: Kérjük, olvassa el ezen gyógyszerek Betegtájékoztóját!

5. Hogyan kell a PegIntron tárolni?

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő után („EXP”) ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

Az elkészített oldatot (azt az oldatot, amit az előretöltött injekciós tollban lévő por és folyadék összekeverésével készített el) azonnal be kell adni, vagy 24 órán belül, amennyiben azt hűtőszekrényben tárolják (2°C – 8°C).

Ne alkalmazza a gyógyszert, ha az egyébként fehér por elszíneződést észleli.

Az elkészített oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie. Ha elszíneződött vagy apró részecskéket tartalmaz, nem szabad felhasználni. Az adag beadása után a PegIntron előretöltött injekciós tollat (CLEARCLICK) a benne levő fel nem használt oldattal együtt meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a PegIntron

- A készítmény hatóanyaga a peginterferon alfa-2b.

PegIntron 50 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban

Előretöltött injekciós tollanként 50 mikrogramm peginterferon alfa-2b-t tartalmaz, fehérjetartalom alapján meghatározva.

Minden előretöltött injekciós toll 50 mikrogramm/0,5 ml oldatot tartalmaz, amennyiben a feloldás az előírásnak megfelelően történik.

PegIntron 80 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban

Előretöltött injekciós tollanként 80 mikrogramm peginterferon alfa-2b-t tartalmaz, fehérjetartalom alapján meghatározva.

Minden előretöltött injekciós toll 80 mikrogramm/0,5 ml oldatot tartalmaz, amennyiben a feloldás az előírásnak megfelelően történik.

PegIntron 100 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban

Előretöltött injekciós tollanként 100 mikrogramm peginterferon alfa-2b-t tartalmaz, fehérjetartalom alapján meghatározva.

Minden előretöltött injekciós toll 100 mikrogramm/0,5 ml oldatot tartalmaz, amennyiben a feloldás az előírásnak megfelelően történik.

PegIntron 120 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban

Előretöltött injekciós tollanként 120 mikrogramm peginterferon alfa-2b-t tartalmaz, fehérjetartalom alapján meghatározva.

Minden előretöltött injekciós toll 120 mikrogramm/0,5 ml oldatot tartalmaz, amennyiben a feloldás az előírásnak megfelelően történik.

PegIntron 150 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban

Előretöltött injekciós tollanként 150 mikrogramm peginterferon alfa-2b-t tartalmaz, fehérjetartalom alapján meghatározva.

Minden előretöltött injekciós toll 150 mikrogramm/0,5 ml oldatot tartalmaz, amennyiben a feloldás az előírásnak megfelelően történik.

- Egyéb összetevők:

Por: vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, szacharóz poliszorbát 80.

Oldószer: injekcióhoz való víz.

Milyen a PegIntron külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Ez a gyógyszer por és oldószer (folyadék) oldatos injekcióhoz előretöltött injekciós tollban (CLEARCLICK).

A fehér és a tiszta és színtelen oldószer két rekeszre osztott patronban található, mely az egyszer használatos, előretöltött injekciós toll része.

A PegIntron a következő kiszerezési egységekben kerül forgalomba:

- injekcióhoz való port és oldószert tartalmazó 1 db előretöltött injekciós toll, 1 db tű (rányomható tű), 2 db törlőkendő;
- injekcióhoz való port és oldószert tartalmazó 4 db előretöltött injekciós toll, 4 db tű (rányomható tű), 8 db törlőkendő;
- injekcióhoz való port és oldószert tartalmazó 12 db előretöltött injekciós toll, 12 db tű (rányomható tű), 24 db törlőkendő.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Hollandia

Gyártó

SP Labo N.V.

Industriepark 50

B-2220 Huis-op-den-Berg

Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)

dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

България

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

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 (0)11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 511 5153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 25 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
med-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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma ÉÉÉÉ. hónap

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MELLÉKLETE

Útmutató a PegIntron előretöltött injekciós toll használatához

Az alábbi útmutatás elmagyarázza, hogyan adja be saját magának az injekciót az előretöltött injekciós tollal. Figyelmesen olvassa végig az útmutatót, majd lépésről lépésre kövesse az utasításokat. A gondozását végző egészségügyi szakember fogja megtanítani, hogyan adja be az injekciót. Ne próbálja meg beadni addig az injekciót, amíg biztosan meg nem értette, hogyan kell használni az előretöltött injekciós tollat. Minden előretöltött injekciós toll egyszer használatos.

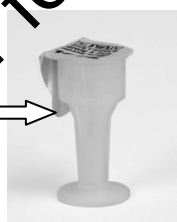
Előkészítés:

- Keressen egy jól megvilágított, tiszta, sima munkafelületet, például egy asztalt.
- Vegye ki az előretöltött injekciós tollat a hűtőszekrényből. Ellenőrizze a dobozra nyomtatott dátumot („EXP”), hogy megbizonyosodjon arról, hogy a lejáratási idő még nem múlt el.
- Vegye ki a PegIntron előretöltött injekciós tollat a dobozából.
- Fektesse az előretöltött injekciós tollat sima, tiszta felületre, és várjon amíg szobahőmérsékletűre melegszik (legfeljebb 25°C-ra). Ez legfeljebb 20 percig tarthat.
- Alaposan mossa meg a kezét, szappannal, meleg vízzel. A fertőzésveszély csökkentése érdekében tartsa tisztán a munkaterületet, a kezeit és az injekciózandó testfelületet.

A következő kellékekre lesz szüksége, melyeket a csomagolás tartalmaz:

- 1 db előretöltött injekciós toll (CLEARCLICK)
- 1 db tű (rányomható tű)
- 2 db törlőkendő

Rányomható
tű



1. Elegyítse a gyógyszert

- Tartsa függőlegesen az előretöltött tollat, az adagoló gombbal lefelé.
- Forgassa az adagoló gombot az 1. számhoz (lásd 1. ábra). Egy kattanást hallhat.



1. ábra

- **NE RÁZZA!** Az összekeveréshez óvatosan fordítsa fel kétszer az előretöltött tollat (lásd 2. ábra).



2. ábra

- Nézzon be az ablakon. Használat előtt az oldat tisztá és színtelen kell, hogy legyen. Néhány buborék lehet benne, de ez természetes. Ne használja, ha elszíneződött vagy részecskéket tartalmaz.

2. Illessze fel a tût

- Forgassa az adagoló gombot a 2. számhoz (lásd 3. ábra). Egy kattanást hallhat.



3. ábra

Törölje le az alkoholos törlőkendővel az előretöltött toll felső végét, ahova a tût kell illeszteni (lásd 4. ábra).



4. ábra

- Távolítsa el a sárga papírt a tű védősapkájáról, mielőtt a tűt (rányomható tű) ráilleszti az előretöltött injekciós tollra (lásd 5. ábra).



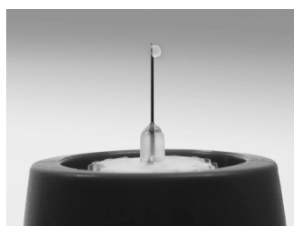
5. ábra

- Az előretöltött injekciós tollat függőlegesen tartva határozott mozdulattal egyenesen nyomja rá a tűt (lásd 6. ábra). A tű lenyomásakor egy halk hangot hallhat.



6. ábra

- Távolítsa el a tű védősapkáját. Lehet, hogy egy kevés folyadékot lát szivárogni a tűből (lásd. 7. ábra). Ez normális jelenség.



7. ábra

3. Állítsa be a gyógyszeradagot

- Forgassa az adagoló gombot az **előírt adagjához** (lásd 8. ábra). Kattanást hallhat a forgatáskor. Megjegyzés: A tűvédő pajzs automatikusan FELCSAPÓDIK az adagoló gomb forgatásakor (lásd 9. ábra). Az injekció beadása előtt bármelyik adaghoz ide-oda forgathatja az adagoló gombot.



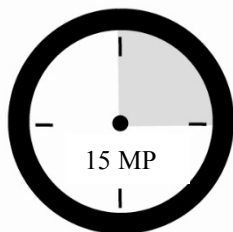
8. ábra



9. ábra

Készen áll az injekció beadására.

- Válassza ki az injekció beadásának helyét a hasán (hasfal) vagy a combján. Kerülje el a köldökét és a derékvonalát. Ha Ön nagyon sovány, csak a combjába adja be az injekciót. Minden alkalommal változtassa meg az injekció beadásának helyét. Ne injektálja a PegIntronrt olyan helyre, ahol a bőr irritált, vörös, véraláfutásos, gyulladt vagy hólyagos, striás, illetve csomós.
- Tisztítsa meg bőrét az injekció beadásának helyén egy új alkoholos törlőkendővel. Hagyja a bőrfelületet megszáradni.
- Emelje ráncba azt a laza bőrterületet, amelyet az injekció beadásához már megtisztított.
- Nyomja a bőréhez az előretöltött tollat a 10. ábra szerint. A védópajzs automatikusan hátracsúszik, hogy a tű befecskendezhesse a gyógyszert.
- **Tartsa az előretöltött injekciós tollat 15 másodpercig a bőrön.** Megjegyzés: az előretöltött toll legfeljebb 10 másodpercig kattogó hangot ad, az adagtól függően. További 5 másodperc biztosítja a teljes adag beadását. Megjegyzés: az előretöltött toll eltávolításakor a tű védópajzsa visszazár.



10. ábra: injekció combba

Az injekció beadásához használt eszközök megsemmisítése

Az előretöltött toll, tű és minden injekció beadásához használt eszköz egyszer használatos és az injekció beadása után meg kell semmisíteni. Az előretöltött tollat biztonságosan helyezze el egy zárt tartályba. Kérjen az egészségügyi szakembertől vagy gyógyszerésztől ehhez megfelelő tartályt.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt