

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PegIntron 50 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
PegIntron 80 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
PegIntron 100 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
PegIntron 120 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
PegIntron 150 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

PegIntron 50 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 50 mikrogramów peginterferonu alfa-2b w przeliczeniu na białko.

Z każdej fiolki otrzymuje się 50 mikrogramów/0,5 ml peginterferonu alfa-2b, po rozpuszczeniu zgodnie z podanymi zaleceniami.

PegIntron 80 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 80 mikrogramów peginterferonu alfa-2b w przeliczeniu na białko.

Z każdej fiolki otrzymuje się 80 mikrogramów/0,5 ml peginterferonu alfa-2b, po rozpuszczeniu zgodnie z podanymi zaleceniami.

PegIntron 100 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 100 mikrogramów peginterferonu alfa-2b w przeliczeniu na białko.

Z każdej fiolki otrzymuje się 100 mikrogramów/0,5 ml peginterferonu alfa-2b, po rozpuszczeniu zgodnie z podanymi zaleceniami.

PegIntron 120 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 120 mikrogramów peginterferonu alfa-2b w przeliczeniu na białko.

Z każdej fiolki otrzymuje się 120 mikrogramów/0,5 ml peginterferonu alfa-2b, po rozpuszczeniu zgodnie z podanymi zaleceniami.

PegIntron 150 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 150 mikrogramów peginterferonu alfa-2b w przeliczeniu na białko.

Z każdej fiolki otrzymuje się 150 mikrogramów/0,5 ml peginterferonu alfa-2b, po rozpuszczeniu zgodnie z podanymi zaleceniami.

Substancją czynną jest rekombinowany interferon alfa-2b* połączony kowalencyjnie z glikolem monometoksypolietylenowym. Siły działania tego związku nie należy porównywać z innymi pegylowanymi lub niepegylowanymi białkami z tej samej grupy terapeutycznej (patrz punkt 5.1).

*wytwarzany z zastosowaniem techniki rDNA przez szczep *E. coli*, do którego włączono metodą rekombinacji genetycznej plazmid zawierający gen interferonu alfa-2b, pochodzący z ludzkich leukocytów.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda fiolka zawiera 40 mg sacharozy w 0,5 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały proszek.

Przejrzysty i bezbarwny rozpuszczalnik.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli (terapia trójlekowa)

PegIntron, w skojarzeniu z rybawiryną i boceprewirem (terapia trójlekowa), jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C), wywołanego zakażeniem wirusem genotypu 1, u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i powyżej) z wyrównaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (patrz punkt 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego produktem PegIntron z rybawiryną i boceprewirem należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) rybawiryny i boceprewiru.

Dorośli (terapia dwulekowa i monoterapia)

PegIntron jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat i powyżej) z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których stwierdza się RNA wirusa HCV (HCV-RNA), w tym pacjentów z wyrównaną marskością wątroby i (lub) współistniejącym zakażeniem wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby (patrz punkt 4.4).

PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną (terapia dwulekowa) jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych wcześniej nieleczonych pacjentów, w tym u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby oraz dorosłych pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednio stosowane leczenie skojarzone interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) z rybawiryną lub leczenie interferonem alfa w monoterapii (patrz punkt 5.1).

Monoterapia interferonem, w tym produktem PegIntron, jest wskazana głównie w przypadku nietolerancji rybawiryny lub przeciwwskazań do jej stosowania.

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego produktem PegIntron i rybawiryną należy zapoznać się z ChPL rybawiryny.

Dzieci i młodzież (terapia dwulekowa)

PegIntron jest wskazany, w schemacie leczenia skojarzonego z rybawiryną w leczeniu dzieci w wieku 3 lat i powyżej oraz młodzieży, chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C wcześniej nieleczonych, bez cech dekompenсации czynności wątroby i ze stwierdzonym HCV-RNA.

Podjmując decyzję o rozpoczęciu leczenia do chwili osiągnięcia wieku dorosłego, należy wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone powodowało zahamowanie wzrostu, co u niektórych pacjentów może być nieodwracalne. Decyzję o rozpoczęciu leczenia należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie (patrz punkt 4.4).

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego produktem PegIntron i rybawiryną, należy zapoznać się z ChPL rybawiryny w postaci kapsułek lub roztworu doustnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane tylko przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Dawkowanie

PegIntron należy podawać raz w tygodniu, podskórnie. Dawkowanie u dorosłych zależy od tego, czy stosuje się leczenie skojarzone (terapia dwulekowa lub trójlekowa), czy monoterapię.

Leczenie skojarzone produktem PegIntron (terapia dwulekowa lub trójlekowa)

Terapia dwulekowa (PegIntron z rybawiryną): przeznaczona dla wszystkich pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i powyżej.

Terapia trójkowa (PegIntron z rybawiryną i boceprewirem): przeznaczona dla wszystkich pacjentów dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, wywołanym zakażeniem wirusem genotypu 1.

Dorośli - dawkowanie

PegIntron w dawce 1,5 mikrograma/kg mc./tydzień w skojarzeniu z rybawiryną w postaci kapsułek.

Pacjentom o różnej masie ciała można podać, w skojarzeniu z rybawiryną, zalecaną dawkę 1,5 µg/kg mc. produktu PegIntron o różnej mocy, zgodnie z **Tabelą 1**. Rybawirynę w kapsułkach podaje się codziennie, doustnie, z jedzeniem, w dwóch podzielonych dawkach (rano i wieczorem).

Tabela 1 Dawkowanie w leczeniu skojarzonym*

Masa ciała (kg)	PegIntron		Rybawiryna w postaci kapsułek	
	Moc produktu PegIntron (µg/0,5 ml)	Podawanie raz w tygodniu (ml)	Całkowita dawka dobową rybawiryny (mg)	Liczba kapsułek (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: 2 rano, 2 wieczorem

b: 2 rano, 3 wieczorem

c: 3 rano, 3 wieczorem

d: 3 rano, 4 wieczorem

* Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania boceprewiru w terapii trójkowej znajdują się w ChPL boceprewiru.

Dorośli - czas trwania leczenia - pacjenci wcześniej nieleczeni

Terapia trójkowa: Patrz ChPL boceprewiru.

Terapia dwulekowa: Przewidywalność trwałej odpowiedzi wirusologicznej – w grupie pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 1, u których nie uzyskano niewykrywalnego miana HCV-RNA lub nie wystąpiła odpowiedź wirusologiczna w 4. lub 12. tygodniu leczenia, jest bardzo małe prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej i należy rozważyć przerwanie leczenia (patrz także punkt 5.1).

- Genotyp 1:
 - U pacjentów, u których w 12 tygodniu leczenia brak oznaczalnego HCV-RNA, należy kontynuować leczenie przez dalsze dziewięć miesięcy (tj. łącznie 48 tygodni).
 - Pacjentów, u których po 12 tygodniach leczenia będzie oznaczalne HCV-RNA, ale wystąpi zmniejszenie HCV-RNA o ≥ 2 log w porównaniu z wartością początkową, należy poddać ponownej ocenie w 24. tygodniu leczenia. U pacjenta, u którego w tym punkcie czasowym HCV-RNA będzie nieoznaczalne, należy zastosować pełen kurs leczenia (tj. w sumie 48 tygodni). Natomiast, jeżeli w 24. tygodniu leczenia HCV-RNA będzie w dalszym ciągu wykrywalne, należy rozważyć przerwanie leczenia.
 - W podgrupie pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 i niskim mianie wirusa ($< 600\ 000$ j.m./ml), u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu, leczenie można przerwać po 24 tygodniach terapii lub przedłużyć o kolejne 24 tygodnie (tj. całkowity czas terapii wyniesie 48 tygodni). Jednakże, leczenie trwające 24 tygodnie może być związane z większym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 48 tygodni (patrz punkt 5.1).

- Genotypy 2 lub 3:
Zaleca się, aby pacjentów leczyć terapią dwulekową przez 24 tygodnie, z wyjątkiem pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV, których należy leczyć przez 48 tygodni.
- Genotyp 4:
Uważa się, że pacjentów z wirusem o genotypie 4 jest trudniej leczyć, a ograniczone dane (n=66) wskazują, że czas leczenia jest porównywalny z czasem leczenia terapią dwulekową pacjentów o genotypie 1.

Dorośli - czas trwania leczenia – jednoczesne zakażenie wirusem HCV i HIV

Terapia dwulekowa: Zalecany czas trwania leczenia pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV wynosi 48 tygodni w terapii dwulekowej, niezależnie od genotypu.

Przewidywalność uzyskania lub braku odpowiedzi wirusologicznej w przypadku jednoczesnego zakażenia wirusem HCV i HIV - wykazano, że czynnikiem rokowniczym dla uzyskania trwałej odpowiedzi jest wczesna odpowiedź wirusologiczna do 12. tygodnia, definiowana jako dwukrotne zmniejszenie miana wirusa w skali logarytmicznej (2 log) lub niewykrywalne ilości HCV-RNA. Ujemna przewidywalna wartość dla uzyskania trwałej odpowiedzi u pacjentów z współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV leczonych produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną wynosiła 99% (67/68; Badanie 1) (patrz punkt 5.1). Dodatnia przewidywalna wartość obserwowana u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV, otrzymujących terapię dwulekową, wynosiła 50% (52/104; Badanie 1).

Dorośli - czas trwania leczenia – ponowne leczenie

Terapia trójkłkowa: Patrz ChPL boceprewiru.

Terapia dwulekowa: Przewidywalność trwałej odpowiedzi wirusologicznej - wszyscy pacjenci bez względu na genotyp, u których w 12. tygodniu leczenia nie było HCV-RNA w surowicy jest poniżej granicy oznaczalności, powinni otrzymać terapię dwulekową: 48-tygodniową. U pacjentów z nawrotem choroby (np. HCV-RNA poniżej granicy oznaczalności) w 12. tygodniu leczenia, jest mało prawdopodobne uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej po 48 tygodniach terapii (patrz także punkt 5.1).

Nie badano terapii skojarzonej pegylowanym interferonem alfa-2b i rybawiryną, stosowanej powtórnie, dłużej niż 48 tygodni, u pacjentów z genotypem 1, u których nie uzyskano odpowiedzi wirusologicznej.

Dzieci i młodzież (wyłącznie terapia dwulekowa) - dawkowanie

Dawkowanie u dzieci w wieku 3 lat i powyżej oraz młodzieży jest uzależnione od powierzchni ciała dla produktu leczniczego PegIntron oraz od masy ciała dla rybawiryny. Zalecana dawka produktu PegIntron wynosi 60 µg/m² pc./tydzień podskórną, w skojarzeniu z rybawiryną 15 mg/kg mc./dobę doustnie w dwóch dawkach podzielonych podawanych z posiłkiem (rano i wieczorem).

Dzieci i młodzież (wyłącznie terapia dwulekowa) - czas trwania leczenia

- Genotyp 1:
Zalecany czas trwania leczenia terapią dwulekową wynosi jeden rok. Poprzez ekstrapolację danych klinicznych dotyczących leczenia skojarzonego z zastosowaniem standardowego interferonu u dzieci i młodzieży (ujemna wartość prognostyczna 96% dla interferonu alfa-2b i rybawiryny) określono, że u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi wirusologicznej po upływie 12 tygodni leczenia, jest bardzo małe prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Dlatego zaleca się, aby u dzieci i młodzieży, otrzymujących PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną, odstawić leczenie, jeżeli w 12. tygodniu wartość HCV-RNA spadnie o < 2 log₁₀ w porównaniu z wartością przed leczeniem, bądź w przypadku wykrycia HCV-RNA w 24. tygodniu leczenia.
- Genotyp 2 lub 3:
Zalecany czas trwania leczenia terapią dwulekową wynosi 24 tygodnie.
- Genotyp 4:
W badaniu klinicznym leczenia skojarzonego produktem PegIntron z rybawiryną leczono tylko 5 osób z grupy dzieci i młodzieży z genotypem 4. Zalecany czas trwania leczenia terapią

dwulekową wynosi jeden rok. Zaleca się, aby u dzieci i młodzieży otrzymujących PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną należy przerwać leczenie, jeżeli w 12. tygodniu wartość HCV-RNA spadnie o $< 2 \log_{10}$ w porównaniu z wartością przed leczeniem bądź w przypadku wykrycia HCV-RNA w 24. tygodniu leczenia.

Monoterapia produktem PegIntron - dorośli

Dawkowanie

W monoterapii PegIntron podaje się w dawce 0,5 lub 1,0 µg/kg mc./tydzień. Najmniejszą dostępną mocą produktu PegIntron jest 50 µg/0,5 ml. Dlatego pacjentom, którym zalecono dawkę 0,5 µg/kg mc./tydzień, należy podać objętość zawierającą przepisana dawkę zgodnie z **Tabelą 2**. Stosując 1,0 µg/kg mc./tydzień należy podobnie dostosować objętości lub można użyć innej mocy tak, jak podano w **Tabeli 2**. Monoterapii produktem PegIntron nie badano u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV.

Tabela 2 Dawkowanie w monoterapii

Masa ciała (kg)	0,5 µg/kg mc.		1,0 µg/kg mc.	
	Moc produktu PegIntron (µg/0,5 ml)	Podawanie raz w tygodniu (ml)	Moc produktu PegIntron (µg/0,5 ml)	Podawanie raz w tygodniu (ml)
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	80	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

Minimalna objętość, którą można podać wstrzykiwacem, to 0,2 ml.

* Należy stosować fiołki.

**U pacjentów o masie ciała ponad 120 kg dawkę produktu PegIntron należy wyliczyć na podstawie indywidualnej masy ciała. Może to wymagać połączenia produktów zawierających PegIntron w różnych dawkach i o różnej objętości.

Czas trwania leczenia

U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź wirusologiczna w 12. tygodniu, należy kontynuować leczenie przez okres co najmniej trzech kolejnych miesięcy (tj. łącznie 6 miesięcy). Decyzję o przedłużeniu leczenia po jednym roku należy podjąć w oparciu o inne czynniki prognostyczne (np. genotyp, wiek > 40 lat, płeć męska, zwłóknienie mostkowe).

Modyfikacja dawkowania u wszystkich pacjentów (monoterapia i terapia skojarzona)

W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lub nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych w trakcie leczenia produktem PegIntron w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, należy modyfikować dawki produktu PegIntron i (lub) rybawiryny do czasu zmniejszenia się działań niepożądanych. Nie zaleca się zmniejszania dawki boceprewiru. Nie wolno podawać boceprewiru bez produktu PegIntron i rybawiryny.

Należy podawać dawkę produktu PegIntron i rybawiryny, która jest jak najbardziej zgodna z zalecaną dawką standardową, ponieważ stosowanie się do zalecanego schematu może mieć duże znaczenie dla wyniku leczenia. Zasady modyfikacji dawkowania opracowano na podstawie badań klinicznych dotyczących modyfikacji dawkowania.

Tabela 2a Zasady modyfikowania dawkowania w leczeniu skojarzonym na podstawie wyników badań laboratoryjnych

Parametry laboratoryjne	Zmniejszyć tylko dobową dawkę rybawiryny (patrz odnośnik 1), jeśli:	Zmniejszyć tylko dawkę produktu PegIntron (patrz odnośnik 2), jeśli:	Przerwać leczenie skojarzone, jeśli:
Hemoglobina	$\geq 8,5$ g/dl i < 10 g/dl	-	$< 8,5$ g/dl
Dorośli: hemoglobina u pacjentów ze stabilną chorobą serca w wywiadzie Dzieci i młodzież: nie dotyczy	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl w ciągu dowolnego, 4-tygodniowego okresu w trakcie trwania leczenia (stałe zmniejszenie dawki)		< 12 g/dl po 4 tygodniach od zmniejszenia dawki
Leukocyty	-	$\geq 1,0 \times 10^9/l$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$
Neutrofile	-	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ i $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Płytki krwi	-	$\geq 25 \times 10^9/l$ i $< 50 \times 10^9/l$ (dorośli) $\geq 50 \times 10^9/l$ i $< 70 \times 10^9/l$ (dzieci i młodzież)	$< 25 \times 10^9/l$ (dorośli) $< 50 \times 10^9/l$ (dzieci i młodzież)
Bilirubina związana	-	-	$2,5 \times \text{GGN}^*$
Bilirubina wolna	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (przez > 4 tygodnie)
Kreatynina surowicy	-	-	$> 2,0$ mg/dl
Klirens kreatyniny	-	-	Należy przerwać leczenie rybawiryną, jeśli klirens kreatyniny < 50 ml/minutę
Aminotransferaza alaninowa (AlAT) lub Aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)		-	2 x wartość początkowa i $> 10 \times \text{GGN}^*$ 2 x wartość początkowa i $> 10 \times \text{GGN}^*$

* Górna granica normy

Odnośnik 1. U pacjentów dorosłych dawka rybawiryny zostanie pierwszy raz zmniejszona o 200 mg/dobę (z wyjątkiem pacjentów otrzymujących produkt w dawce 1400 mg; w takim przypadku zmniejszenie dawki powinno wynosić o 400 mg/dobę). W razie konieczności dawka rybawiryny może być zmniejszona po raz drugi o kolejne 200 mg/dobę. Pacjenci, u których dawka rybawiryny zostanie zmniejszona do 600 mg na dobę, otrzymują jedną kapsułkę 200 mg rano i dwie kapsułki 200 mg wieczorem. U dzieci i młodzieży dawkę rybawiryny najpierw zmniejsza się do 12 mg/kg mc./dobę, a następnie do 8 mg/kg mc./dobę.

Odnośnik 2. U pacjentów dorosłych dawka produktu PegIntron zostanie pierwszy raz zmniejszona do 1 $\mu\text{g/kg mc./tydzień}$. W razie konieczności dawka produktu PegIntron może być po raz drugi zmniejszona do 0,5 $\mu\text{g/kg mc./tydzień}$. U pacjentów stosujących PegIntron w monoterapii: w celu zmniejszenia dawki należy zapoznać się z punktem Zasady zmniejszania dawkowania produktu PegIntron w monoterapii. U dzieci i młodzieży dawkę produktu PegIntron najpierw zmniejsza się do 40 $\mu\text{g/m}^2 \text{ pc./tydzień}$, a następnie do 20 $\mu\text{g/m}^2 \text{ pc./tydzień}$.

Zmniejszenie dawki produktu PegIntron u dorosłych można osiągnąć przez zmniejszenie przepisanej objętości lub przez zastosowanie produktu o mniejszej mocy, jak przedstawiono w Tabeli 2b. Zmniejszenie dawki produktu PegIntron u dzieci i młodzieży jest osiągane przez modyfikowanie zalecanej dawki, w dwustopniowym procesie, rozpoczynając od 60 µg/m² pc./tydzień, do 40 µg/m² pc./tydzień, a następnie do 20 µg/m² pc./tydzień, jeśli to konieczne.

Tabela 2b Dwustopniowe zmniejszenie dawki produktu PegIntron w leczeniu skojarzonym u dorosłych

Pierwsze zmniejszenie dawki produktu PegIntron do 1 µg/kg mc.				Drugie zmniejszenie dawki produktu PegIntron do 0,5 µg/kg mc.			
Masa ciała (kg)	Moc produktu PegIntron (µg/0,5 ml)	Podawana dawka produktu PegIntron (µg)	Podawana objętość produktu PegIntron (ml)	Masa ciała (kg)	Moc produktu PegIntron (µg/0,5 ml)	Podawana dawka produktu PegIntron (µg)	Podawana objętość produktu PegIntron (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	30	0,2
65-75	100	70	0,35	65-75	50	35	0,35
76-85	80	80	0,5	76-85	120	48	0,2
86-105	120	96	0,4	86-105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Zasady zmniejszania dawkowania produktu PegIntron w monoterapii u dorosłych

Zasady modyfikowania dawkowania u dorosłych pacjentów stosujących PegIntron w monoterapii przedstawiono w Tabeli 3a.

Tabela 3a Zasady modyfikowania dawkowania produktu PegIntron w monoterapii u dorosłych pacjentów na podstawie wyników badań laboratoryjnych

Parametry laboratoryjne	Zmniejszyć do połowy dawkę produktu PegIntron, jeśli:	Przerwać leczenie produktem PegIntron, jeśli:
Neutrofile	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ i $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Płytki krwi	$\geq 25 \times 10^9/l$ i $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

U dorosłych pacjentów, którzy stosują PegIntron w monoterapii w dawce wynoszącej 0,5 µg/kg masy ciała, zmniejszenie dawki można osiągnąć przez zmniejszenie zalecanej objętości roztworu o połowę w sposób przedstawiony w Tabeli 3b.

Tabela 3b Zmniejszenie dawki (0,25 µg/kg) produktu PegIntron przy schemacie podawania w monoterapii 0,5 µg/kg mc. u dorosłych

Masa ciała (kg)	Moc produktu PegIntron (µg/0,5 ml)	Podawana dawka produktu PegIntron (µg)	Podawana objętość produktu PegIntron (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25

Masa ciała (kg)	Moc produktu PegIntron (µg/0,5 ml)	Podawana dawka produktu PegIntron (µg)	Podawana objętość produktu PegIntron (ml)
107-120**	80	32	0,2

Minimalna objętość, którą można podać wstrzykiwaczem, to 0,2 ml.

*Należy stosować fiołki.

**U pacjentów o masie ciała ponad 120 kg dawkę produktu PegIntron należy wyliczyć na podstawie indywidualnej masy ciała. Może to wymagać połączenia produktów zawierających PegIntron w różnych dawkach i o różnej objętości.

U dorosłych pacjentów, którzy stosują 1,0 µg/kg mc. produktu PegIntron w monoterapii, zmniejszenie dawki można osiągnąć przez zmniejszenie przepisanej objętości o połowę lub przez zastosowanie mniejszej mocy, jak przedstawiono w Tabeli 3c.

Tabela 3c Zmniejszenie dawki (0,5 µg/kg) produktu PegIntron przy schemacie podawania w monoterapii 1,0 µg/kg mc. u dorosłych

Masa ciała (kg)	Moc produktu PegIntron (µg/0,5 ml)	Podawana dawka produktu PegIntron (µg)	Podawana objętość produktu PegIntron (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,20
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50		0,5
107-120**	80	64	0,4

Minimalna objętość, którą można podać wstrzykiwaczem, to 0,2 ml.

*Należy stosować fiołki.

**U pacjentów o masie ciała ponad 120 kg dawkę produktu PegIntron należy wyliczyć na podstawie indywidualnej masy ciała. Może to wymagać połączenia produktów zawierających PegIntron w różnych dawkach i o różnej objętości.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Monoterapia

U pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności nerek produkt PegIntron należy stosować ostrożnie. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/minutę) początkową dawkę produktu PegIntron, należy zmniejszyć o 25%. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/minutę) początkową dawkę produktu PegIntron, należy zmniejszyć o 50%. Nie ma dostępnych danych dotyczących podawania produktu PegIntron u pacjentów z klirens kreatyniny < 15 ml/minutę (patrz punkt 5.2). Pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, w tym pacjentów poddawanych hemodializom, należy ściśle nadzorować. Jeśli czynność nerek w czasie stosowania produktu PegIntron ulega pogorszeniu należy przerwać leczenie.

Leczenie skojarzone

U pacjentów z klirens kreatyniny < 50 ml/minutę nie wolno stosować produktu PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną (patrz ChPL rybawiryny). W przypadku podawania w terapii skojarzonej, u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek należy ich ściśle monitorować ze względu na możliwość wystąpienia niedokrwistości.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie stosować produktu PegIntron u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, gdyż nie oceniano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w tej grupie pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Brak wyraźnego wpływu wieku na farmakokinetykę produktu PegIntron. Z danych uzyskanych u pacjentów w podeszłym wieku, którym jednorazowo podano produkt PegIntron wynika, że nie ma konieczności zmiany dawkowania ze względu na wiek (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

PegIntron można stosować w skojarzeniu z rybawiryną u dzieci w wieku 3 lat i powyżej.

Sposób podawania

PegIntron należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym. Informacje dotyczące specjalnych środków ostrożności dotyczących usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania znajdują się w punkcie 6.6. Pacjent może samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia produktu PegIntron, jeśli lekarz prowadzący uzna, że jest to właściwe rozwiązanie. W razie potrzeby należy zapewnić nadzór medyczny.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, jakiegokolwiek interferon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub niepoddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich sześciu miesięcy (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie, wyniszczające choroby zasadnicze.
- Zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym lub inne choroby autoimmunologiczne w wywiadzie.
- Ciężkie zaburzenie czynności lub zdekompensowana marskość wątroby.
- Wcześniej stwierdzone choroby tarczycy nie poddające się leczeniu konwencjonalnymi metodami.
- Padaczka i (lub) zaburzenie czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN).
- Pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem HCV i HIV z marskością wątroby i liczbą ≥ 6 punktów wg skali Child-Pugh.
- Skojarzone stosowanie produktu leczniczego PegIntron z telbivudyną.

Dzieci i młodzież

- Występujące obecnie lub w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne, szczególnie ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze.

Leczenie skojarzone

Patrz również ChPL rybawiryny i boceprewiru, jeśli PegIntron stosuje się w leczeniu skojarzonym u pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia psychiczne i zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

U niektórych pacjentów w czasie leczenia produktem PegIntron, a nawet po jego zakończeniu, przede wszystkim w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia, obserwowano ciężkie objawy ze strony OUN, szczególnie depresję, myśli i próby samobójcze. Podczas leczenia interferonami alfa obserwowano takie objawy ze strony OUN, w tym agresywne zachowanie (czasami skierowane wobec innych, takie jak wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi), zaburzenia afektywne dwubiegunowe, mania, splątanie i zaburzenia stanu psychicznego. Zaleca się uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiegokolwiek objawy podmiotowe lub przedmiotowe zaburzeń psychicznych. Jeżeli wystąpią takie objawy niepożądane, lekarz prowadzący musi wziąć pod uwagę zagrożenie, jakie mogą one stanowić i rozważyć konieczność odpowiedniego postępowania leczniczego. Jeżeli objawy zaburzeń psychicznych utrzymują się lub nasilają lub stwierdzi się myśli samobójcze lub wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi, zaleca się przerwanie leczenia produktem PegIntron. Pacjenta należy poddać leczeniu psychiatrycznemu, jeśli jest to konieczne.

Pacjenci z ciężkimi stanami psychicznymi występującymi aktualnie lub w wywiadzie

Jeśli stwierdzono konieczność leczenia peginterferonem alfa-2b u dorosłych pacjentów z ciężkimi stanami psychicznymi, występującymi aktualnie lub w wywiadzie, leczenie należy rozpocząć tylko po upewnieniu się, że wykonano właściwą indywidualną diagnostykę i wdrożono odpowiednie postępowanie medyczne tego stanu psychicznego.

- Stosowanie produktu PegIntron u dzieci i młodzieży z występującymi aktualnie lub w wywiadzie ciężkimi stanami psychicznymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). W czasie leczenia interferonem alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną i 6 miesięcy po jego zakończeniu, myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano inne psychiczne działania niepożądane (np. depresja, labilność emocjonalna i senność).

Pacjenci używający lub nadużywający substancji psychoaktywnych

U pacjentów zakażonych HCV, u których występują zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych (alkoholu, pochodnych konopi indyjskich, itp.), jest podwyższone ryzyko rozwoju nowych lub zaostrzenie już istniejących zaburzeń psychicznych podczas leczenia interferonem alfa. Jeśli u tych pacjentów zastosowanie interferonu alfa uzna się za konieczne, przed rozpoczęciem terapii należy określić, czy u pacjenta nie występują choroby psychiczne i uważnie ocenić możliwość używania innych substancji psychoaktywnych oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie. W razie konieczności należy rozważyć wielodyscyplinarne podejście do problemu, uwzględniając w procesie oceny, leczenia i dalszej obserwacji pacjenta udział specjalisty z dziedziny zdrowia psychicznego lub specjalisty od uzależnień. W trakcie leczenia, a nawet po jego zakończeniu, pacjenta należy ściśle kontrolować. Jeśli wystąpią lub powrócą zaburzenia psychiczne lub związane z używaniem substancji psychoaktywnych, zaleca się wczesną interwencję.

Wzrost i rozwój (dzieci i młodzież)

W trakcie leczenia trwającego do 48 tygodni u pacjentów w wieku od 3 do 17 lat, często stwierdzano zmniejszenie masy ciała i zahamowanie wzrostu. Dostępne długoterminowe dane dotyczące dzieci leczonych pegylovanym interferonem w skojarzeniu z rybawiryną wskazują na istotne zahamowanie wzrostu. U trzydziestu dwóch procent (30/94) pacjentów po upływie 5 lat od zakończenia leczenia wykazano zmniejszenie wzrostu o ponad 15 procentyli w stosunku do wieku (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka u dzieci

Należy dokładnie rozważyć spodziewane korzyści z leczenia w świetle wyników dotyczących bezpieczeństwa zaobserwowanych w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.8 i 5.1).

- Ważne jest, aby wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone indukowało zahamowanie wzrostu, powodujące u niektórych pacjentów niższy wzrost.
- Zagrożenie to należy rozważyć w świetle cech choroby występującej u dziecka, takich jak objawy progresji choroby (szczególnie włóknienie), choroby współistniejące, które mogą mieć niekorzystny wpływ na postęp choroby (takie jak równoczesne zakażenie wirusem HIV), a także czynniki prognostyczne odpowiedzi (genotyp HCV i miano wirusa).

Jeśli jest to tylko możliwe, dziecko należy leczyć po zakończeniu okresu pokwitania, aby zmniejszyć ryzyko zahamowania wzrostu. Mimo ograniczonej liczby danych, w trwającym 5 lat obserwacyjnym badaniu kontrolnym nie stwierdzono żadnych dowodów wskazujących na długotrwały wpływ na dojrzewanie płciowe.

Dosyć istotne otępienie i śpiączkę, w tym przypadki encefalopatii, obserwowano u niektórych pacjentów, zazwyczaj w podeszłym wieku, otrzymujących duże dawki i leczonych ze wskazań onkologicznych. Chociaż te objawy są zwykle przemijające, u niektórych pacjentów pełne ich ustąpienie nastąpiło w okresie do trzech tygodni. Bardzo rzadko, po podaniu dużych dawek interferonu alfa, występowały napady padaczkowe.

Wszyscy pacjenci w wybranych badaniach dotyczących przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C mieli wykonaną biopsję wątroby przed włączeniem do badania, jednakże w pewnych przypadkach (np. u pacjentów z genotypem 2 i 3), możliwe jest rozpoczęcie leczenia bez

histologicznego potwierdzenia. Należy poddać pod dyskusję aktualne wytyczne, aby ustalić czy biopsja wątroby jest konieczna przed rozpoczęciem leczenia.

Ostra nadwrażliwość

Podczas leczenia interferonem alfa-2b rzadko obserwowano ostre reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksję). Jeżeli wystąpią takie reakcje podczas leczenia produktem PegIntron, należy przerwać jego stosowanie i niezwłocznie wdrożyć odpowiednią terapię. Występowanie przemijających wysypek nie powoduje konieczności przerwania leczenia.

Układ sercowo-naczyniowy

Podobnie jak w przypadku leczenia interferonem alfa-2b, należy ściśle monitorować dorosłych pacjentów leczonych produktem PegIntron, z zastoinową niewydolnością serca lub zawałem serca w wywiadzie i (lub) wcześniejszymi lub aktualnie występującymi zaburzeniami rytmu. U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności serca zaleca się wykonywanie badań elektrokardiograficznych przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem PegIntron. Zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe) poddają się zazwyczaj konwencjonalnemu leczeniu, ale może być konieczne zaprzestanie stosowania produktu PegIntron. Nie ma danych dotyczących dzieci i młodzieży z chorobą serca w wywiadzie.

Niewydolność wątroby

PegIntron zwiększa ryzyko wystąpienia dekompensacji czynności wątroby i zgonu u pacjentów z marskością wątroby. Podobnie jak w przypadku innych interferonów, należy przerwać leczenie produktem PegIntron u pacjentów, u których wartości wskaźników wstępnienia zwiększą się, ponieważ może to wskazywać na dekompensację czynności wątroby. U pacjentów z marskością wątroby należy ściśle monitorować aktywność enzymów wątrobowych i wskaźniki czynności wątroby.

Gorączka

Gorączka może być związana z zespołem grypopodobnym, opisywanym często podczas leczenia interferonem; należy wykluczyć inne przyczyny długotrwale utrzymującej się gorączki.

Nawodnienie

U pacjentów leczonych produktem PegIntron należy utrzymywać odpowiednie nawodnienie, ponieważ u niektórych pacjentów leczonych interferonami alfa obserwowano niedociśnienie związane z utratą płynów. Może być konieczne uzupełnianie płynów.

Zmiany w płucach

U pacjentów leczonych interferonem alfa rzadko obserwowano nacieki w płucach, śródmiąższowe zapalenie płuc i zapalenie płuc, prowadzące niekiedy do śmierci. U każdego pacjenta, u którego wystąpi gorączka, kaszel, duszność lub inne objawy ze strony układu oddechowego, należy wykonać zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej. Jeżeli zdjęcie uwidoczni nacieki w płucach lub istnieją dowody zaburzenia czynności płuc, pacjenta należy ściśle monitorować, a jeżeli jest to uzasadnione, leczenie interferonem alfa należy przerwać. Wydaje się, że natychmiastowe zaprzestanie podawania interferonu alfa i leczenie kortykosteroidami wiąże się z ustępowaniem objawów niepożądanych ze strony płuc.

Choroby autoimmunologiczne

Donoszono o powstawaniu autoprzeciwciał i rozwoju chorób z autoagresji podczas leczenia interferonami alfa. Pacjenci ze skłonnościami do rozwoju zaburzeń autoimmunologicznych mogą mieć zwiększone ryzyko ich rozwoju podczas leczenia interferonami alfa. Pacjentów z objawami podmiotowymi lub przedmiotowymi przypominającymi choroby autoimmunologiczne należy dokładnie ocenić, a współczynnik ryzyko-korzyść dalszego leczenia interferonem należy określić ponownie (patrz także punkt 4.4 Zmiany dotyczące tarczycy i punkt 4.8).

U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem donoszono o wystąpieniu przypadków zespołu Vogta-Koyanagi-Harady (VKH). Zespół ten jest ziarniniakową chorobą o podłożu zapalnym, z objawami dotyczącymi oczu, słuchu, opon mózgowych i skóry. Jeśli

istnieje podejrzenie wystąpienia zespołu VKH, należy odstawić leczenie przeciwwirusowe i rozważyć dalszą terapię kortykosteroidami (patrz punkt 4.8).

Zmiany w narządzie wzroku

Po leczeniu interferonami alfa rzadko opisywano występowanie chorób oczu, w tym krwotoki do siatkówki, wysiękowe zapalenie siatkówki, surowicze odwarstwienie siatkówki oraz zamknięcie tętnicy lub żyły siatkówki (patrz punkt 4.8). U wszystkich pacjentów należy wykonywać badanie oczu przed rozpoczęciem leczenia. U każdego pacjenta zgłaszającego objawy oczne, w tym utratę ostrości widzenia lub zawężenie pola widzenia, należy wykonać badanie okulistyczne. Zaleca się okresowe badanie wzroku w czasie leczenia produktem PegIntron, szczególnie u pacjentów mających choroby związane z rozwojem retinopatii, takie jak: cukrzyca lub nadciśnienie. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem PegIntron u pacjentów, u których pojawi się nowa lub nasili się istniejąca już choroba oczu.

Zmiany dotyczące tarczycy

U dorosłych pacjentów leczonych interferonem alfa z powodu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C niezbyt często występowały zaburzenia czynności tarczycy, zarówno niedoczynność, jak i nadczynność. U około 21% dzieci, którym podawano produkt PegIntron i rybawirynę stwierdzono zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę tyreotropiny (TSH, ang. thyroid stimulating hormone). U kolejnych około 2% stwierdzono przemijające zmniejszenie wartości stężenia poniżej dolnej granicy normy. Stężenie TSH należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia produktem PegIntron i każdą wykrytą w tym czasie nieprawidłowość czynności tarczycy należy poddać standardowemu leczeniu. Jeśli u pacjenta w czasie leczenia wystąpią objawy wskazujące na możliwość zaburzeń czynności tarczycy, należy oznaczyć stężenia TSH. W przypadku zaburzeń czynności tarczycy można kontynuować leczenie produktem PegIntron, jeżeli stężenia TSH można utrzymać w zakresie wartości prawidłowych za pomocą leku. Dzieci i młodzież należy badać co 3 miesiące w celu wykrycia zaburzeń czynności tarczycy (np. TSH).

Zaburzenia metabolizmu

Obserwowano hipertrójglicydemię, czasami ciężką, lub jej nasilenie. Z tego powodu zaleca się monitorowanie stężenia lipidów.

Współistniejące zakażenie wirusem HCV i HIV

Toksyczność mitochondrialna oraz kwasica mleczanowa

U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV i poddawanych intensywnej terapii przeciwtretowirusowej (HAART, ang. Highly Active Anti-Retroviral Therapy) istnieje zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej. Należy zachować szczególną ostrożność dołączając produkt PegIntron i rybawirynę do terapii HAART (patrz ChPL rybawiryny).

Dekompensacja czynności wątroby u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV z zaawansowaną marskością wątroby

U pacjentów zakażonych jednocześnie HCV i HIV z zaawansowaną marskością wątroby, poddawanych terapii HAART, może występować zwiększone ryzyko dekompensacji czynności wątroby i zgonu. Dołączenie samego interferonu alfa lub w skojarzeniu z rybawiryną może zwiększać to ryzyko w tej podgrupie pacjentów. Do innych czynników usposabiających, które mogą być związane z wystąpieniem większego ryzyka dekompensacji czynności wątroby u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV, należą leczenie dydanozyną oraz podwyższone wartości bilirubiny w surowicy krwi.

Pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV, którzy jednocześnie otrzymują leczenie przeciwtretowirusowe (ARV) oraz przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby, należy dokładnie monitorować, oceniając stopień nasilenia niewydolności wątroby wg skali Child-Pugh. U pacjentów, u których następuje wzrost dekompensacji czynności wątroby, należy natychmiast przerwać leczenie przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby i ponownie rozpocząć leczenie ARV.

Hematologiczne nieprawidłowości u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV

U pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie peginterferonem alfa-2b i rybawiryną oraz HAART, może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia nieprawidłowości hematologicznych (takich jak neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość) w porównaniu z grupą pacjentów zakażonych tylko wirusem HCV. Pomimo że większość tych zaburzeń może być korygowana poprzez redukcję dawki, w tej grupie pacjentów należy dokładnie monitorować parametry hematologiczne (patrz punkt 4.2 oraz poniżej „Badania laboratoryjne” oraz punkt 4.8).

U pacjentów leczonych produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną oraz zydowudyną istnieje zwiększone ryzyko rozwoju niedokrwistości. W związku z tym leczenie skojarzone produktem PegIntron z rybawiryną oraz zydowudyną nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z małą liczbą limfocytów CD4+

U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV z liczbą limfocytów CD4+ mniejszą niż 200 komórek/ μ l dostępny jest ograniczony zasób danych o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia (n = 25). Dlatego też w czasie leczenia pacjentów z małą liczbą limfocytów CD4+ konieczna jest szczególna ostrożność.

Należy odwołać się do ChPL odpowiedniego produktu leczniczego z grupy leków przeciwtretowirusowych, który ma być stosowany jednocześnie z terapią przeciw HIV, w celu zdobycia dodatkowych informacji oraz porad na temat postępowania związanego z działaniem toksycznym każdego z leków oraz możliwością nakładania się z profilem toksyczności produktu PegIntron i rybawiryny.

Równoczesne zakażenie HCV i HBV

U pacjentów zakażonych równocześnie wirusami zapalenia wątroby typu B oraz typu C, leczonych interferonem, zgłaszano przypadki reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (niekiedy z poważnymi konsekwencjami). Częstość takich przypadków reaktywacji wydaje się być mała.

Przed rozpoczęciem leczenia zapalenia wątroby typu C z zastosowaniem interferonu, należy wykonać u wszystkich pacjentów badanie przesiewowe w kierunku zapalenia wątroby typu B; następnie pacjentów, u których równocześnie występuje zapalenie wątroby typu B oraz typu C, należy monitorować oraz postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

Zaburzenia zębów i przyzębia

U pacjentów otrzymujących produkt PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i przyzębia. Mogą one prowadzić do utraty zębów. Ponadto, suchość w jamie ustnej może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej jamy ustnej w czasie długotrwałego leczenia produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą wystąpić wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy zalecić pacjentowi dokładne wypłukanie jamy ustnej po wymiotach.

Biorcy narządów

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu PegIntron w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u biorców wątroby lub innych narządów. Wstępne wyniki wskazują, że leczenie interferonem alfa może być związane ze zwiększeniem współczynnika odrzucenia przeszczepionej nerki. Obserwowano również odrzucenie przeszczepionej wątroby.

Inne

Ze względu na doniesienia, że interferon alfa zaostrza przebieg wcześniej istniejącej łuszczycy i sarkoidozy, stosowanie produktu PegIntron u pacjentów z łuszczycą lub sarkoidozą jest zalecane tylko wtedy, gdy możliwa korzyść przewyższa potencjalne ryzyko.

Badania laboratoryjne

U każdego pacjenta przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykonywanie standardowych badań hematologicznych, badań chemicznych krwi i badań czynności tarczycy. Występujące przed

rozpoczęciem leczenia produktem PegIntron wartości początkowe, które można traktować jako akceptowane wartości graniczne, przedstawiono poniżej:

- Płytki krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
- Neutrofile $\geq 1500/\text{mm}^3$
- Stężenie TSH musi pozostawać w granicach przyjętej normy

Badania laboratoryjne należy wykonać po upływie 2 i 4 tygodni leczenia, a następnie okresowo, gdy jest to uzasadnione klinicznie. Podczas leczenia należy okresowo oznaczać miano wirusa HCV-RNA (patrz punkt 4.2).

Długotrwała monoterapia podtrzymująca

W badaniu klinicznym wykazano, że peginterferon alfa-2b podawany w niskiej dawce (0,5 µg/kg/tydzień) jest nieskuteczny w długotrwałej monoterapii podtrzymującej (trwającej średnio 2,5 roku) stosowanej w ramach zapobiegania progresji choroby u nieodpowiadających na leczenie pacjentów z wyróbną marskością wątroby. W porównaniu z zaniechaniem leczenia nie obserwowano żadnego istotnego statystycznie wpływu na czas, jaki upłynął do momentu wystąpienia pierwszego zdarzenia klinicznego (dekompensacja czynności wątroby, rak wątrobowokomórkowy, zgon i (lub) przeszczep wątroby). Dlatego peginterferon nie powinien być stosowany w długotrwałej monoterapii podtrzymującej.

Ważne informacje o niektórych składnikach produktu PegIntron

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 0,7 ml, co oznacza, że jest praktycznie „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Telbiwudyna

Wyniki badania klinicznego, w którym oceniano leczenie skojarzone telbiwudyną w dawce wynoszącej 600 mg na dobę i pegylowanym interferonem alfa-2a, podawanym raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych, w dawce wynoszącej 180 mikrogramów, wskazują na to, że takie leczenie skojarzone wiąże się z zwiększeniem ryzyka rozwoju neuropatii obwodowej. Mechanizm leżący u podłoża tego zjawiska jest nieznany (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5 ChPL telbiwudyny). Ponadto nie wykazano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności skojarzonego leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C z telbiwudyną i interferonami. Z tego względu stosowanie produktu leczniczego PegIntron w skojarzeniu z telbiwudyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Metadon

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, otrzymujących metadon w stałej dawce podtrzymującej i wcześniej nieleczonych peginterferonem alfa-2b, podawanie podskórnie produktu PegIntron w dawce 1,5 mikrograma/kg mc./tydzień przez 4 tygodnie spowodowało zwiększenie o około 15% (95% przedział ufności, 103-128%) wartości AUC R-metadonu. Kliniczne znaczenie tych danych nie jest znane, należy jednak obserwować, czy u pacjentów nie występują podmiotowe i przedmiotowe objawy nasilonego działania uspokajającego oraz depresja oddechowa. Szczególnie u pacjentów otrzymujących duże dawki metadonu należy rozważyć ryzyko wydłużenia odstępu QT_c.

Wpływ peginterferonu alfa-2b na jednocześnie stosowane leki

W 3 klinicznych badaniach farmakologicznych z zastosowaniem dawki wielokrotnej, oceniano możliwe interakcje pomiędzy peginterferonem alfa-2b (PegIntron) a substratami enzymów metabolicznych. W badaniach tych, wpływ schematów wielokrotnego podania peginterferonu alfa-2b (PegIntron) badano u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (1,5 µg/tydzień) oraz u zdrowych ochotników (1 µg/tydzień lub 3 µg/tydzień) (**Tabela 4**). Nie zaobserwowano istotnych

klinicznie interakcji farmakokinetycznych pomiędzy peginterferonem alfa-2b (PegIntron), a tolbutamidem, midazolamem oraz dapsonem; zatem nie jest wymagana modyfikacja dawki podczas jednoczesnego podawania peginterferonu alfa-2b (PegIntron) z lekami metabolizowanymi przez CYP2C9, CYP3A4 i N-acetylotransferazę. Jednoczesne podawanie peginterferonu alfa-2b (PegIntron) z kofeiną lub dezypraminą w niewielkim stopniu zwiększało narażenie na kofeinę i dezypraminę. Podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego PegIntron z lekami metabolizowanymi przez CYP1A2 lub CYP2D6, jest mało prawdopodobne, aby stopień zmniejszenia aktywności cytochromu P 450 miał znaczenie kliniczne, z wyjątkiem leków o wąskim przedziale terapeutycznym (Tabela 5).

Tabela 4 Wpływ peginterferonu alfa-2b na jednocześnie stosowane leki

Jednocześnie stosowany lek	Dawka peginterferonu alfa-2b	Badana populacja	Stosunek średniej geometrycznej (Stosunek z/bez peginterferonu alfa-2b)	
			AUC (90% CI)	C _{max} (90% CI)
Kofeina (substrat CYP1A2)	1,5 µg/kg mc./tydzień (4 tygodnie)	Pacjenci z WZW C (N=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,12 (0,95; 1,09)
	1 µg/kg mc./tydzień (4 tygodnie)	Zdrowi ochotnicy (N=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 µg/kg mc./tydzień (2 tygodnie)	Zdrowi ochotnicy (N=13)	1,36 (1,23; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamid (substrat CYP2C9)	1,5 µg/kg mc./tydzień (4 tygodnie)	Pacjenci z WZW C (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	NA
	1 µg/kg mc./tydzień (4 tygodnie)	Zdrowi ochotnicy (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	NA
	3 µg/kg mc./tydzień (2 tygodnie)	Zdrowi ochotnicy (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Bromowodorek dekstrometorfenu (substrat CYP2D6 i CYP3A)	1,5 µg/kg mc./tydzień (4 tygodnie)	Pacjenci z WZW C (N=22)	0,96## (0,73; 1,26)	NA
	1 µg/kg mc./tydzień (4 tygodnie)	Zdrowi ochotnicy (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	NA
Dezypramina (substrat CYP2D6)	3 µg/kg mc./tydzień (2 tygodnie)	Zdrowi ochotnicy (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Midazolam (substrat CYP3A4)	1,5 µg/kg mc./tydzień (4 tygodnie)	Pacjenci z WZW C (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,33)
	1 µg/kg mc./tydzień (4 tygodnie)	Zdrowi ochotnicy (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 µg/kg mc./tydzień (2 tygodnie)	Zdrowi ochotnicy (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)
Dapson (substrat N-acetylotransferazy)	1,5 µg/kg mc./tydzień (4 tygodnie)	Pacjenci z WZW C (N=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

Obliczone na podstawie 48-godzinnej zbiórki moczu

Obliczone na podstawie 24-godzinnej zbiórki moczu

Tabela 5 Środki ostrożności dotyczące jednoczesnego stosowania (PegIntron należy stosować ostrożnie podczas jednoczesnego stosowania z następującymi lekami)

Leki	Objawy podmiotowe i przedmiotowe oraz leczenie	Mechanizm i czynniki ryzyka
Teofilina	Jednoczesne stosowanie teofiliny z produktem leczniczym (PegIntron) może zwiększać stężenie teofiliny we krwi. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania teofiliny z produktem leczniczym (PegIntron). Należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania teofiliny w przypadku jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym (PegIntron).	Metabolizm teofiliny jest osłabiony przez działanie hamujące produktu leczniczego (PegIntron) na CYP1A2.
Tiorydazyna	Jednoczesne stosowanie tiorydazyny z produktem leczniczym (PegIntron) może zwiększać stężenie tiorydazyny we krwi. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania tiorydazyny z produktem leczniczym (PegIntron). Należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania tiorydazyny w przypadku jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym (PegIntron).	Metabolizm tiorydazyny jest osłabiony przez działanie hamujące produktu leczniczego (PegIntron) na CYP2D6.
Teofilina, Antypiryna, Warfaryna	Podczas jednoczesnego stosowania z innymi interferonami zgłaszano zwiększone stężenie tych leków we krwi, dlatego należy zachować ostrożność.	Metabolizm innych leków w wątrobie może być osłabiony.
Zydowudyna	Podczas jednoczesnego stosowania z innymi interferonami, działanie hamujące na szpik kostny może ulec nasileniu oraz może nastąpić nasilenie zmniejszenia liczby komórek krwi, takie jak zmniejszenie liczby krwinek białych.	Mechanizm działania nie jest znany, ale uznaje się, że oba leki wykazują działanie hamujące na szpik kostny.
Leczenie immunosupresyjne	Podczas jednoczesnego stosowania z innymi interferonami, efekt leczenia immunosupresyjnego może ulec osłabieniu u pacjentów po przeszczepach (nerek, szpiku kostnego, itp.).	Uznaje się, że reakcje odrzucenia przeszczepu mogą ulec nasileniu.

W badaniach farmakokinetyki po podaniu wielokrotnym produktu PegIntron i rybawiryny nie obserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych między tymi lekami.

Jednoczesne zakażenie wirusem HCV i HIV

Analogi nukleozydowe

Zastosowanie analogów nukleozydowych w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi nukleozydami powodowało wystąpienie kwasicy mleczanowej. W badaniu farmakologicznym *in vitro* rybawiryna zwiększa stężenie fosforylowanych metabolitów nukleozydów purynowych. Działanie to może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej, wywołanej stosowaniem analogów nukleozydów purynowych (np. dydanozyny czy abakawiru). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rybawiryny i dydanozyny. Istnieją doniesienia o przypadkach toksyczności mitochondrialnej, w szczególności kwasicy mleczanowej i zapalenia trzustki. Niektóre z nich prowadziły do zgonu (patrz ChPL rybawiryny).

Podczas stosowania rybawiryny, kiedy jednocześnie stosowana była zydowudyna w leczeniu HIV, obserwowano zaostrzenie niedokrwistości, chociaż dokładny mechanizm tego działania wymaga wyjaśnienia. Nie zaleca się jednoczesnego leczenia produktami zawierającymi rybawirynę i zydowudynę, z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia niedokrwistości (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zastąpienie zydowudyny, jeśli zdecydowano o leczeniu skojarzonym z leczeniem przeciwretrowirusowym (ARV). Jest to szczególnie ważne u pacjentów, u których w historii choroby wynika, że zydowudyna wywołała u nich niedokrwistość.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

PegIntron można stosować u kobiet w wieku rozrodczym tylko wtedy, gdy podczas leczenia stosują skuteczną antykoncepcję.

Leczenie skojarzone z rybawiryną

Pacjentki oraz partnerki pacjentów leczonych produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną powinny zachować szczególne środki ostrożności, aby uniknąć ciąży w ciąży. Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci lub ich partnerki powinni stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu (patrz ChPL rybawiryny).

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania interferonu alfa-2b u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Interferon alfa-2b wykazywał właściwości poronne u zwierząt z grupy naczelnnych. Prawdopodobnie PegIntron ma także takie działanie.

Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. PegIntron można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem dla płodu.

Leczenie skojarzone z rybawiryną

Rybawiryna stosowana w okresie ciąży wywołuje ciężkie wady wrodzone, dlatego u kobiet w ciąży leczenie rybawiryną jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy składniki produktu przenikają do mleka u ludzi. Z uwagi na możliwość wystąpienia objawów niepożądanych u karmionych niemowląt, należy zaprzestać karmienia piersią przed rozpoczęciem leczenia.

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących potencjalnego wpływu produktu PegIntron na płodność u kobiet i mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjentów leczonych produktem PegIntron należy ostrzec, że w przypadku wystąpienia zmęczenia, senności lub splątania powinni unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Dorośli

Terapia trójklekowa

Patrz ChPL boceprewiru.

Terapia dwulekowa i monoterapia

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej obserwowanych w czasie badań klinicznych działań niepożądanych, związanych z leczeniem, występujących u ponad połowy dorosłych pacjentów leczonych produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną, należały zmęczenie, ból głowy oraz reakcja w miejscu wstrzyknięcia. Do innych zgłaszanych działań niepożądanych, występujących u ponad 25% badanych, należały nudności, dreszcze, bezsenność, niedokrwistość, gorączka, bóle mięśni, astenia, ból łysienie, jadłowstręt, zmniejszenie masy ciała, depresja, wysypka i drażliwość. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane były w większości lekkie lub umiarkowanie nasilone i ustępowały bez konieczności zmian w dawkowaniu leku lub jego odstawienia. Zmęczenie, łysienie, świąd, nudności, jadłowstręt, zmniejszenie masy ciała, drażliwość oraz bezsenność występowały znacznie rzadziej u pacjentów leczonych produktem PegIntron w monoterapii niż u pacjentów, u których prowadzono leczenie skojarzone (patrz **Tabela 6**).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W czasie badań klinicznych lub podczas monitorowania prowadzonego po wprowadzeniu leku do obrotu, u osób dorosłych zostały zgłoszone działania niepożądane, występujące u pacjentów leczonych peginterferonem alfa-2b, w tym produktem PegIntron w postaci monoterapii lub produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną. Działania niepożądane zostały wymienione w **tabeli 6** zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 6 Działania niepożądane, zgłoszone u osób dorosłych w czasie badań klinicznych lub podczas monitorowania prowadzonego po wprowadzeniu leku do obrotu, występujące u pacjentów leczonych peginterferonem alfa-2b, w tym produktem PegIntron w monoterapii lub w skojarzeniu PegIntron + rybawiryna

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Zakażenie wirusowe*, zapalenie gardła*
Często:	Zakażenia bakteryjne (w tym posocznica), zakażenia grzybicze, grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, opryszczka, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie błony śluzowej nosa
Niezbyt często:	Zakażenie w miejscu wstrzyknięcia, zakażenie dolnych dróg oddechowych
Częstość nieznana:	Reaktywacja zapalenia wątroby typu B u pacjentów równocześnie zakażonych HCV i HBV
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Niedokrwistość, neutropenia
Często:	Niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia, limfadenopatia
Bardzo rzadko:	Niedokrwistość aplastyczna
Częstość nieznana:	Aplazja czerwonych krwinek

Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często:	Nadwrażliwość na leki
Rzadko:	Sarkoidoza
Częstość nieznana:	Ostre reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja i reakcje anafilaktyczne ze wstrząsem anafilaktycznym włącznie, samoistna plamica małopłytkowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa, toczeń rumieniowaty układowy
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Hipokalcemia, hiperurykemia, odwodnienie, zwiększenie łaknienia
Niezbyt często:	Cukrzyca, hipertrójglicydemia
Rzadko:	Cukrzycowa kwasica ketonowa
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo często:	Depresja, lęk*, labilność emocjonalna, zaburzenia koncentracji, bezsenność
Często:	Agresja, pobudzenie, gniew, zmniejszenie nastroju, niewłaściwe zachowanie, nerwowość, zaburzenia snu, zmniejszenie popędu płciowego, apatia, niezwykle sny, płaczliwość
Niezbyt często:	Samobójstwo, próby samobójcze, myśli samobójcze, psychoza, omamy, napady paniki
Rzadko:	Zaburzenia aktywność dwubiegunowe
Częstość nieznana:	Wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi, mania
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Ból głowy, zawroty głowy
Często:	Amnezja, osłabienie pamięci, omdlenia, migrena, ataksja, splątanie, nerwoból, parestezje, osłabienie wrażliwości na bodźce, nadwrażliwość na bodźce, wzmożone napięcie, senność, zaburzenie uwagi, drżenia, zaburzenie smaku
Niezbyt często:	Neuropatia, neuropatia obwodowa
Rzadko:	Drgawki
Bardzo rzadko:	Krwawienie naczyniowomózgowe, niedokrwienie naczyniowomózgowe, encefalopatia
Częstość nieznana:	Porażenie nerwu twarzowego, mononeuropatie
Zaburzenia oka	
Często:	Zaburzenie widzenia, niewyraźne widzenie, światłowstręt, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, zaburzenia czynności gruczołów łzowych, ból oka, suche oko
Niezbyt często:	Wysiękowe zapalenie siatkówki
Rzadko:	Utrata ostrości widzenia lub pola widzenia, wylewy do siatkówki, retinopatie, zamknięcie tętnicy siatkówkowej, zamknięcie żyły siatkówkowej, zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, obrzęk plamki żółtej
Częstość nieznana:	Surowicze odwarstwienie siatkówki
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	Upośledzenie lub utrata słuchu, szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Niezbyt często:	Ból ucha

Zaburzenia serca	
Często:	Kołatanie serca, tachykardia
Niezbyt często:	Zawał mięśnia sercowego
Rzadko:	Zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatia, arytmia, zapalenie osierdzia
Bardzo rzadko:	Niedokrwienie mięśnia sercowego
Częstość nieznana:	Wysięk osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca
Rzadko:	Zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często:	Duszność*, kaszel*
Często:	Dysfonia, krwawienie z nosa, zaburzenie oddychania, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, ból gardła i krtani
Bardzo rzadko:	Śródmiąższowe choroby płuc
Częstość nieznana:	Zwłóknienie płuc, tętnicze nadciśnienie płucne [#]
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Wymioty*, nudności, ból brzucha, biegunka, suche usta*
Często:	Dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej języka i warg, krwawienia z dziąseł, zaparcia, wzdęcia, guzy krwawnicowe, zapalenie warg, rozdęcie brzuszne, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, zaburzenia dotyczące zębów
Niezbyt często:	Zapalenie trzustki, ból w obrębie jamy ustnej
Rzadko:	Niedokrwienne zapalenie okrężnicy
Bardzo rzadko:	Wrzodziejące zapalenie okrężnicy
Częstość nieznana:	Przebarwienie języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Hiperbilirubinemia, powiększenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Łysienie, świąd*, suchość skóry*, wysypka*
Często:	Łuszczyca, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, zapalenie skóry, wysypka rumieniowata, wyprysk, poty nocne, nadmierne pocenie się, trądzik, czyrak, rumień, pokrzywka, zaburzenia struktury włosów, zaburzenia dotyczące paznokci
Rzadko:	Sarkoidoza skórna
Bardzo rzadko:	Zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Ból mięśni, ból stawów, ból kostno-mięśniowy
Często:	Zapalenie stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból w kończynach
Niezbyt często:	Ból kości, osłabienie mięśni
Rzadko:	Rabdomioliza, zapalenie mięśni, reumatoidalne zapalenie stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Częste oddawanie moczu, wielomocz, zmiany w moczu

Rzadko:	Uszkodzenie nerek, niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często:	Brak miesiączki, bóle piersi, krwotok miesiączkowy, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia dotyczące jajników, zaburzenia dotyczące pochwy, zaburzenie czynności seksualnych, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia*, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, astenia, drażliwość, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, ból
Często:	Ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, ból w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, obrzęk twarzy, obrzęki obwodowe, nieprawidłowe odczuwanie, pragnienie
Rzadko:	Martwica w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Zmniejszenie masy ciała

* Częste działania niepożądane ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zgłoszone w czasie badań klinicznych u pacjentów leczonych produktem PegIntron w monoterapii.

Oznaczenie grupy produktów zawierających interferon, patrz punkt Tętniczne nadciśnienie płucne.

Opis wybranych działań niepożądanych u osób dorosłych

Większość przypadków neutropenii i małopłytkowości była łagodna (stopień 1. lub 2. według klasyfikacji WHO). Stwierdzono kilka przypadków neutropenii o cięższym przebiegu u pacjentów leczonych zalecanymi dawkami produktu PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną (stopień 3. według klasyfikacji WHO: 39 ze 186 [21%]; i stopień 4. według klasyfikacji WHO: 13 z 186 [7%]).

Podczas badania klinicznego u około 1,2% pacjentów leczonych produktem PegIntron lub interferonem alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną wystąpiły w czasie leczenia zagrożające życiu przypadki zaburzeń psychicznych (patrz punkt 4.4).

Objawy niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza arytmia, wydają się być związane z aktualną chorobą serca lub wcześniejszym leczeniem produktami o działaniu kardiotoksycznym (patrz punkt 4.4). Kardiomiopatię, która może przemijać po zaprzestaniu podawania interferonu, obserwowano rzadko u pacjentów, u których wcześniej nie stwierdzano choroby serca.

W związku ze stosowaniem produktów zawierających interferon alfa zgłaszano przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH), w szczególności u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia PAH (takimi jak nadciśnienie wrotne, zakażenie wirusem HIV, marskość wątroby). Zdarzenia zgłaszano w różnych punktach czasowych, zazwyczaj kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia interferonem alfa.

Rzadko donoszono o zaburzeniach dotyczących narządu wzroku, związanych z interferonami alfa. Objawy miały one retinopatie (w tym obrzęk plamki żółtej), krwotoki do siatkówki, zamknięcie tętnicy lub żyły siatkówki, wysiękowe zapalenie siatkówki, zmniejszenie ostrości wzroku lub zawężenie pola widzenia, zapalenie nerwu wzrokowego i tarczę zastoinową (patrz punkt 4.4).

Po podaniu interferonu alfa obserwowano różnorodne choroby autoimmunologiczne i zaburzenia o podłożu immunologicznym, w tym zaburzenia czynności tarczycy, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów (ujawnienie lub nasilenie istniejącej choroby), samoistną i zakrzepową plamicę krwotoczną z małopłytkowością, zapalenie naczyń, neuropatie w tym zaburzenia w obrębie jednego nerwu (mononeuropatia) oraz zespół Vogta-Koyanagi-Harady (patrz także punkt 4.4).

Pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem HCV i HIV

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV, otrzymujących produkt PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną, do innych działań niepożądanych (których nie obserwowano u pacjentów zakażonych tylko wirusem HCV), opisywanych w badaniach klinicznych z częstością występowania większą niż 5%, należały: grzybica drożdżakowa jamy ustnej (14%), nabyta lipodystrofia (13%), zmniejszenie liczby limfocytów CD4+ (8%), zmniejszenie łaknienia (8%), zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (9%), ból pleców (5%), zwiększenie aktywności amylazy w surowicy krwi (6%), zwiększenie stężenia kwasu mlekowego w surowicy krwi (5%), cytolityczne zapalenie wątroby (6%), zwiększenie aktywności lipazy (6%), bóle kończyn (6%).

Opis wybranych działań niepożądanych

Cytotoksyczność mitochondrialna

Opisywano występowanie cytotoksyczności mitochondrialnej i kwasicy mleczanowej u pacjentów zakażonych wirusem HIV, otrzymujących leczenie NRTI w skojarzeniu z rybawiryną, stosowaną w leczeniu jednoczesnego zakażenia wirusem HCV (patrz punkt 4.4).

Wartości laboratoryjne u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV

Chociaż toksyczne działanie hematologiczne w postaci neutropenii, małopłytkowości i niedokrwistości występuje częściej u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV, większość z tych nieprawidłowości może być korygowana poprzez zmianę dawki i rzadko konieczne jest przedwczesne zakończenie leczenia (patrz punkt 4.4). Zakażenia hematologiczne były częściej opisywane u pacjentów otrzymujących produkt PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących produkt interferonu alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną. W Badaniu 1 (patrz punkt 5.1) zmniejszenie bezwzględnej liczby neutrofilów poniżej wartości 500 komórek/mm³ obserwowano w przypadku 4% (8/194) pacjentów, a zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej wartości 50 000/mm³ w przypadku 4% (8/194) pacjentów otrzymujących produkt PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną. Niedokrwistość (wartość hemoglobiny < 9,4 g/dl) była opisywana u 12% (23/194) pacjentów leczonych produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną.

Zmniejszenie liczby limfocytów CD4+

Leczenie produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną było związane ze zmniejszeniem bezwzględnej liczby limfocytów CD4+ w ciągu pierwszych 4 tygodni terapii bez zmniejszenia się odsetka tych komórek. Zmniejszenie liczby limfocytów CD4+ było odwracalne po zmianie dawki lub przerwaniu terapii. Leczenie produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną nie miało zauważalnego negatywnego wpływu na kontrolowanie miana wirusa HIV w czasie leczenia i po jego zakończeniu. W przypadku pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HCV/HIV i liczbą limfocytów CD4+ mniejszą niż 200/mm³ dostępny jest ograniczony zasób danych (n = 25) dotyczących bezpieczeństwa leczenia (patrz punkt 4.4).

Należy odwołać się do ChPL odpowiedniego produktu leczniczego z grupy leków przeciwretrowirusowych, który ma być stosowany jednocześnie z terapią przeciw HCV, w celu zdobycia dodatkowych informacji oraz porad na temat postępowania związanego z działaniem toksycznym każdego z leków oraz możliwością nakładania się z profilem toksyczności produktu PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną.

Dzieci i młodzież

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniu klinicznym z udziałem 107 dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat), leczonych produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną, modyfikacje dawek były konieczne u 25% pacjentów, najczęściej z powodu niedokrwistości, neutropenii i utraty masy ciała. Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży był zazwyczaj zbliżony do działań niepożądanych obserwowanych u osób dorosłych, chociaż u dzieci może wystąpić zahamowanie wzrostu. Podczas trwającego do 48 tygodni leczenia skojarzonego z zastosowaniem produktu PegIntron i rybawiryny zaobserwowano zahamowanie wzrostu, powodujące u niektórych pacjentów niższy wzrost (patrz punkt 4.4). Utrata masy ciała i zahamowanie wzrostu występowały bardzo często podczas leczenia (pod koniec leczenia, średnie zmniejszenie percentyla masy ciała i wzrostu w stosunku do początku

leczenia, wynosiło odpowiednio 15 percentyli i 8 percentyli), a przy tym zahamowaniu uległo tempo wzrostu (< 3 percentyli u 70% pacjentów).

Pod koniec 24-tygodniowego okresu obserwacji po leczeniu u wszystkich pacjentów, średnie zmniejszenie percentyla wzrostu i masy ciała, w stosunku do początku leczenia, nadal wynosiło odpowiednio 3 percentyle oraz 7 percentyli, a u 20% dzieci, które kontynuowały leczenie, zaobserwowano zahamowanie wzrostu (tempo wzrostu < 3 percentyli). Do trwającego 5 lat badania z długotrwałą obserwacją kontrolną włączono dziewięćdziesięcioro czworo spośród 107 dzieci. Wpływ na wzrost był mniejszy u dzieci leczonych przez 24 tygodnie niż u tych, które leczono przez 48 tygodni. W okresie wyznaczonym od daty poprzedzającej rozpoczęcie leczenia do zakończenia długotrwałej obserwacji kontrolnej u dzieci leczonych przez 24 tygodnie i 48 tygodni stwierdzono zmniejszenie wzrostu odpowiednio o 1,3 oraz 9,0 percentyla w stosunku do wieku. U dwudziestu czterech procent dzieci (11/46) leczonych przez 24 tygodnie i 40% dzieci (19/48) leczonych przez 48 tygodni w okresie wyznaczonym od daty poprzedzającej rozpoczęcie leczenia do zakończenia 5-letniej długotrwałej obserwacji kontrolnej wykazano zmniejszenie wzrostu o ponad 15 percentyli w stosunku do wieku w porównaniu z poziomem początkowym sprzed leczenia. U jedenastu procent dzieci (5/46) leczonych przez 24 tygodnie i 13% dzieci (6/48) leczonych przez 48 tygodni obserwowano zmniejszenie wzrostu o ponad 30 percentyli w stosunku do wieku w porównaniu z poziomem początkowym w okresie wyznaczonym od daty poprzedzającej rozpoczęcie leczenia do zakończenia 5-letniej długotrwałej obserwacji kontrolnej. W okresie wyznaczonym od daty poprzedzającej rozpoczęcie leczenia do zakończenia długotrwałej obserwacji kontrolnej u dzieci leczonych przez 24 tygodnie i 48 tygodni odnotowano zmniejszenie masy ciała odpowiednio o 1,3 oraz 5,5 percentyla w stosunku do wieku. W okresie wyznaczonym od daty poprzedzającej rozpoczęcie leczenia do zakończenia długotrwałej obserwacji kontrolnej u dzieci leczonych przez 24 tygodnie i 48 tygodni wartość wskaźnika masy ciała (BMI) zmniejszyła się odpowiednio o 1,8 oraz 7,5 percentyla. Zmniejszenie średniego percentyla wzrostu po 1 roku długotrwałej obserwacji było najbardziej wyraźne wśród dzieci w wieku przedpokwitaniowym. U dzieci leczonych przez 48 tygodni obserwowane w fazie leczenia zmniejszenie wzrostu, masy ciała i wartości BMI w porównaniu z populacją standardową nie w pełni powróciło do normy na zakończenie okresu długotrwałej obserwacji kontrolnej (patrz punkt 4.4).

W fazie leczenia w tym badaniu najczęstszymi działaniami niepożądanymi u wszystkich pacjentów były: gorączka (80%), bóle głowy (62%), neutropenia (33%), uczucie zmęczenia (30%), utrata apetytu (29%) i rumień w miejscu wstrzyknięcia (29%). Tylko 1 pacjent przerwał leczenie w wyniku działania niepożądanego (małopłytkowość). Większość działań niepożądanych zaobserwowanych w tym badaniu miała lekkie lub umiarkowane nasilenie. Ciężkie działania niepożądane zaobserwowano u 7% (8/107) wszystkich pacjentów. Pobejmowały one ból w miejscu wstrzyknięcia (1%), bóle kończyn (1%), bóle głowy (1%), neutropenię (1%) i gorączkę (4%). Ważnymi działaniami niepożądanymi, jakie wystąpiły po zastosowaniu leczenia w tej populacji pacjentów, były: nerwowość (8%), agresja (3%), złość (2%), depresja lub zmniejszenie nastroju (4%) i niedoczynność tarczycy (3%), a 5 pacjentów otrzymało leczenie lewotyroksyną z powodu niedoczynności tarczycy lub podwyższonego stężenia TSH.

Tabela 7. Zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 7 wymieniono działania niepożądane związane z leczeniem produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną w grupie dzieci i młodzieży. Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 7 Działania niepożądane zgłaszane bardzo często, często i niezbyt często w grupie dzieci i młodzieży w czasie badań klinicznych dotyczących leczenia produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często:	Zakażenia grzybicze, grypa, opryszczka wargowa, zapalenie ucha środkowego, paciorkowcowe zapalenie gardła, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie zatok
Niezbyt często:	Zapalenie płuc, glistnica, owsica, półpasiec, zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie dróg moczowych, zapalenie żołądka i jelit
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Niedokrwistość, leukopenia, neutropenia
Często:	Trombocytopenia, limfadenopatia
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Myśli samobójcze [§] , próby samobójcze [§] , depresja, agresja, labilność emocjonalna, gniew, pobudzenie, lęk, zmiany nastroju, niepokój, nerwowość, bezsenność
Niezbyt często:	Nietypowe zachowania, zmniejszenie nastroju, zaburzenia emocjonalne, uczucie strachu, koszmary nocne
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Ból głowy, zawroty głowy
Często:	Zaburzenie smaku, omdlenia, zaburzenia koncentracji, senność, sen słabej jakości
Niezbyt często:	Nerwoból, letarg, parestezja, hipostezja, pobudzenie psychoruchowe, drżenie
Zaburzenia oka	
Często:	Bóle gałek ocznych
Niezbyt często:	Krwotoki spojówkowe, świąd oka, zapalenie rogówki, nieostre widzenie, światłowstręt
Zaburzenia uszu i błędnika	
Często:	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	
Często:	Kołatanie serca, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Uderzenia gorąca
Niezbyt często:	Niedociśnienie tętnicze, błądność
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Kaszel, krwawienia z nosa, bóle gardła i krtani
Niezbyt często:	Świsty, dyskomfort w nosie, wyciek wodnisty z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, wymioty, nudności
Często:	Biegunka, aftowe zapalenie jamy ustnej, rozszczep wargi, owrzodzenie ust, dyskomfort w żołądku, ból w obrębie jamy ustnej
Niezbyt często:	Niestrawność, zapalenie dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często:	Powiększenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Łysienie, suchość skóry
Często:	Świąd, wysypka, wysypka rumieniowata, wyprysk, trądzik, rumień
Niezbyt często:	Nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, złuszczenie skóry, zaburzenia pigmentacji, atopowe zapalenie skóry, odbarwienia skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Ból stawów, ból mięśni
Często:	Ból kostno-mięśniowy, ból kończyn, ból pleców
Niezbyt często:	Skurcze mięśni, drżenie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często:	Białkomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często:	Kobiety: bolesne miesiączkowanie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Rumień w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, gorączka, zeszywnienie, infekcja grypopodobna, osłabienie, ból, złe samopoczucie, drażliwość
Często:	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, suchość w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, uczucie zimna
Niezbyt często:	Ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, bóle twarzy
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Zmniejszenie wskaźnika wzrostu [zmniejszenie wzrostu i (lub) masy ciała w stosunku do wieku]
Często:	Zwiększenie stężenia tyreotropiny, zwiększenie stężenia tyreoglobuliny
Niezbyt często:	Dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko tarczycy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Niezbyt często:	Kontuzje

[§] efekt klasy produktów leczniczych zawierających interferon alfa - zgłoszone w standardowym leczeniu interferonem u dorosłych pacjentów oraz u dzieci i młodzieży; zgłoszone w leczeniu produktem leczniczym PegIntron dorosłych pacjentów.

Opis wybranych działań niepożądanych u dzieci i młodzieży

Większość nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w badaniu klinicznym produktu PegIntron i rybawiryny miało nasilenie lekkie lub umiarkowane. Jeśli nastąpi zmniejszenie stężenia hemoglobiny, liczby krwinek białych, płytek krwi, neutrofilów oraz zwiększenie stężenia bilirubiny, może być konieczne zmniejszenie dawek lub całkowite przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2).

Wprowadzie u niektórych pacjentów leczonych produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną w badaniu klinicznym obserwowano nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, to jednak wartości te powróciły do poziomu początkowego w okresie kilku tygodni po zakończeniu leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Zanotowano 10,5-krotne przekroczenie dawki produktu PegIntron. Maksymalna dawka dobową, której podanie zostało odnotowane to 1200 mikrogramów w jednym dniu. Działania niepożądane obserwowane po przedawkowaniu są podobne do określonego już profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego PegIntron, jednak działania te mogą być cięższe. Nie wykazano skuteczności standardowych metod zwiększających eliminację produktu leczniczego z organizmu. W związku z tym, że nie istnieje żadne specyficzne antidotum na produkt PegIntron, w przypadku przedawkowania należy uważnie obserwować pacjenta oraz wdrożyć leczenie objawowe. Zaleca się, aby lekarz prowadzący skonsultował się ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia zatruc, jeśli jest dostępny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, interferony, kod ATC: L03AB10.

Rekombinowany interferon alfa-2b jest kowalencyjnie połączony z glikolem monometoksypolietylenowym. Średnio na 1 mol polimeru przypada mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 31 300 daltonów, z których około 19 300 stanowi część białkowa.

Mechanizm działania

Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że biologiczna aktywność produktu PegIntron pochodzi z zawartej w nim cząsteczki interferonu alfa-2b.

Interferony działają przez łączenie się ze specyficznymi receptorami błonowymi znajdującymi się na powierzchni komórek. Badania innych interferonów wykazały ich specyfikę gatunkową. Jednakże niektóre gatunki małp (np. rezusy) są wrażliwe na farmakodynamiczną stymulację interferonami ludzkimi typu I.

Po połączeniu z błoną komórkową interferon zapoczątkowuje ciąg wewnątrzkomórkowych reakcji, obejmujących indukcję niektórych enzymów. Uważa się, że proces ten przynajmniej częściowo warunkuje różne rodzaje komórkowej odpowiedzi na interferon, w tym hamowanie replikacji wirusa w komórkach zakażonych wirusem, hamowanie proliferacji komórek oraz działania immunomodulujące, takie jak zmiana aktywności fagocytarnej makrofagów i nasilenie specyficznej cytotoksyczności limfocytów w stosunku do komórek docelowych. Każde z wymienionych działań lub wszystkie razem mogą warunkować lecznicze działania interferonu.

Rekombinowany interferon alfa-2b hamuje także replikację wirusów w warunkach *in vitro* i *in vivo*. Chociaż dokładny mechanizm przeciwwirusowego działania rekombinowanego interferonu alfa-2b jest nieznany, wydaje się, że zmienia on metabolizm komórki gospodarza. Działanie to powoduje zahamowanie replikacji wirusa, a jeżeli dojdzie do replikacji, wiriony potomne nie są zdolne do opuszczenia komórki.

Działanie farmakodynamiczne

Farmakodynamikę produktu PegIntron oceniano w badaniu wykonanym u zdrowych ochotników, otrzymujących jednorazowo wzrastające dawki. U uczestników badań mierzono zmiany temperatury w jamie ustnej, stężenia białek efektorowych, takich jak neopteryna surowicy i 2'5'-syntetaza oligoadenylationowa (2'5'-OAS) oraz liczbę krwinek białych i neutrofili. U osób otrzymujących PegIntron występowało lekkie, zależne od dawki, zwiększenie temperatury ciała. Po podaniu pojedynczych dawek produktu PegIntron od 0,25 do 2,0 mikrogramów/kg mc./tydzień, stężenia neopteryny w surowicy zwiększały się w sposób zależny od dawki. Zmniejszenie liczby neutrofili i krwinek białych obserwowane pod koniec 4. tygodnia było skorelowane z dawką produktu PegIntron.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania – dorośli

Terapia trójkowa produktem PegIntron z rybawiryną i boceprewirem

Patrz ChPL boceprewiru.

PegIntron w monoterapii i terapia dwulekowa produktem PegIntron i rybawiryną

Pacjenci wcześniej nieleczeni

Przeprowadzono dwa podstawowe badania kliniczne, jedno (C/I97-010) z produktem PegIntron w monoterapii; drugie (C/I98-580) z produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjenci zakwalifikowani do tych badań mieli przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C potwierdzone dodatnim wynikiem badania HCV-RNA (> 30 j.m./ml) metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR, ang. polymerase chain reaction), biopsją wątroby potwierdzającą histologicznie diagnozę przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby bez innych przyczyn przewlekłego zapalenia wątroby oraz nieprawidłową aktywnością AlAT w surowicy.

W badaniu klinicznym dotyczącym stosowania produktu PegIntron w monoterapii u wcześniej nieleczonych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, wszystkich 916 pacjentów leczono produktem PegIntron (0,5; 1,0 lub 1,5 mikrograma/kg mc./tydzień) przez jeden rok z 6-miesięcznym okresem obserwacji po ukończeniu badania. Dodatkowo 303 pacjentów otrzymywało interferon alfa-2b (3 mln j.m. trzy razy w tygodniu) jako produkt porównawczy. Badania te wykazały wyższą skuteczność produktu PegIntron w porównaniu do interferonu alfa-2b (**Tabela 8**).

W badaniach dotyczących skojarzonego stosowania produktu PegIntron, 1530 dotychczas nieleczonych pacjentów stosowano przez rok jeden z poniższych schematów leczenia:

- PegIntron (1,5 mikrograma/kg mc./tydzień) + rybawiryna (800 mg/dobę), (n = 511).
- PegIntron (1,5 mikrograma/kg mc./tydzień przez jeden miesiąc, a następnie przez 11 miesięcy 0,5 mikrograma/kg mc./tydzień) + rybawiryna (1000/1200 mg/dobę), (n = 514).
- Interferon alfa-2b (3 mln j.m. trzy razy w tygodniu) + rybawiryna (1000/1200 mg/dobę), (n = 505).

W badaniu tym skojarzenie produktu PegIntron (1,5 mikrograma/kg mc./tydzień) z rybawiryną było znacznie skuteczniejsze niż skojarzenie interferonu alfa-2b z rybawiryną (**Tabela 8**), szczególnie u pacjentów zakażonych genotypem 1 wirusa (**Tabela 9**). Długotrwałą odpowiedź oceniano na podstawie wskaźnika odpowiedzi w 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Genotyp HCV oraz początkowe miano wirusa są znanymi czynnikami pozwalającymi przewidzieć stopień odpowiedzi. W przeprowadzonym badaniu wykazano jednak, że stopień odpowiedzi zależy również od dawki rybawiryny podawanej w skojarzeniu z produktem PegIntron lub interferonem alfa-2b. U pacjentów otrzymujących $> 10,6$ mg/kg mc. rybawiryny (dla typowego pacjenta o masie ciała 75 kg była to dawka 800 mg), bez względu na genotyp lub miano wirusa, stopień odpowiedzi był znacząco wyższy niż u pacjentów otrzymujących $\leq 10,6$ mg/kg mc. rybawiryny (**Tabela 9**).

U pacjentów otrzymujących $> 13,2$ mg/kg mc. rybawiryny stopień odpowiedzi był jeszcze wyższy.

Tabela 8 Trwała odpowiedź wirusologiczna (% pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV)

Dawkowanie	PegIntron w monoterapii				PegIntron + rybawiryna		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Liczba pacjentów	304	297	315	303	511	514	505
Odpowiedź na koniec leczenia	49%	41%	33%	24%	65%	56%	54%
Odpowiedź trwała	23%*	25%	18%	12%	54%**	47%	47%

P 1,5 PegIntron 1,5 mikrograma/kg mc.

P 1,0 PegIntron 1,0 mikrogram/kg mc.

P 0,5 PegIntron 0,5 mikrograma/kg mc.

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

P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrograma/kg mc.) + rybawiryna (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 do 0,5 mikrograma/kg mc.) + rybawiryna (1000/1200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 mln j.m.) + rybawiryna (1000/1200 mg)

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

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

Tabela 9 Trwała odpowiedź wirusologiczna po leczeniu produktem PegIntron + rybawiryna (w zależności od dawki rybawiryny, genotypu i miana wirusa)

Genotyp HCV	Dawka rybawiryny (mg/kg mc.)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Wszystkie genotypy	Wszystkie	54%	47%	47%
	≤ 10,6	50%	41%	27%
	> 10,6	61%	48%	47%
Genotyp 1	Wszystkie	42%	34%	33%
	≤ 10,6	38%	25%	20%
	> 10,6	46%	34%	34%
Genotyp 1 ≤ 600 000 j.m./ml	Wszystkie	53%	51%	45%
	≤ 10,6	74%	25%	33%
	> 10,6	71%	52%	45%
Genotyp 1 > 600 000 j.m./ml	Wszystkie	30%	27%	29%
	≤ 10,6	27%	25%	17%
	> 10,6	37%	27%	29%
Genotyp 2/3	Wszystkie	82%	80%	79%
	≤ 10,6	79%	73%	50%
	> 10,6	88%	80%	80%

P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrograma/kg mc.) + rybawiryna (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 do 0,5 mikrograma/kg mc.) + rybawiryna (1000/1200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 mln j.m.) + rybawiryna (1000/1200 mg)

W badaniu dotyczącym monoterapii produktem PegIntron, wpływ na jakość życia dawki 0,5 mikrograma/kg mc. był słabszy, niż dawki 1,0 mikrogram/kg mc. podawanej raz na tydzień lub dawki 3 mln j.m. interferonu alfa-2b podawanej trzy razy w tygodniu.

W trwającym 6 miesięcy innym badaniu klinicznym, 224 pacjentom z wirusem o genotypie 2 lub 3 podawano podskórną PegIntron w dawce 1,5 mikrograma/kg mc. raz w tygodniu w skojarzeniu z podawaną doustnie rybawiryną w dawce 800 mg – 1400 mg (w zależności od masy ciała; tylko 3 pacjentów ważących > 105 kg otrzymywało dawkę 1400 mg) (Tabela 10). Dwadzieścia cztery % pacjentów miało włóknienie z powstawaniem mostków lub marskość wątroby (Knodell 3/4).

Tabela 10 Odpowiedź wirusologiczna pod koniec leczenia, trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) i nawrót choroby w zależności od genotypu i miana wirusa*

	PegIntron 1,5 µg/kg mc./tydzień w skojarzeniu z rybawiryną w dawce 800-1400 mg/dobę		
	Odpowiedź pod koniec leczenia	Trwała odpowiedź wirusologiczna	Nawrót
Wszyscy pacjenci	94% (211/224)	81% (182/224)	12% (27/224)
HCV 2	100% (42/42)	93% (39/42)	7% (3/42)
≤ 600 000 j.m./ml	100% (20/20)	95% (19/20)	5% (1/20)
> 600 000 j.m./ml	100% (22/22)	91% (20/22)	9% (2/22)
HCV 3	93% (169/182)	79% (143/182)	14% (24/166)
≤ 600 000 j.m./ml	93% (92/99)	86% (85/99)	8% (7/99)
> 600 000 j.m./ml	93% (77/83)	70% (58/83)	23% (17/75)

* Każdego pacjenta z nieoznaczalnym mianem wirusa HCV-RNA w czasie wizyty kontrolnej w 12. tygodniu, dla którego brak danych z wizyty kontrolnej w 24. tygodniu, określano jako pacjenta, który uzyskał trwałą odpowiedź. Każdego pacjenta dla którego brak danych z wizyty kontrolnej w 12. tygodniu i kolejnych, określano jako pacjenta, który nie uzyskał trwałej odpowiedzi w 24. tygodniu.

Trwające 6 miesięcy leczenie w tym badaniu było lepiej tolerowane niż leczenie przez jeden rok w badaniu podstawowym dotyczącym leczenia skojarzonego; zaprzestanie leczenia: 5% wobec 14%, modyfikacja dawkowania: 18% wobec 49%.

W nieporównawczym badaniu klinicznym, 235 pacjentom z wirusem o genotypie 1 i niskim mianie wirusa (< 600 000 j.m./ml) podawano podskórnie PegIntron w dawce 1,5 mikrograma/kg mc. raz w tygodniu w skojarzeniu z rybawiryną w dawce zależnej od masy ciała. Całkowity wskaźnik trwałej odpowiedzi po 24 tygodniach leczenia wynosił 50%. Czterdzieści jeden procent pacjentów (97/235) miało nieoznaczalne stężenie HCV-RNA w osoczu w 4. i 24. tygodniu leczenia. W podgrupie tej wskaźnik trwałej odpowiedzi wirusologicznej wynosił 92% (89/97). Wysoki wskaźnik trwałej odpowiedzi w tej podgrupie pacjentów stwierdzono w czasie okresowej analizy (n=49) i potwierdzono prospektywnie (n=48).

Niewielka liczba wcześniejszych wyników wskazuje, że leczenie trwające 48 tygodni może być związane ze zwiększeniem wskaźnika trwałej odpowiedzi (11/11) i zmniejszeniem ryzyka nawrotu choroby (0/11 w porównaniu do 7/96 w wyniku leczenia trwającego 24 tygodnie).

W dużym, randomizowanym badaniu klinicznym, porównywano bezpieczeństwo i skuteczność 48-tygodniowego leczenia dwoma schematami produktu PegIntron z rybawiryną [PegIntron 1,5 µg/kg mc. i 1 µg/kg mc., podanie podskórne, raz w tygodniu, obie dawki w skojarzeniu z rybawiryną w dawce 800 do 1400 mg/dobę, podanie doustne (w dwóch dawkach podzielonych)] oraz peginterferonem alfa-2a 180 µg, podawanym pod skórę, raz w tygodniu, z rybawiryną w dawce 1000 do 1200 mg/dobę, podawaną doustnie (w dwóch dawkach podzielonych) u 3070 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C o genotypie 1. Reakcja na leczenie oceniano na podstawie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR, ang. Sustained Virologic Response), definiowanej jako niewykrywalne HCV-RNA 24 tygodnie po zakończeniu leczenia (patrz **Tabela 11**).

Tabela 11 Odpowiedź wirusologiczna w 12. tygodniu leczenia, po zakończeniu leczenia, częstość nawrotu choroby* i trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)

Grupa leczenia	% (liczba) pacjentów		
	PegIntron 1,5 µg/kg mc. + rybawiryna	PegIntron 1 µg/kg mc. + rybawiryna	peginterferon alfa-2a 180 µg + rybawiryna
Brak oznaczalnego HCV-RNA w 12. tygodniu leczenia	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)

Grupa leczenia	% (liczba) pacjentów		
	PegIntron 1,5 µg/kg mc. + rybawiryna	PegIntron 1 µg/kg mc. + rybawiryna	peginterferon alfa-2a 180 µg + rybawiryna
Odpowiedź po zakończeniu leczenia	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Częstość nawrotu choroby	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
SVR u pacjentów z brakiem oznaczalnego HCV- RNA w 12. tygodniu leczenia	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (Test PCR HCV-RNA z dolną granicą oznaczalności 27 j.m./ml)

Kryterium przerywania leczenia był brak wczesnej odpowiedzi wirusologicznej do 12. tygodnia leczenia (wykrywalne HCV-RNA ze zmniejszeniem stężenia HCV-RNA o $< 2 \log_{10}$ w porównaniu z wartością początkową).

We wszystkich trzech grupach leczenia odsetek pacjentów, u których uzyskała trwałą odpowiedź wirusologiczną był taki sam. U pacjentów pochodzenia afrykańskiego i amerykańskiego (takie pochodzenie jest złym czynnikiem rokowniczym dla eradykacji HCV) stosowanie leczenia skojarzonego produktem PegIntron (1,5 µg/kg mc.) z rybawiryną doprowadziło do uzyskania wyższego odsetka trwałej odpowiedzi wirusologicznej w porównaniu z dawką 1 µg/kg produktu PegIntron. Dla dawki produktu PegIntron 1,5 µg/kg mc. w skojarzeniu z rybawiryną odsetek trwałej odpowiedzi wirusologicznej był niższy u pacjentów z masywnością wątroby, u pacjentów z prawidłową aktywnością ALAT, u pacjentów z początkowym mianem wirusa $> 600\,000$ j.m./ml i u pacjentów w wieku > 40 lat. U pacjentów rasy białej stwierdzono wyższy odsetek trwałej odpowiedzi wirusologicznej w porównaniu z Afroamerykanami. Wśród pacjentów z niewykrywalnym HCV-RNA po zakończeniu leczenia odsetek wznów wynosił 24%.

Przewidywalność trwałej odpowiedzi wirusologicznej - pacjenci wcześniej nieleczeni: Odpowiedź wirusologiczna, definiowana jako co najmniej 2-log zmniejszenie lub brak oznaczalnego HCV-RNA w 12. tygodniu oraz definiowana jako co najmniej 1-log zmniejszenie lub brak oznaczalnego HCV-RNA w 4. tygodniu wykazuje (leczenie w 4. i 12. tygodniu) wartość prognostyczną dla trwałej odpowiedzi (Tabela 12).

Tabela 12 Wartość prognostyczna dla odpowiedzi wirusologicznej w czasie stosowania leczenia skojarzonego produktem PegIntron 1,5 µg/kg mc. + rybawiryna 800–1400 mg

	Negatywna			Pozytywna		
	Brak odpowiedzi w tygodniu leczenia	Brak trwałej odpowiedzi	Wartość prognostyczna - negatywna	Odpowiedź w tygodniu leczenia	Trwała odpowiedź	Wartość prognostyczna - pozytywna
Genotyp 1						
Tydzień 4*** (n=950)						
Ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA	834	539	65% (539/834)	116	107	92% (107/116)
Ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA lub ≥ 1 log zmniejszenie miana wirusa oznaczenia HCV-RNA	220	210	95% (210/220)	730	392	54% (392/730)
Tydzień 12*** (n=915)						
Ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA	508	433	85% (433/508)	407	328	81% (328/407)

	Negatywna			Pozytywna		
	Brak odpowiedzi w tygodniu leczenia	Brak trwałej odpowiedzi	Wartość prognostyczna - negatywna	Odpowiedź w tygodniu leczenia	Trwała odpowiedź	Wartość prognostyczna - pozytywna
Ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA lub ≥ 2 log zmniejszenie miana wirusa oznaczenia HCV-RNA	206	205	N/A [†]	709	402	57% (402/709)
Genotyp 2,3**						
Tydzień 12 (n=215)						
Ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA lub ≥ 2 log zmniejszenie miana wirusa oznaczenia HCV-RNA	2	1	50% (1/2)	213	177	83% (177/213)

* Genotyp 1 otrzymywał 48 tygodni leczenia

** Genotyp 2,3 otrzymywał 24 tygodnie leczenia

*** Przedstawione wyniki pochodzą z pojedynczego czasu badania. W 4. lub 12. tygodniu leczenia pacjenci mogli nie być badani lub mieć różne wyniki.

[†] Te kryteria zostały przedstawione w protokole: jeśli w 12. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest pozytywny i $< 2 \log_{10}$ w porównaniu z wartością początkową, należy przerwać leczenie pacjentów. Jeśli w 12. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest pozytywny i $\geq 2 \log_{10}$ w porównaniu z wartością początkową, wówczas w 24. tygodniu leczenia należy powtórzyć testy HCV-RNA i jeśli wynik będzie pozytywny, należy przerwać leczenie.

Negatywna wartość prognostyczna dla długotrwałej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów leczonych produktem PegIntron w monoterapii wynosiła 98%.

Pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem HCV i HIV

Przeprowadzono dwa badania kliniczne w grupie pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV. Uzyskane w obydwu badaniach wyniki przedstawiono w **Tabeli 13**. Badanie 1 (RIBAVIC; P01017) było randomizowanym, wielośrodkowym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano 412 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. Pacjenci losowo, podzieleni na dwie grupy, otrzymywali produkt PegIntron (1,5 µg/kg mc./tydzień) w skojarzeniu z rybawiryną (800 mg/dobę) lub interferon alfa-2b [3 MIU TIW (3 miliony jednostek międzynarodowych trzy razy w tygodniu)] w skojarzeniu z rybawiryną (800 mg/dobę) przez 48 tygodni z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu leczenia. Badanie 2 (P02080) było randomizowanym, jednośrodkowym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano 95 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. Pacjenci losowo podzieleni na 2 grupy, otrzymywali PegIntron (100 lub 150 µg/tydzień w zależności od masy ciała) w skojarzeniu z rybawiryną (800-1200 mg/dobę w zależności od masy ciała) lub interferon alfa-2b [3 MIU TIW (3 miliony jednostek międzynarodowych trzy razy w tygodniu)] w skojarzeniu z rybawiryną (800-1200 mg/dobę w zależności od masy ciała). Czas trwania leczenia wynosił 48 tygodni z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu terapii, z wyjątkiem pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 2 lub 3 oraz mianem wirusa $< 800\ 000$ j.m./ml (Amplicor), dla których czas trwania leczenia wynosił 24 tygodnie z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu terapii.

Tabela 13 Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) w zależności od genotypu uzyskana po leczeniu produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV

	Badanie 1 ¹			Badanie 2 ²		
	PegIntron (1,5 µg/kg mc./tydzień) + rybawiryna (800 mg/dobę)	Interferon alfa-2b (3 MIU TIW) + rybawiryna (800 mg/dobę)	Poziom istotności ^a	PegIntron (100 lub 150 ^c µg/tydzień) + rybawiryna (800-1200 mg/dobę) ^d	Interferon alfa-2b (3 MIU TIW) + rybawiryna (800-1200 mg/dobę) ^d	Poziom istotności ^b
Wszyscy	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotyp 1,4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotyp 2,3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

MIU = milion jednostek międzynarodowych; TIW = trzy razy w tygodniu

a: poziom istotności dla testu Cochran-Mantel Heanszel Chi-kwadrat

b: poziom istotności dla testu Chi-kwadrat

c: pacjenci o masie ciała mniejszej od 75 kg otrzymywali PegIntron w dawce 100 µg/tydzień, natomiast pacjenci o masie ciała 75 kg lub większej otrzymywali PegIntron w dawce 150 µg/tydzień

d: dawkowanie rybawiryny: 800 mg u pacjentów o masie ciała mniejszej 60 kg, 1000 mg u pacjentów o masie ciała 60-75 kg, 1200 mg u pacjentów o masie ciała większej od 75 kg

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

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

Odpowiedź histologiczna: Biopsje wątroby przeprowadzano przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu w Badaniu 1. Biopsaty wątroby uzyskano od 210 pacjentów z 412 badanych (51%). Zarówno wskaźnik Metavir, jak i liczba punktów w skali Ishak'a uległy obniżeniu u pacjentów leczonych produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną. Redukcja była istotna u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (-0,3 dla wskaźnika Metavir i -1,2 wg skali Ishak'a). U pacjentów, którzy nie zareagowali na leczenie, wskaźniki pozostały na stałym poziomie (-0,1 dla wskaźnika Metavir i -0,2 wg skali Ishak'a). Pod względem aktywności zmian histologicznych, u około jednej trzeciej pacjentów, u których uzyskano trwałą odpowiedź, obserwowano poprawę, zaś w żadnym z tych przypadków nie stwierdzono progresji. W odniesieniu do stopnia włóknienia, w tym badaniu nie obserwowano żadnej poprawy; stopień stłuszczenia wątroby znacząco się poprawił u pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 3.

Leczenie produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii

W nieporównawczym badaniu klinicznym, u 2293 pacjentów ze zwłóknieniem umiarkowanie nasilonym do ciężkiego, u których nie powiodło się stosowane wcześniej leczenie skojarzone interferonem alfa i rybawiryną, zastosowano w kolejnym leczeniu produkt PegIntron, podawany podskórnie raz w tygodniu w dawce 1,5 mikrograma/kg mc., w skojarzeniu z rybawiryną, podawaną w dawce dostosowanej do masy ciała.

Niepowodzenie wcześniejszego leczenia było definiowane jako nawrót choroby lub brak odpowiedzi na leczenie (dodatni wynik oznaczenia HCV-RNA pod koniec trwającej przynajmniej 12 tygodni terapii).

U pacjentów, u których stwierdzono ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 12. tygodniu leczenia, kontynuowano leczenie przez okres 48 tygodni, a następnie obserwowano ich przez kolejne 24 tygodnie po leczeniu. Odpowiedź w 12. tygodniu była definiowana jako nieoznaczalny poziom HCV-RNA po 12 tygodniach leczenia. Trwała odpowiedź wirusologiczna jest definiowana jako nieoznaczalny poziom HCV-RNA w 24 tygodnie po zakończeniu leczenia (**Tabela 14**).

Tabela 14 Stopień odpowiedzi na leczenie po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Pacjenci z nieoznaczalnym poziomem HCV–RNA w 12. tygodniu leczenia i trwałą odpowiedzią wirusologiczną po ponownym leczeniu					
	interferon alfa z rybawiryną		peginterferon alfa z rybawiryną		Ogólna populacja*
	Odpowiedź w 12. tygodniu % (n/N)	Trwała odpowiedź wirusologiczna % (n/N) 99% przedział ufności	Odpowiedź w 12. tygodniu % (n/N)	Trwała odpowiedź wirusologiczna % (n/N) 99% przedział ufności	Trwała odpowiedź wirusologiczna % (n/N) 99% przedział ufności
Ogólnie	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 (197/2293) 19,5; 23,9
Wcześniejsza odpowiedź					
Nawrót	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,6 (94/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotyp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
Brak odpowiedzi	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (53/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1385) 11,2; 15,9
Genotyp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1242) 7,7; 12,1
Genotyp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotyp					
1	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 41,4; 58,3	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)	63,0 (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 Wskaźnik nasilenia włóknienia					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Początkowe miano wirusa					
Wysokie miano wirusa (> 600 000 j.m./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

	Pacjenci z nieoznaczalnym poziomem HCV-RNA w 12. tygodniu leczenia i trwałą odpowiedzią wirusologiczną po ponownym leczeniu				
	interferon alfa z rybawiryną		peginterferon alfa z rybawiryną		Ogólna populacja*
	Odpowiedź w 12. tygodniu % (n/N)	Trwała odpowiedź wirusologiczna % (n/N) 99% przedział ufności	Odpowiedź w 12. tygodniu % (n/N)	Trwała odpowiedź wirusologiczna % (n/N) 99% przedział ufności	Trwała odpowiedź wirusologiczna % (n/N) 99% przedział ufności
Niskie miano wirusa ($\leq 600\ 000$ j.m./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 (26/848) 26,1; 34,2

Brak odpowiedzi określono jako dodatni wynik oznaczenia HCV-RNA w surowicy (osoczu) pod koniec co najmniej 12. tygodnia terapii. Poziom HCV-RNA w osoczu był oznaczany z zastosowaniem doświadczonej metody ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy oznaczania zawartości w centralnym laboratorium.

* Populacja przeznaczona do leczenia (ang. intent to treat population) obejmuje 7 pacjentów, dla których nie zostało potwierdzone co najmniej 12 tygodniowe wcześniejsze leczenie.

U prawie 36% (821/2286) spośród wszystkich badanych pacjentów poziom HCV-RNA w osoczu był niewykrywalny w 12. tygodniu. Oznaczenia zostały wykonane z użyciem doświadczonej metody, (próg wykrywalności wynosił 125 j.m./ml). W opisaniej podgrupie trwałą odpowiedź wirusologiczną obserwowano u 56% (463/823) pacjentów. W grupie pacjentów, u których nie powiodło się wcześniejsze leczenie niepegylowanym lub pegylowanym interferonem oraz stwierdzono ujemny wynik w 12. tygodniu, trwałą odpowiedź wirusologiczną obserwowano odpowiednio u 59% i 50% badanych. Wśród 480 pacjentów, u których w 12 tygodniu leczenia wykazano zmniejszenie miana wirusa o co najmniej 2 log, ale nadal wykrywano wirusa, 188 pacjentów kontynuowało terapię. U 12% tych pacjentów uzyskano trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR).

W grupie pacjentów, którzy nie zareagowali na wcześniejsze leczenie skojarzone pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną, prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w 12. tygodniu na kolejne leczenie było mniejsze niż u pacjentów, którzy nie zareagowali na wcześniejsze leczenie skojarzone niepegylowanym interferonem alfa i rybawiryną (odpowiednio 12,4% i 28,6%). Jednakże, jeśli uzyskano odpowiedź w 12 tygodniu, różnica w trwałej odpowiedzi wirusologicznej była niewielka, niezależnie od wcześniejszego leczenia lub wcześniejszej odpowiedzi.

Skuteczność długoterminowa - dorośli

Do badania z długoterminowym okresem monitorowania zakwalifikowano 567 pacjentów, leczonych we wcześniejszym badaniu produktem PegIntron (w skojarzeniu z rybawiryną lub bez). Celem badania była ocena czasu utrzymywania się trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) oraz wpływu utrzymującego się ujemnego wyniku obecności markerów wirusowych na wynik kliniczny.

327 pacjentów obserwowano długotrwale przez okres co najmniej 5 lat. Do nawrotu choroby doszło jedynie u 3 spośród 366 pacjentów, u których obserwowano trwałą odpowiedź.

Według obliczeń krzywej Kaplan-Meier'a, prawdopodobieństwo utrzymania się trwałej odpowiedzi w ciągu 5 lat dla wszystkich pacjentów wynosi 99% (95%, przy przedziale ufności: 98-100%). Trwała odpowiedź wirusologiczna występująca po leczeniu przewlekłego zakażenia HCV produktem PegIntron (w skojarzeniu z rybawiryną lub bez) polega na długotrwałym usunięciu wirusa i prowadzi do ustąpienia zakażenia wątroby oraz do klinicznego „wyleczenia” przewlekłego zakażenia HCV.

Jednakże, nie wyklucza to możliwości występowania schorzeń wątroby (w tym raka wątroby) u pacjentów z marskością wątroby.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania – dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku od 3 do 17 lat z wyrównanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i dającym się oznaczyć stężeniem HCV-RNA włączano do wieloośrodkowego badania i poddawano leczeniu rybawiryną w dawce 15 mg/kg mc. na dobę i produktem PegIntron w dawce 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ pc. raz w tygodniu przez 24 lub 48 tygodni, w zależności od genotypu HCV i początkowego miana wirusa. Wszystkich pacjentów obserwowano przez 24 tygodnie po leczeniu.

Leczenie otrzymało łącznie 107 pacjentów, z czego 52% było płci żeńskiej, 89% było rasy białej, 67% było zakażonych wirusem HCV o genotypie 1, a 63% było w wieku < 12 lat. W tej populacji przeważały dzieci z lekkim do średnio nasilonego wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Ze względu na brak danych dotyczących dzieci z szybkim rozwojem choroby oraz możliwość wystąpienia działań niepożądanych, należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka skojarzonego stosowania produktu PegIntron i rybawiryny w tej populacji (patrz punkty 4.1, 4.4 i 4.8). Wyniki badania są przedstawione w Tabeli 15.

Tabela 15 Wskaźniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) [$n^{a,b}$ (%)] u dzieci i młodzieży wcześniej nieleczonych według genotypu i czasu trwania leczenia – wszyscy pacjenci $n = 107$

	24 tygodnie	48 tygodni
Wszystkie genotypy	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotyp 1	-	38/72 (53%)
Genotyp 2	14/15 (93%)	-
Genotyp 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotyp 4	-	4/11 (80%)

a: Odpowiedź na leczenie była zdefiniowana jako niewykrywalny HCV-RNA 24 tygodnie po leczeniu, przy dolnej granicy wykrywalności = 125 j.m./ml.

b: n = liczba osób z odpowiedzią/liczba pacjentów z danym genotypem oraz takim samym przydzielonym czasem trwania leczenia.

c: Pacjenci z genotypem 3 i niskim mianem wirusa (< 600 000 j.m./ml) mieli otrzymywać leczenie przez 24 tygodnie, natomiast pacjenci z genotypem 3 i wysokim mianem wirusa ($\geq$ 600 000 j.m./ml) mieli otrzymywać leczenie przez 48 tygodni.

Skuteczność długoterminowa – dzieci i młodzież

Po zakończeniu leczenia w ramach badania wielośrodkowego 94 dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C włączono do trwającego pięcioletniego, długotrwałego, obserwacyjnego badania kontrolnego. U sześćdziesięciu trzech spośród tych pacjentów uzyskano trwałą odpowiedź na leczenie. Celem tego badania była coroczna ocena utrzymywania się trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) oraz ocena wpływu ciągłych ujemnych wyników wirusologicznych na wyniki kliniczne u pacjentów z trwałą odpowiedzią 24 tygodnie po leczeniu peginterferonem alfa-2b i rybawiryną prowadzonym przez 24 tygodnie lub przez 48 tygodni. Po upływie 5 lat badanie ukończyło 85% (80/94) wszystkich włączonych do niego osób i 86% (51/63) osób z trwałą odpowiedzią wirusologiczną. U żadnego dziecka z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (SVR) nie stwierdzono nawrotu w okresie 5 lat obserwacji kontrolnej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

PegIntron jest dobrze scharakteryzowaną, zmodyfikowaną glikolem polietylenowym (pegylowaną), pochodną interferonu alfa-2b i składa się głównie z frakcji monopegylowanych. Okres półtrwania produktu PegIntron w osoczu jest wydłużony w porównaniu z okresem półtrwania niepegylowanego interferonu alfa-2b. PegIntron ma zdolność przekształcania się do wolnego interferonu alfa-2b przez depegylację. Biologiczna aktywność pegylowanych izomerów jest jakościowo podobna, ale słabsza od aktywności wolnego interferonu alfa-2b.

po podaniu podskórnym produktu jego maksymalne stężenie w surowicy występuje między 15. a 44. godziną od podania i utrzymuje się do 48–72 godzin po podaniu.

Wartości C_{max} i AUC produktu PegIntron zwiększają się w sposób zależny od dawki. Średnia pozorna objętość dystrybucji wynosi 0,99 l/kg.

W trakcie wielokrotnego podawania produktu dochodzi do kumulacji immunoreaktywnych interferonów. Jednakże obserwuje się tylko nieznaczne zwiększenie aktywności biologicznej oznaczonej metodami biologicznymi.

Średni (SD) okres półtrwania produktu PegIntron w fazie eliminacji wynosi około 40 godzin (13,3 godzin), a klirens 22,0 ml/h/kg. Mechanizmy wpływające na klirens interferonów u człowieka nie zostały w pełni poznane. Jednakże wydalanie nerkowe stanowi mniejszą część (około 30%) klirensu całkowitego produktu PegIntron.

Zaburzenia czynności nerek

Klirens nerkowy stanowi około 30% klirensu całkowitego produktu PegIntron. W badaniu, w którym pacjentom z zaburzoną czynnością nerek podawano produkt w dawce pojedynczej (1,0 mikrogram/kg mc.) wartości C_{max} , AUC i okres półtrwania zwiększały się wraz ze stopniem niewydolności nerek.

Po wielokrotnym podaniu produktu PegIntron (1,0 mikrogram/kg mc. podawany podskórnie raz w tygodniu przez cztery tygodnie) klirens produktu PegIntron zmniejszył się średnio o 17% u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/minutę) i średnio o 44% u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/minutę) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Biorąc pod uwagę wyniki po podaniu jednorazowym klirens u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek niepoddawanych dializom i hemodializowanych był podobny. Dawkę produktu PegIntron stosowanego w monoterapii należy zmniejszyć u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4). U pacjentów z klirens kreatyniny < 50 ml/minutę nie wolno stosować produktu PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną (terapia dwulekowa lub trójlekowa) (patrz punkt 4.3).

Ze względu na dużą międzyosobniczą zmienność farmakokinetyki interferonu zaleca się ściśle nadzorowanie pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek w czasie leczenia produktem PegIntron (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki produktu PegIntron u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)

Nie stwierdzono wpływu wieku na farmakokinetykę produktu PegIntron podawanego podskórnie w dawce 1,0 mikrogram/kg mc. Dane wskazują, że nie ma konieczności zmiany dawkowania produktu PegIntron w związku z zaawansowanym wiekiem pacjenta.

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne produktu PegIntron i rybawiryny (w postaci kapsułek i roztworu doustnego) po podaniu wielokrotnym u dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oceniano w badaniu klinicznym. U dzieci i młodzieży otrzymujących odpowiednią do powierzchni ciała dawkę produktu PegIntron wynoszącą 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ pc./tydzień, szacunkowy wskaźnik narażenia w odstępie pomiędzy kolejnymi dawkami dawkowania po przekształceniu logarytmicznym określono na 58% (90% CI: 141-177%), wyższy niż u osób dorosłych otrzymujących dawkę 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./tydzień.

Czynniki neutralizujące interferon

Oznaczanie czynników neutralizujących interferon prowadzono w próbkach surowicy pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym produktu PegIntron. Czynniki neutralizującymi interferon są przeciwciała, które neutralizują przeciwwirusową aktywność interferonu. Czynniki neutralizujące występują u 1,1% pacjentów otrzymujących PegIntron w dawce 0,5 mikrograma/kg mc.

Przenikanie do płynu nasiennego

Badano przenikanie rybawiryny do płynu nasiennego. Jej stężenie w płynie nasiennym jest w przybliżeniu dwukrotnie większe niż w surowicy. Oszacowano jednak ogólny wpływ rybawiryny na organizm partnerki po współżyciu płciowym z leczonym pacjentem i okazało się, że pozostaje on znikomy w porównaniu z terapeutycznym stężeniem rybawiryny w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

PegIntron

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, nie były notowane w badaniach toksykologicznych prowadzonych na małpach. Badania te były ograniczone do 4 tygodni z powodu pojawienia się u większości małp przeciwciał skierowanych przeciwko interferonowi.

Nie badano wpływu produktu PegIntron na rozrodczość. Wykazano, że interferon alfa-2b działa poronnie u naczelnych. Takie działanie możliwe jest również w przypadku produktu PegIntron. Nie określono wpływu produktu na płodność. Nie wiadomo, czy składniki produktu są wydzielane z mlekiem zwierząt doświadczalnych lub mlekiem ludzkim (patrz punkt 4.6 dane dotyczące ciąży i laktacji u ludzi). PegIntron nie wykazywał właściwości genotoksycznych.

W przedklinicznych badaniach toksyczności ostrej i podostrej prowadzonych na gryzoniach i małpach, w standardowych badaniach wpływu na rozwój zarodka i płodu oraz w badaniach mutagenności *in vitro* wykazano względną nietoksyczność glikolu monometoksypolietylenowego (mPEG), uwalnianego z produktu PegIntron w trakcie metabolizmu *in vivo*.

PegIntron z rybawiryną

Podczas stosowania w skojarzeniu z rybawiryną, PegIntron nie powodował występowania innych działań poza tymi, które obserwowano podczas monoterapii. Główną zmianą związaną z leczeniem była przemijająca niedokrwistość o nasileniu lekkim do umiarkowanego. Jej ciężkość była większa niż w przypadku stosowania każdego z leków osobno.

Nie badano wpływu leczenia produktem PegIntron na wzrost, rozwój, dojrzałość płciową i zachowanie u zwierząt. W przedklinicznych badaniach toksyczności u młodych szczurów wykazano niewielkie, zależne od dawki rybawiryny, zmniejszenie tempa wzrostu (patrz punkt 5.3 ChPL produktu Rebetol, jeśli produkt PegIntron jest podawany w skojarzeniu z rybawiryną).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sodu wodorofosforan bezwodny
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Sacharoza
Polisorbat 80

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy należy rozpuszczać tylko w dołączonym rozpuszczalniku (patrz punkt 6.6).

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Przed rozpuszczeniem

3 lata.

Po rozpuszczeniu

Stabilność chemiczna i fizyczna w temperaturze 2°C-8°C utrzymuje się przez 24 godziny.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy użyć natychmiast po rozpuszczeniu. Jeżeli nie jest użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed podaniem leku odpowiada osoba podająca. Nie powinien on przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C-8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek znajduje się w 2 ml fiolce (ze szkła ołowiowego typu I), z korkiem z gumy butylowej w aluminiowej zdejmowanej osłonce z polipropylenową nasadką. Rozpuszczalnik znajduje się w 2 ml ampułce (ze szkła ołowiowego typu I).

PegIntron dostępny jest w następujących opakowaniach:

- 1 fiołka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 ampułka z rozpuszczalnikiem do stosowania parenteralnego;
- 1 fiołka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 ampułka z rozpuszczalnikiem do stosowania parenteralnego, 1 strzykawka, 2 igły do wstrzykiwań i 1 wacik;
- 4 fiołki z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 4 ampułki z rozpuszczalnikiem do stosowania parenteralnego;
- 4 fiołki z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 4 ampułki z rozpuszczalnikiem do stosowania parenteralnego, 4 strzykawki, 8 igieł do wstrzykiwań i 4 waciki;
- 6 fiolek z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 6 ampulek z rozpuszczalnikiem do stosowania parenteralnego;
- 12 fiolek z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 12 ampulek z rozpuszczalnikiem do stosowania parenteralnego, 12 strzykawek, 24 igły do strzykawki i 12 wacików.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

PegIntron 50 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek zawarty w każdej fiołce jest rozpuszczony w 0,7 ml wody do wstrzykiwań, aby można było podać do 0,5 ml roztworu. W czasie przygotowywania produktu PegIntron, kiedy dawka jest odmierzana i wstrzykiwana, dochodzi do utraty niewielkiej objętości roztworu. Dlatego każda fiołka zawiera nadmiar rozpuszczalnika i proszku produktu PegIntron, aby zapewnić podanie deklarowanej objętości 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań produktu PegIntron. Przygotowany roztwór ma stężenie 50 mikrogramów/0,5 ml.

PegIntron 80 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek zawarty w każdej fiołce jest rozpuszczony w 0,7 ml wody do wstrzykiwań, aby można było podać do 0,5 ml roztworu. W czasie przygotowywania produktu PegIntron, kiedy dawka jest odmierzana i wstrzykiwana, dochodzi do utraty niewielkiej objętości roztworu. Dlatego każda fiołka zawiera nadmiar rozpuszczalnika i proszku produktu PegIntron, aby zapewnić podanie deklarowanej objętości 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań produktu PegIntron. Przygotowany roztwór ma stężenie 80 mikrogramów/0,5 ml.

PegIntron 100 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek zawarty w każdej fiołce jest rozpuszczony w 0,7 ml wody do wstrzykiwań, aby można było podać do 0,5 ml roztworu. W czasie przygotowywania produktu PegIntron, kiedy dawka jest odmierzana i wstrzykiwana, dochodzi do utraty niewielkiej objętości roztworu. Dlatego każda fiołka zawiera nadmiar rozpuszczalnika i proszku produktu PegIntron, aby zapewnić podanie deklarowanej objętości 0,5 ml

roztworu do wstrzykiwań produktu PegIntron. Przygotowany roztwór ma stężenie 100 mikrogramów/0,5 ml.

PegIntron 120 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Proszek zawarty w każdej fiolce jest rozpuszczony w 0,7 ml wody do wstrzykiwań, aby można było podać do 0,5 ml roztworu. W czasie przygotowywania produktu PegIntron, kiedy dawka jest odmierzana i wstrzykiwana, dochodzi do utraty niewielkiej objętości roztworu. Dlatego każda fiolka zawiera nadmiar rozpuszczalnika i proszku produktu PegIntron, aby zapewnić podanie deklarowanej objętości 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań produktu PegIntron. Przygotowany roztwór ma stężenie 120 mikrogramów/0,5 ml.

PegIntron 150 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Proszek zawarty w każdej fiolce jest rozpuszczony w 0,7 ml wody do wstrzykiwań, aby można było podać do 0,5 ml roztworu. W czasie przygotowywania produktu PegIntron, kiedy dawka jest odmierzana i wstrzykiwana, dochodzi do utraty niewielkiej objętości roztworu. Dlatego każda fiolka zawiera nadmiar rozpuszczalnika i proszku produktu PegIntron, aby zapewnić podanie deklarowanej objętości 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań produktu PegIntron. Przygotowany roztwór ma stężenie 150 mikrogramów/0,5 ml.

Stosując jałową strzykawkę i igłę do wstrzykiwań należy do fiolki z produktem PegIntron wstrzyknąć 0,7 ml wody do wstrzykiwań. Lekko wstrząsnąć w celu dokładnego rozpuszczenia proszku. Następnie należy pobrać odpowiednią dawkę leku za pomocą jałowej strzykawki i wykonać wstrzyknięcie. Pełna instrukcja jest dołączona w formie aneksu do „Ulotki dla Pacjenta”

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych do podawania pozajelitowego, przed podaniem należy obejrzeć przygotowany roztwór. Po rozpuszczeniu roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny. Nie należy stosować roztworu w przypadku zmiany jego zabarwienia lub widocznych nierozpuszczonych cząsteczek. Wszelkie niewykorzystane pozostałości produktu należy wyrzucić.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PegIntron 50 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

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 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

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 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

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 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

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

PegIntron 150 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 maja 2000 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 maja 2010 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LICZĄCEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PegIntron 50 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

PegIntron 80 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

PegIntron 100 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

PegIntron 120 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

PegIntron 150 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

PegIntron 50 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera w przeliczeniu na białko 50 mikrogramów peginterferonu alfa-2b. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny dostarcza po rozpuszczeniu zgodnie z podanymi zaleceniami 50 mikrogramów peginterferonu alfa-2b w 0,5 ml.

PegIntron 80 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera w przeliczeniu na białko 80 mikrogramów peginterferonu alfa-2b. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny dostarcza po rozpuszczeniu zgodnie z podanymi zaleceniami 80 mikrogramów peginterferonu alfa-2b w 0,5 ml.

PegIntron 100 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera w przeliczeniu na białko 100 mikrogramów peginterferonu alfa-2b. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny dostarcza po rozpuszczeniu zgodnie z podanymi zaleceniami 100 mikrogramów peginterferonu alfa-2b w 0,5 ml.

PegIntron 120 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera w przeliczeniu na białko 120 mikrogramów peginterferonu alfa-2b. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny dostarcza po rozpuszczeniu zgodnie z podanymi zaleceniami 120 mikrogramów peginterferonu alfa-2b w 0,5 ml.

PegIntron 150 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera w przeliczeniu na białko 150 mikrogramów peginterferonu alfa-2b. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny dostarcza po rozpuszczeniu zgodnie z podanymi zaleceniami 150 mikrogramów peginterferonu alfa-2b w 0,5 ml.

Substancją czynną jest rekombinowany interferon alfa-2b* połączony kowalencyjnie z glikolem monometoksypolietylenowym. Siły działania tego związku nie należy porównywać z innymi pegyłowymi lub niepegyłowymi białkami z tej samej grupy terapeutycznej (patrz punkt 5.1).

*wytwarzany z zastosowaniem techniki rDNA przez szczep *E. coli*, do którego włączono metodą rekombinacji genetycznej plazmid zawierający gen interferonu alfa-2b, pochodzący z ludzkich leukocytów.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera 40 mg sacharozy w 0,5 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym.

Biały proszek.

Przejrzysty i bezbarwny rozpuszczalnik.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli (terapia trójlekowa)

PegIntron, w skojarzeniu z rybawiryną i boceprewirem (terapia trójlekowa), jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C), wywołanego zakażeniem wirusem genotypu 1, u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i powyżej) z wyrównaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (patrz punkt 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego produktem PegIntron z rybawiryną i boceprewirem należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) rybawiryny i boceprewiru.

Dorośli (terapia dwulekowa i monoterapia)

PegIntron jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat i powyżej) z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których stwierdza się RNA wirusa HCV (HCV-RNA), w tym pacjentów z wyrównaną marskością wątroby i (lub) współistniejącym zakażeniem wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby (patrz punkt 4.4).

PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną (terapia dwulekowa) jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych wcześniej nieleczonych pacjentów, w tym u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby oraz dorosłych pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednio stosowane leczenie skojarzone interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) z rybawiryną lub leczenie interferonem alfa w monoterapii (patrz punkt 5.1).

Monoterapia interferonem w tym produktem PegIntron, jest wskazana głównie w przypadku nietolerancji rybawiryny lub przeciwwskazań do jej stosowania.

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego produktem PegIntron i rybawiryną należy zapoznać się z ChPL rybawiryny.

Dzieci i młodzież (terapia dwulekowa)

PegIntron jest wskazany, w schemacie leczenia skojarzonego z rybawiryną w leczeniu dzieci w wieku 3 lat i powyżej oraz młodzieży, chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C wcześniej nieleczonych, bez cech dekompensacji czynności wątroby i ze stwierdzonym HCV-RNA.

Podejmując decyzję o nieodraczaniu leczenia do chwili osiągnięcia wieku dorosłego, należy wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone powodowało zahamowanie wzrostu, co u niektórych pacjentów może być nieodwracalne. Decyzję o rozpoczęciu leczenia należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie (patrz punkt 4.4).

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego produktem PegIntron i rybawiryną, należy zapoznać się z ChPL rybawiryny w postaci kapsułek lub roztworu doustnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane tylko przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Dawkowanie

PegIntron należy podawać raz w tygodniu, podskórnie. Dawkowanie u dorosłych zależy od tego, czy stosuje się leczenie skojarzone (terapia dwulekowa lub trójklekowa), czy monoterapię.

Leczenie skojarzone produktem PegIntron (terapia dwulekowa lub trójklekowa)

Terapia dwulekowa (PegIntron z rybawiryną): przeznaczona dla wszystkich pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i powyżej.

Terapia trójklekowa (PegIntron z rybawiryną i boceprewirem): przeznaczona dla wszystkich pacjentów dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, wywołanym zakażeniem wirusem genotypu 1.

Dorośli - dawkowanie

PegIntron w dawce 1,5 mikrograma/kg mc./tydzień w skojarzeniu z rybawiryną w postaci kapsulek.

Pacjentom o różnej masie ciała można podać, w skojarzeniu z rybawiryną, zalecaną dawkę 1,5 µg/kg mc. produktu PegIntron o różnej mocy, zgodnie z Tabelą 1. Rybawirynę w kapsułkach podaje się codziennie, doustnie, z jedzeniem, w dwóch podzielonych dawkach (rano i wieczorem).

Tabela 1 Dawkowanie w leczeniu skojarzonym*

Masa ciała (kg)	PegIntron		Rybawiryna w postaci kapsulek	
	Moc produktu PegIntron (µg/0,5 ml)	Podawanie raz w tygodniu (ml)	Całkowita dawka dobową rybawiryny (mg)	Liczba kapsulek (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: 2 rano, 2 wieczorem

b: 2 rano, 3 wieczorem

c: 3 rano, 3 wieczorem

d: 3 rano, 4 wieczorem

* Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania boceprewiru w terapii trójklekowej znajdują się w ChPL boceprewiru.

Dorośli - czas trwania leczenia - pacjenci wcześniej nieleczeni

Terapia trójklekowa: Patrz ChPL boceprewiru.

Terapia dwulekowa: Przewidywalność trwałej odpowiedzi wirusologicznej – w grupie pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 1, u których nie uzyskano niewykrywalnego miana HCV-RNA lub nie wystąpiła odpowiedź wirusologiczna w 4. lub 12. tygodniu leczenia, jest bardzo małe prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej i należy rozważyć przerwanie leczenia (patrz także punkt 5.1).

- Genotyp 1:

- U pacjentów, u których w 12 tygodniu leczenia brak oznaczalnego HCV-RNA, należy kontynuować leczenie przez dalsze dziewięć miesięcy (tj. łącznie 48 tygodni).

- Pacjentów, u których po 12 tygodniach leczenia będzie oznaczalne HCV-RNA, ale wystąpi zmniejszenie HCV-RNA o ≥ 2 log w porównaniu z wartością początkową, należy poddać

ponownej ocenie w 24. tygodniu leczenia. U pacjenta, u którego w tym punkcie czasowym HCV-RNA będzie nieoznaczalne, należy zastosować pełen kurs leczenia (tj. w sumie 48 tygodni). Natomiast, jeżeli w 24. tygodniu leczenia, HCV-RNA będzie w dalszym ciągu wykrywalne, należy rozważyć przerwanie leczenia.

- W podgrupie pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 i niskim mianie wirusa ($< 600\,000$ j.m./ml), u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu, leczenie można przerwać po 24 tygodniach terapii lub przedłużyć o kolejne 24 tygodnie (tj. całkowity czas terapii wyniesie 48 tygodni). Jednakże, leczenie trwające 24 tygodnie może być związane z większym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 48 tygodni (patrz punkt 5.1).
- Genotypy 2 lub 3:
Zaleca się, aby pacjentów leczyć terapią dwulekową przez 24 tygodnie, z wyjątkiem pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV, których należy leczyć przez 48 tygodni.
- Genotyp 4:
Uważa się, że pacjentów z wirusem o genotypie 4 jest trudniej leczyć, a ograniczone dane ($n=66$) wskazują, że czas leczenia jest porównywalny z czasem leczenia terapią dwulekową pacjentów o genotypie 1.

Dorośli - czas trwania leczenia - jednoczesne zakażenie wirusem HCV i HIV

Terapia dwulekowa: Zalecany czas trwania leczenia pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV wynosi 48 tygodni w terapii dwulekowej, niezależnie od genotypu.

Przewidywalność uzyskania lub braku odpowiedzi wirusologicznej w przypadku jednoczesnego zakażenia wirusem HCV i HIV - wykazano, że czynnikiem rokowniczym dla uzyskania trwałej odpowiedzi jest wczesna odpowiedź wirusologiczna do 12. tygodnia, definiowana jako dwukrotne zmniejszenie miana wirusa w skali logarytmicznej (2 log) lub niewykrywalne ilości HCV-RNA. Ujemna przewidywalna wartość dla uzyskania trwałej odpowiedzi u pacjentów z współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV leczonych produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną wynosiła 99% (67/68; Badanie 1) (patrz punkt 5.1). Dodatnia przewidywalna wartość obserwowana u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV, otrzymujących terapię dwulekową, wynosiła 50% (52/104; Badanie 1).

Dorośli - czas trwania leczenia – ponowne leczenie

Terapia trójkłowa: Patrz ChPL bocetwirusu.

Terapia dwulekowa: Przewidywalność trwałej odpowiedzi wirusologicznej - wszyscy pacjenci bez względu na genotyp, u których w 12. tygodniu leczenia miano HCV-RNA w surowicy jest poniżej granicy oznaczalności, powinni otrzymać terapię dwulekową: 48-tygodniową. U pacjentów z nawrotem choroby (miano HCV-RNA poniżej granicy oznaczalności) w 12. tygodniu leczenia, jest mało prawdopodobne uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej po 48 tygodniach terapii (patrz także punkt 5.1).

Nie badano terapii skojarzonej pegylowanym interferonem alfa-2b i rybawiryną, stosowanej powtórnie dłużej niż 48 tygodni, u pacjentów z genotypem 1, u których nie uzyskano odpowiedzi wirusologicznej.

Dzieci i młodzież (wyłącznie terapia dwulekowa) - dawkowanie

Dawkowanie u dzieci w wieku 3 lat i powyżej oraz młodzieży jest uzależnione od powierzchni ciała dla produktu leczniczego PegIntron oraz od masy ciała dla rybawiryny. Zalecana dawka produktu PegIntron wynosi $60\text{ }\mu\text{g/m}^2$ pc./tydzień podskórną, w skojarzeniu z rybawiryną 15 mg/kg mc./dobę doustnie w dwóch dawkach podzielonych podawanych z posiłkiem (rano i wieczorem).

Dzieci i młodzież (wyłącznie terapia dwulekowa) - czas trwania leczenia

- Genotyp 1:
Zalecany czas trwania leczenia terapią dwulekową wynosi jeden rok. Poprzez ekstrapolację danych klinicznych dotyczących leczenia skojarzonego z zastosowaniem standardowego interferonu u dzieci i młodzieży (ujemna wartość prognostyczna 96% dla interferonu alfa-2b i rybawiryny) określono, że u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi wirusologicznej

po upływie 12 tygodni leczenia, jest bardzo małe prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Dlatego zaleca się, aby u dzieci i młodzieży, otrzymujących PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną, odstawić leczenie, jeżeli w 12. tygodniu wartość HCV-RNA spadnie o $< 2 \log_{10}$ w porównaniu z wartością przed leczeniem, bądź w przypadku wykrycia HCV-RNA w 24. tygodniu leczenia.

- Genotyp 2 lub 3:
Zalecany czas trwania leczenia terapią dwulekową wynosi 24 tygodnie.
- Genotyp 4:
W badaniu klinicznym leczenia skojarzonego produktem PegIntron z rybawiryną leczono tylko 5 osób z grupy dzieci i młodzieży z genotypem 4. Zalecany czas trwania leczenia terapią dwulekową wynosi jeden rok. Zaleca się, aby u dzieci i młodzieży otrzymujących PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną należy przerwać leczenie, jeżeli w 12. tygodniu wartość HCV-RNA spadnie o $< 2 \log_{10}$ w porównaniu z wartością przed leczeniem bądź w przypadku wykrycia HCV-RNA w 24. tygodniu leczenia.

Monoterapia produktem PegIntron – dorośli

Dawkowanie

W monoterapii PegIntron podaje się w dawce 0,5 lub 1,0 $\mu\text{g/kg mc.}/\text{tydzień}$. Najmniejszą dostępną mocą produktu PegIntron jest 50 $\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$. Dlatego pacjentom, którym zalecono dawkę 0,5 $\mu\text{g/kg mc.}/\text{tydzień}$, należy podać objętość zawierającą przepisana dawkę zgodnie z Tabelą 2. Stosując 1,0 $\mu\text{g/kg mc.}/\text{tydzień}$ należy podobnie dostosować objętości lub można zastosować innej mocy tak, jak podano w Tabeli 2. Monoterapii produktem PegIntron nie badano u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV.

Tabela 2. Dawkowanie w monoterapii

	0,5 $\mu\text{g/kg mc.}$		1,0 $\mu\text{g/kg mc.}$	
Masa ciała (kg)	Moc produktu PegIntron ($\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$)	Podawanie raz w tygodniu (ml)	Moc produktu PegIntron ($\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$)	Podawanie raz w tygodniu (ml)
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Minimalna objętość, którą można podać wstrzykiwaczem, to 0,2 ml.

*Należy stosować fiołki.

**U pacjentów o masie ciała ponad 120 kg dawkę produktu PegIntron należy wyliczyć na podstawie indywidualnej masy ciała. Może to wymagać połączenia produktów zawierających PegIntron w różnych dawkach i o różnej objętości.

Czas trwania leczenia

U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź wirusologiczna w 12. tygodniu, należy kontynuować leczenie przez okres co najmniej trzech kolejnych miesięcy (tj. łącznie 6 miesięcy). Decyzję o przedłużeniu leczenia do jednego roku należy podjąć w oparciu o inne czynniki prognostyczne (np. genotyp, wiek > 40 lat, płeć męska, zwłóknienie mostkowe).

Modyfikacja dawkowania u wszystkich pacjentów (monoterapia i terapia skojarzona)

W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lub nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych w trakcie leczenia produktem PegIntron w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, należy modyfikować dawki produktu PegIntron i (lub) rybawiryny do czasu zmniejszenia się działań

niepożądanych. Nie zaleca się zmniejszania dawki boceprewiru. Nie wolno podawać boceprewiru bez produktu PegIntron i rybawiryny.

Należy podawać dawkę produktu PegIntron i rybawiryny, która jest jak najbardziej zgodna z zalecaną dawką standardową, ponieważ stosowanie się do zalecanego schematu może mieć duże znaczenie dla wyniku leczenia. Zasady modyfikacji dawkowania opracowano na podstawie badań klinicznych dotyczących modyfikacji dawkowania.

Zasady zmniejszania dawki w leczeniu skojarzonym

Tabela 2a. Zasady modyfikowania dawkowania w leczeniu skojarzonym na podstawie wyników badań laboratoryjnych

Parametry laboratoryjne	Zmniejszyć tylko dobową dawkę rybawiryny (patrz odnośnik 1), jeśli:	Zmniejszyć tylko dawkę produktu PegIntron (patrz odnośnik 2), jeśli:	Przerwać leczenie skojarzone, jeśli:
Hemoglobina	$\geq 8,5$ g/dl i < 10 g/dl	-	$< 8,5$ g/dl
Dorośli: hemoglobina u pacjentów ze stabilną chorobą serca w wywiadzie Dzieci i młodzież: nie dotyczy	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl w ciągu dowolnego, 4-tygodniowego okresu w trakcie trwania leczenia (stałe zmniejszenie dawki)		$< 8,5$ g/dl po 4 tygodniach od zmniejszenia dawki
Leukocyty	-	$\geq 1,0 \times 10^9/l$ i $< 1,0 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$
Neutrofile	-	$> 3,5 \times 10^9/l$ i $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Płytki krwi	-	$\geq 25 \times 10^9/l$ $< 50 \times 10^9/l$ (dorośli) $\geq 50 \times 10^9/l$ i $< 70 \times 10^9/l$ (dzieci i młodzież)	$< 25 \times 10^9/l$ (dorośli) $< 50 \times 10^9/l$ (dzieci i młodzież)
Bilirubina związana	-	-	2,5 x GGN*
Bilirubina wolna	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (przez > 4 tygodnie)
Kreatynina surowicy	-	-	$> 2,0$ mg/dl
Klirens kreatyniny	-	-	Należy przerwać leczenie rybawiryną, jeśli klirens kreatyniny < 50 ml/minutę
Aminotransferaza alaninowa (ALT)	-	-	2 x wartość początkowa i > 10 x GGN*
lub Aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)	-	-	2 x wartość początkowa i > 10 x GGN*

* Górna granica normy

Odnośnik 1. U pacjentów dorosłych dawka rybawiryny zostanie pierwszy raz zmniejszona o 200 mg/dobę (z wyjątkiem pacjentów otrzymujących produkt w dawce 1400 mg; w takim przypadku zmniejszenie dawki powinno wynosić o 400 mg/dobę). W razie konieczności dawka rybawiryny może być zmniejszona po raz drugi o kolejne 200 mg/dobę. Pacjenci, u których dawka rybawiryny zostanie zmniejszona do 600 mg na dobę, otrzymują jedną kapsułkę 200 mg rano i dwie kapsułki 200 mg wieczorem. U dzieci i młodzieży dawkę rybawiryny najpierw zmniejsza się do 12 mg/kg mc./dobę, a następnie do 8 mg/kg mc./dobę.

Oдношник 2. U pacjentów dorosłych dawka produktu PegIntron zostanie pierwszy raz zmniejszona do 1 µg/kg mc./tydzień. W razie konieczności dawka produktu PegIntron może być po raz drugi zmniejszona do 0,5 µg/kg mc./tydzień. U pacjentów stosujących PegIntron w monoterapii: w celu zmniejszenia dawki należy zapoznać się z punktem Zasady zmniejszania dawkowania produktu PegIntron w monoterapii. U dzieci i młodzieży dawkę produktu PegIntron najpierw zmniejsza się do 40 µg/m² pc./tydzień, a następnie do 20 µg/m² pc./tydzień.

Zmniejszenie dawki produktu PegIntron u dorosłych można osiągnąć przez zmniejszenie przepisanej objętości lub przez zastosowanie produktu o mniejszej mocy, jak przedstawiono w Tabeli 2b. Zmniejszenie dawki produktu PegIntron u dzieci i młodzieży jest osiągane przez modyfikowanie zalecanej dawki, w dwustopniowym procesie, rozpoczynając od 60 µg/m² pc./tydzień, do 40 µg/m² pc./tydzień, a następnie do 20 µg/m² pc./tydzień, jeśli to konieczne.

Tabela 2b Dwustopniowe zmniejszenie dawki produktu PegIntron w leczeniu skojarzonym u dorosłych

Pierwsze zmniejszenie dawki produktu PegIntron do 1 µg/kg mc.				Drugie zmniejszenie dawki produktu PegIntron do 0,5 µg/kg mc.			
Masa ciała (kg)	Moc produktu PegIntron (µg/0,5 ml)	Podawana dawka produktu PegIntron (µg)	Podawana objętość produktu PegIntron (ml)	Masa ciała (kg)	Moc produktu PegIntron (µg/0,5 ml)	Podawana dawka produktu PegIntron (µg)	Podawana objętość produktu PegIntron (ml)
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40-50	120	48	0,2	40-50	50	25	0,25
51-64	80	56	0,35	51-64	80	32	0,2
65-75	100	70	0,35	65-75	50	35	0,35
76-85	80	80	0,5	76-85	120	48	0,2
86-105	120	96	0,4	86-105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Zasady zmniejszania dawkowania produktu PegIntron w monoterapii u dorosłych

Zasady modyfikowania dawkowania u dorosłych pacjentów stosujących PegIntron w monoterapii przedstawiono w Tabeli 3a.

Tabela 3a Zasady modyfikowania dawkowania produktu PegIntron w monoterapii u dorosłych pacjentów na podstawie wyników badań laboratoryjnych

Parametry laboratoryjne	Zmniejszyć do połowy dawkę produktu PegIntron, jeśli:	Przerwać leczenie produktem PegIntron, jeśli:
Neutrofile	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ i $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Plaki krwi	$\geq 25 \times 10^9/l$ i $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

U dorosłych pacjentów, którzy stosują PegIntron w monoterapii w dawce wynoszącej 0,5 µg/kg masy ciała, zmniejszenie dawki można osiągnąć przez zmniejszenie zalecanej objętości roztworu o połowę w sposób przedstawiony w Tabeli 3b.

Tabela 3b Zmniejszenie dawki (0,25 µg/kg) produktu PegIntron przy schemacie podawania w monoterapii 0,5 µg/kg mc. u dorosłych

Masa ciała (kg)	Moc produktu PegIntron (µg/0,5 ml)	Podawana dawka produktu PegIntron (µg)	Podawana objętość produktu PegIntron (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

Minimalna objętość, którą można podać wstrzykiwaczem, to 0,2 ml.

*Należy stosować fiołki.

**U pacjentów o masie ciała ponad 120 kg dawkę produktu PegIntron należy wyliczyć na podstawie indywidualnej masy ciała. Może to wymagać połączenia produktów zawierających PegIntron w różnych dawkach i o różnej objętości.

U dorosłych pacjentów, którzy stosują 1,0 µg/kg mc. produktu PegIntron w monoterapii, zmniejszenie dawki można osiągnąć przez zmniejszenie przepisanej objętości o połowę lub przez zastosowanie mniejszej mocy, jak przedstawiono w Tabeli 3c.

Tabela 3c Zmniejszenie dawki (0,5 µg/kg) produktu PegIntron przy schemacie podawania w monoterapii 1,0 µg/kg mc. u dorosłych

Masa ciała (kg)	Moc produktu PegIntron (µg/0,5 ml)	Podawana dawka produktu PegIntron (µg)	Podawana objętość produktu PegIntron (ml)
30-35	50*		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

Minimalna objętość, którą można podać wstrzykiwaczem, to 0,2 ml.

*Należy stosować fiołki.

**U pacjentów o masie ciała ponad 120 kg dawkę produktu PegIntron należy wyliczyć na podstawie indywidualnej masy ciała. Może to wymagać połączenia produktów zawierających PegIntron w różnych dawkach i o różnej objętości.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Monoterapia

U pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności nerek produkt PegIntron należy stosować ostrożnie. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 10-50 ml/minutę) początkową dawkę produktu PegIntron, należy zmniejszyć o 25%. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/minutę) początkową dawkę produktu PegIntron, należy zmniejszyć o 50%. Nie ma dostępnych danych dotyczących podawania produktu PegIntron u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 ml/minutę (patrz punkt 5.2). Pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, w tym pacjentów poddawanych hemodializom, należy ściśle nadzorować. Jeśli czynność nerek w czasie stosowania produktu PegIntron ulega pogorszeniu należy przerwać leczenie.

Leczenie skojarzone

U pacjentów z klirensem kreatyniny < 50 ml/minutę nie wolno stosować produktu PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną (patrz ChPL rybawiryny). W przypadku podawania w terapii skojarzonej,

u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek należy ich ściśle monitorować ze względu na możliwość wystąpienia niedokrwistości.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie stosować produktu PegIntron u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, gdyż nie oceniano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w tej grupie pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Brak wyraźnego wpływu wieku na farmakokinetykę produktu PegIntron. Z danych uzyskanych u pacjentów w podeszłym wieku, którym jednorazowo podano produkt PegIntron wynika, że nie ma konieczności zmiany dawkowania ze względu na wiek (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

PegIntron można stosować w skojarzeniu z rybawiryną u dzieci w wieku 3 lat i powyżej.

Sposób podawania

PegIntron należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym. Informacje dotyczące specyficznych środków ostrożności dotyczących usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania znajdują się w punkcie 6.6. Pacjent może samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia produktu PegIntron, jeśli lekarz prowadzący uzna, że jest to właściwe rozwiązanie. W razie potrzeby należy zapewnić nadzór medyczny.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, jakiegokolwiek interferonu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub niepoddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich sześciu miesięcy (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie, wyniszczające choroby zasadnicze.
- Zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym lub inne choroby autoimmunologiczne w wywiadzie.
- Ciężkie zaburzenie czynności lub zdekompenzowana marskość wątroby.
- Wcześniej stwierdzone choroby targety nie poddające się leczeniu konwencjonalnymi metodami.
- Padaczka i (lub) zaburzenie czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN).
- Pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem HCV i HIV z marskością wątroby i liczbą ≥ 6 punktów wg skali Child-Pugh.
- Skojarzone stosowanie produktu leczniczego PegIntron z telbivudyną.

Dzieci i młodzież

- Występujące obecnie lub w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne, szczególnie ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze.

Leczenie skojarzone

Patrz również ChPL rybawiryny i boceprewiry, jeśli PegIntron stosuje się w leczeniu skojarzonym u pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia psychiczne i zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

U niektórych pacjentów w czasie leczenia produktem PegIntron, a nawet po jego zakończeniu, przede wszystkim w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia, obserwowano ciężkie objawy ze strony OUN, szczególnie depresję, myśli i próby samobójcze. Podczas leczenia interferonami alfa obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym agresywne zachowanie (czasami skierowane wobec innych, takie jak wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi), zaburzenia afektywne dwubiegunowe, mania, splątanie i zaburzenia stanu psychicznego. Zaleca się uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiegokolwiek objawy podmiotowe lub przedmiotowe zaburzeń psychicznych. Jeżeli wystąpią takie objawy niepożądane, lekarz prowadzący musi wziąć pod uwagę zagrożenie, jakie mogą

one stanowić i rozważyć konieczność odpowiedniego postępowania leczniczego. Jeżeli objawy zaburzeń psychicznych utrzymują się lub nasilają lub stwierdzi się myśli samobójcze lub wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi, zaleca się przerwanie leczenia produktem PegIntron. Pacjenta należy poddać leczeniu psychiatrycznemu, jeśli jest to konieczne.

Pacjenci z ciężkimi stanami psychicznymi występującymi aktualnie lub w wywiadzie

Jeśli stwierdzono konieczność leczenia peginterferonem alfa-2b u dorosłych pacjentów z ciężkimi stanami psychicznymi, występującymi aktualnie lub w wywiadzie, leczenie należy rozpocząć tylko po upewnieniu się, że wykonano właściwą indywidualną diagnostykę i wdrożono odpowiednie postępowanie medyczne tego stanu psychicznego.

- Stosowanie produktu PegIntron u dzieci i młodzieży z występującymi aktualnie lub w wywiadzie ciężkimi stanami psychicznymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). W czasie leczenia interferonem alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną i 6 miesięcy po jego zakończeniu, myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano inne psychiczne działania niepożądane (np. depresja, labilność emocjonalna i senność).

Pacjenci używający lub nadużywający substancji psychoaktywnych

U pacjentów zakażonych HCV, u których występują zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych (alkoholu, pochodnych konopi indyjskich, itp.), jest podwyższone ryzyko rozwoju nowych lub zaostrzenie już istniejących zaburzeń psychicznych podczas leczenia interferonem alfa. Jeśli u tych pacjentów zastosowanie interferonu alfa uzna się za konieczne, przed rozpoczęciem terapii należy określić, czy u pacjenta nie występują choroby psychiczne i wyrazić ocenę możliwości używania innych substancji psychoaktywnych oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie. W razie konieczności należy rozważyć wielodyscyplinarne podejście do problemu, uwzględniając w procesie oceny, leczenia i dalszej obserwacji pacjenta udział specjalisty z dziedziny zdrowia psychicznego lub specjalisty od uzależnień. W trakcie leczenia, a nawet po jego zakończeniu, pacjenta należy ściśle kontrolować. Jeśli wystąpią lub powrócą zaburzenia psychiczne lub związane z używaniem substancji psychoaktywnych, zaleca się wczesną interwencję.

Wzrost i rozwój (dzieci i młodzież)

W trakcie leczenia trwającego do 48 tygodni u pacjentów w wieku od 3 do 17 lat, często stwierdzano zmniejszenie masy ciała i zahamowanie wzrostu. Dostępne długoterminowe dane dotyczące dzieci leczonych pegylovanym interferonem w skojarzeniu z rybawiryną wskazują na istotne zahamowanie wzrostu. U trzydziestu dwóch pacjentów (30/94) po upływie 5 lat od zakończenia leczenia wykazano zmniejszenie wzrostu ponad 15 percentyli w stosunku do wieku (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka u dzieci

Należy dokładnie rozważyć spodziewane korzyści z leczenia w świetle wyników dotyczących bezpieczeństwa zaobserwowanych w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.8 i 5.1).

- Ważne jest, aby wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone indukowało zahamowanie wzrostu, powodujące u niektórych pacjentów niższy wzrost.
- Z zagrożeniem to należy rozważyć w świetle cech choroby występującej u dziecka, takich jak objawy progresji choroby (szczególnie włóknienie), choroby współistniejące, które mogą mieć niekorzystny wpływ na postęp choroby (takie jak równoczesne zakażenie wirusem HIV), a także czynniki prognostyczne odpowiedzi (genotyp HCV i miano wirusa).

Jeśli jest to tylko możliwe, dziecko należy leczyć po zakończeniu okresu pokwitania, aby zmniejszyć ryzyko zahamowania wzrostu. Mimo ograniczonej liczby danych, w trwającym 5 lat obserwacyjnym badaniu kontrolnym nie stwierdzono żadnych dowodów wskazujących na długotrwały wpływ na dojrzewanie płciowe.

Dosyć istotne otępienie i śpiączkę, w tym przypadki encefalopatii, obserwowano u niektórych pacjentów, zazwyczaj w podeszłym wieku, otrzymujących duże dawki i leczonych ze wskazań onkologicznych. Chociaż te objawy są zwykle przemijające, u niektórych pacjentów pełne ich

ustąpienie nastąpiło w okresie do trzech tygodni. Bardzo rzadko, po podaniu dużych dawek interferonu alfa, występowały napady padaczkowe.

Wszyscy pacjenci w wybranych badaniach dotyczących przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C mieli wykonaną biopsję wątroby przed włączeniem do badania, jednakże w pewnych przypadkach (np. u pacjentów z genotypem 2 i 3), możliwe jest rozpoczęcie leczenia bez histologicznego potwierdzenia. Należy poddać pod dyskusję aktualne wytyczne, aby ustalić czy biopsja wątroby jest konieczna przed rozpoczęciem leczenia.

Ostra nadwrażliwość

Podczas leczenia interferonem alfa-2b rzadko obserwowano ostre reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksję). Jeżeli wystąpią takie reakcje podczas leczenia produktem PegIntron, należy przerwać jego stosowanie i niezwłocznie wdrożyć odpowiednią terapię. Występowanie przemijających wysypek nie powoduje konieczności przerwania leczenia.

Układ sercowo-naczyniowy

Podobnie jak w przypadku leczenia interferonem alfa-2b, należy ściśle monitorować dorosłych pacjentów leczonych produktem PegIntron, z zastoinową niewydolnością serca lub zawałem serca w wywiadzie i (lub) wcześniejszymi lub aktualnie występującymi zaburzeniami rytmu. U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności serca zaleca się wykonywanie badań elektrokardiograficznych przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem PegIntron. Zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe) poddają się zazwyczaj konwencjonalnemu leczeniu, ale może być konieczne zaprzestanie stosowania produktu PegIntron. Nie ma danych dotyczących dzieci i młodzieży z chorobą serca w wywiadzie.

Niewydolność wątroby

PegIntron zwiększa ryzyko wystąpienia dekompensacji czynności wątroby i zgonu u pacjentów z marskością wątroby. Podobnie jak w przypadku innych interferonów, należy przerwać leczenie produktem PegIntron u pacjentów, u których wartości wskaźników krzepnięcia zwiększą się, ponieważ może to wskazywać na dekompensację czynności wątroby. U pacjentów z marskością wątroby należy ściśle monitorować aktywność enzymów wątrobowych i wskaźniki czynności wątroby.

Gorączka

Gorączka może być związana z zespołem grypopodobnym, opisywanym często podczas leczenia interferonem; należy wykluczyć inne przyczyny długotrwałe utrzymującej się gorączki.

Nawodnienie

U pacjentów leczonych produktem PegIntron należy utrzymywać odpowiednie nawodnienie, ponieważ u niektórych pacjentów leczonych interferonami alfa obserwowano niedociśnienie związane z utratą płynów. Może być konieczne uzupełnianie płynów.

Zmiany w płucach

U pacjentów leczonych interferonem alfa rzadko obserwowano nacieki w płucach, śródmiąższowe zapalenie płuc i zapalenie płuc, prowadzące niekiedy do śmierci. U każdego pacjenta, u którego wystąpi gorączka, kaszel, duszność lub inne objawy ze strony układu oddechowego, należy wykonać zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej. Jeżeli zdjęcie uwidoczni nacieki w płucach lub istnieją dowody zaburzenia czynności płuc, pacjenta należy ściśle monitorować, a jeżeli jest to uzasadnione, leczenie interferonem alfa należy przerwać. Wydaje się, że natychmiastowe zaprzestanie podawania interferonu alfa i leczenie kortykosteroidami wiąże się z ustępowaniem objawów niepożądanych ze strony płuc.

Choroby autoimmunologiczne

Donoszono o powstawaniu autoprzeciwciał i rozwoju chorób z autoagresji podczas leczenia interferonami alfa. Pacjenci ze skłonnościami do rozwoju zaburzeń autoimmunologicznych mogą mieć zwiększone ryzyko ich rozwoju podczas leczenia interferonami alfa. Pacjentów z objawami

podmiotowymi lub przedmiotowymi przypominającymi choroby autoimmunologiczne należy dokładnie ocenić, a współczynnik ryzyko-korzyść dalszego leczenia interferonem należy określić ponownie (patrz także punkt 4.4 Zmiany dotyczące tarczycy i punkt 4.8).

U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem donoszono o wystąpieniu przypadków zespołu Vogta-Koyanagiego-Harady (VKH). Zespół ten jest ziarniniakową chorobą o podłożu zapalnym, z objawami dotyczącymi oczu, słuchu, opon mózgowych i skóry. Jeśli istnieje podejrzenie wystąpienia zespołu VKH, należy odstawić leczenie przeciwwirusowe i rozważyć dalszą terapię kortykosteroidami (patrz punkt 4.8).

Zmiany w narządzie wzroku

Po leczeniu interferonami alfa rzadko opisywano występowanie chorób oczu, w tym krwotoki do siatkówki, wysiękowe zapalenie siatkówki, surowicze odwarstwienie siatkówki oraz zamknięcie tętnicy lub żyły siatkówki (patrz punkt 4.8). U wszystkich pacjentów należy wykonywać badanie oczu przed rozpoczęciem leczenia. U każdego pacjenta zgłaszającego objawy oczne, w tym utratę ostrości widzenia lub zawężenie pola widzenia, należy wykonać badanie okulistyczne. Zaleca się okresowe badanie wzroku w czasie leczenia produktem PegIntron, szczególnie u pacjentów mających choroby związane z rozwojem retinopatii, takie jak: cukrzyca lub nadciśnienie. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem PegIntron u pacjentów, u których pojawi się nowa lub nasili się istniejąca już choroba oczu.

Zmiany dotyczące tarczycy

U dorosłych pacjentów leczonych interferonem alfa z powodu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C niezbyt często występowały zaburzenia czynności tarczycy, zarówno jej niedoczynność, jak i nadczynność. U około 21% dzieci, którym podawano produkt PegIntron i rybawirynę stwierdzono zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę - tyreotropiny (TSH, ang. thyroid stimulating hormone). U kolejnych około 2% stwierdzono przemijające zmniejszenie wartości stężenia poniżej dolnej granicy normy. Stężenie TSH należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia produktem PegIntron i każdą wykrytą w tym czasie nieprawidłowość czynności tarczycy należy poddać standardowemu leczeniu. Jeśli u pacjenta w czasie leczenia wystąpią objawy wskazujące na możliwość zaburzeń czynności tarczycy, należy oznaczyć stężenia TSH. W przypadku zaburzeń czynności tarczycy można kontynuować leczenie produktem PegIntron, jeżeli stężenia TSH można utrzymać w zakresie wartości prawidłowych za pomocą leku. Dzieci i młodzież należy badać co 3 miesiące w celu wykrycia zaburzeń czynności tarczycy (np. TSH).

Zaburzenia metabolizmu

Obserwowano hipertrójglicerynię, czasami ciężką, lub jej nasilenie. Z tego powodu zaleca się monitorowanie stężenia lipidów.

Współistniejące zakażenia wirusem HCV i HIV

Toksyczność mitochondrialna oraz kwasica mleczanowa

U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV i poddawanych intensywnej terapii przeciwretrowirusowej (HAART, ang. Highly Active Anti-Retroviral Therapy) istnieje zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej. Należy zachować szczególną ostrożność dołączając produkt PegIntron i rybawirynę do terapii HAART (patrz ChPL rybawiryny).

Dekompensacja czynności wątroby u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV z zaawansowaną marskością wątroby

U pacjentów zakażonych jednocześnie HCV i HIV z zaawansowaną marskością wątroby, poddawanych terapii HAART, może występować zwiększone ryzyko dekompensacji czynności wątroby i zgonu. Dołączenie samego interferonu alfa lub w skojarzeniu z rybawiryną może zwiększać to ryzyko w tej podgrupie pacjentów. Do innych czynników usposabiających, które mogą być związane z wystąpieniem większego ryzyka dekompensacji czynności wątroby u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV, należą leczenie dydanozyną oraz podwyższone wartości bilirubiny w surowicy krwi.

Pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV, którzy jednocześnie otrzymują leczenie przeciwretrowirusowe (ARV) oraz przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby, należy dokładnie monitorować, oceniając stopień nasilenia niewydolności wątroby wg skali Child-Pugh. U pacjentów,

u których następuje wzrost dekompensacji czynności wątroby, należy natychmiast przerwać leczenie przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby i ponownie rozpocząć leczenie ARV.

Hematologiczne nieprawidłowości u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV

U pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie peginterferonem alfa-2b i rybawiryną oraz HAART, może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia nieprawidłowości hematologicznych (takich jak neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość) w porównaniu z grupą pacjentów zakażonych tylko wirusem HCV. Pomimo że większość tych zaburzeń może być korygowana poprzez redukcję dawki, w tej grupie pacjentów należy dokładnie monitorować parametry hematologiczne (patrz punkt 4.2 oraz poniżej „Badania laboratoryjne” oraz punkt 4.8).

U pacjentów leczonych produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną oraz zydowudyną istnieje zwiększone ryzyko rozwoju niedokrwistości. W związku z tym leczenie skojarzone produktem PegIntron z rybawiryną oraz zydowudyną nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z małą liczbą limfocytów CD4+

U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV z liczbą limfocytów CD4+ mniejszą niż 200 komórek/ μ l dostępny jest ograniczony zasób danych o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia (n = 25). Dlatego też w czasie leczenia pacjentów z małą liczbą limfocytów CD4+ konieczna jest szczególna ostrożność.

Należy odwołać się do ChPL odpowiedniego produktu leczniczego z grupy leków przeciwretrowirusowych, który ma być stosowany jednocześnie z terapią przeciw HCV, w celu zdobycia dodatkowych informacji oraz porad na temat postępowania związanego z działaniem toksycznym każdego z leków oraz możliwością nakładania się z profilem toksyczności produktu PegIntron i rybawiryny.

Równoczesne zakażenie HCV i HBV

U pacjentów zakażonych równocześnie wirusami zapalenia wątroby typu B oraz typu C, leczonych interferonem, zgłaszano przypadki reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (niekiedy z poważnymi konsekwencjami). Częstość takich przypadków reaktywacji wydaje się być mała.

Przed rozpoczęciem leczenia zapalenia wątroby typu C z zastosowaniem interferonu, należy wykonać u wszystkich pacjentów badanie przesiewowe w kierunku zapalenia wątroby typu B; następnie pacjentów, u których równocześnie występuje zapalenie wątroby typu B oraz typu C, należy monitorować oraz postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

Zaburzenia zębów i przyzębia

U pacjentów otrzymujących produkt PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i przyzębia. Mogą one prowadzić do utraty zębów. Ponadto, suchość w jamie ustnej może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej jamy ustnej w czasie długotrwałego leczenia produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą wystąpić wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy zalecić pacjentowi dokładne wypłukanie jamy ustnej po wymiotach.

Biorcy narządów

Na podstawie badań bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu PegIntron w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u biorców wątroby lub innych narządów. Wstępne wyniki wskazują, że leczenie interferonem alfa może być związane ze zwiększeniem współczynnika odrzucenia przeszczepionej nerki. Obserwowano również odrzucenie przeszczepionej wątroby.

Inne

Ze względu na doniesienia, że interferon alfa zaostrza przebieg wcześniej istniejącej łuszczycy i sarkoidozy, stosowanie produktu PegIntron u pacjentów z łuszczycą lub sarkoidozą jest zalecane tylko wtedy, gdy możliwa korzyść przewyższa potencjalne ryzyko.

Badania laboratoryjne

U każdego pacjenta przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykonywanie standardowych badań hematologicznych, badań chemicznych krwi i badań czynności tarczycy. Występujące przed rozpoczęciem leczenia produktem PegIntron wartości początkowe, które można traktować jako akceptowane wartości graniczne, przedstawiono poniżej:

- Płytki krwi $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Neutrofile $\geq 1500/\text{mm}^3$
- Stężenie TSH musi pozostawać w granicach przyjętej normy

Badania laboratoryjne należy wykonać po upływie 2 i 4 tygodni leczenia, a następnie okresowo, gdy jest to uzasadnione klinicznie. Podczas leczenia należy okresowo oznaczać miano wirusa HCV-RNA (patrz punkt 4.2).

Długotrwała monoterapia podtrzymująca

W badaniu klinicznym wykazano, że peginterferon alfa-2b podawany w niskiej dawce (0,5 mg/kg/tydzień) jest nieskuteczny w długotrwałej monoterapii podtrzymującej (trwającej średnio 2,5 roku) stosowanej w ramach zapobiegania progresji choroby u nieodpowiadających na leczenie pacjentów z wyrównaną marskością wątroby. W porównaniu z zaniechaniem leczenia nie obserwowano żadnego istotnego statystycznie wpływu na czas, jaki upłynął do momentu wystąpienia pierwszego zdarzenia klinicznego (dekompensacja czynności wątroby, rak wątrobowokomórkowy, zgon i (lub) przeszczep wątroby). Dlatego peginterferon nie powinien być stosowany w długotrwałej monoterapii podtrzymującej.

Ważne informacje o niektórych składnikach produktu PegIntron

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 0,7 ml co znaczy, że jest praktycznie „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Telbiwudyna

Wyniki badania klinicznego, w którym oceniano leczenie skojarzone telbiwudyną w dawce wynoszącej 600 mg na dobę i pegylowanym interferonem alfa-2a, podawanym raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych, w dawce wynoszącej 180 mikrogramów, wskazują na to, że takie leczenie skojarzone wiąże się ze zwiększeniem ryzyka rozwoju neuropatii obwodowej. Mechanizm leżący u podłoża tego zjawiska jest nieznany (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5 ChPL telbiwudyny). Ponadto nie wykazano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności skojarzonego leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B telbiwudyną i interferonami. Z tego względu stosowanie produktu leczniczego PegIntron w skojarzeniu z telbiwudyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Metadon

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, otrzymujących metadon w stałej dawce podtrzymującej i wcześniej nieleczonych peginterferonem alfa-2b, podawanie podskórnie produktu PegIntron w dawce 1,5 mikrograma/kg mc./tydzień przez 4 tygodnie spowodowało zwiększenie o około 15% (95% przedział ufności, 103-128%) wartości AUC R-metadonu. Kliniczne znaczenie tych danych nie jest znane, należy jednak obserwować, czy u pacjentów nie występują podmiotowe i przedmiotowe objawy nasilonego działania uspokajającego oraz depresja oddechowa. Szczególnie u pacjentów otrzymujących duże dawki metadonu należy rozważyć ryzyko wydłużenia odstępu QT_C.

Wpływ peginterferonu alfa-2b na jednocześnie stosowane leki

W 3 klinicznych badaniach farmakologicznych z zastosowaniem dawki wielokrotnej, oceniano możliwe interakcje pomiędzy peginterferonem alfa-2b (PegIntron) a substratami enzymów

metabolicznych. W badaniach tych, wpływ schematów wielokrotnego podania peginterferonu alfa-2b (PegIntron) badano u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (1,5 µg/tydzień) oraz u zdrowych ochotników (1 µg/tydzień lub 3 µg/tydzień) (**Tabela 4**). Nie zaobserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych pomiędzy peginterferonem alfa-2b (PegIntron), a tolbutamidem, midazolamem oraz dapsonem; zatem nie jest wymagana modyfikacja dawki podczas jednoczesnego podawania peginterferonu alfa-2b (PegIntron) z lekami metabolizowanymi przez CYP2C9, CYP3A4 i N-acetylotransferazę. Jednoczesne podawanie peginterferonu alfa-2b (PegIntron) z kofeiną lub dezypraminą w niewielkim stopniu zwiększało narażenie na kofeinę i dezypraminę. Podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego PegIntron z lekami metabolizowanymi przez CYP1A2 lub CYP2D6, jest mało prawdopodobne, aby stopień zmniejszenia aktywności cytochromu P 450 miał znaczenie kliniczne, z wyjątkiem leków o wąskim przedziale terapeutycznym (**Tabela 5**).

Tabela 4 Wpływ peginterferonu alfa-2b na jednocześnie stosowane leki

Jednocześnie stosowany lek	Dawka peginterferonu alfa-2b	Badana populacja	Stosunek średniej geometrycznej (Stosunek z/bez peginterferonu alfa-2b)	
			AUC (90% CI)	C _{max} (90% CI)
Kofeina (substrat CYP1A2)	1,5 µg/kg mc./tydzień (4 tygodnie)	Pacjenci z WZW C (N=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 µg/kg mc./tydzień (4 tygodnie)	Zdrowi ochotnicy (N=24)	1,15 (0,97; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 µg/kg mc./tydzień (2 tygodnie)	Zdrowi ochotnicy (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamid (substrat CYP2C9)	1,5 µg/kg mc./tydzień (4 tygodnie)	Pacjenci z WZW C (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	NA
	1 µg/kg mc./tydzień (4 tygodnie)	Zdrowi ochotnicy (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	NA
	3 µg/kg mc./tydzień (2 tygodnie)	Zdrowi ochotnicy (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Bromowodorek dekstrometorfenu (substrat CYP2D6 i CYP3A)	1,5 µg/kg mc./tydzień (4 tygodnie)	Pacjenci z WZW C (N=22)	0,96## (0,73; 1,26)	NA
	1 µg/kg mc./tydzień (4 tygodnie)	Zdrowi ochotnicy (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	NA
Dezypramina (substrat CYP2D6)	3 µg/kg mc./tydzień (2 tygodnie)	Zdrowi ochotnicy (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Midazolam (substrat CYP3A4)	1,5 µg/kg mc./tydzień (4 tygodnie)	Pacjenci z WZW C (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,33)
	1 µg/kg mc./tydzień (4 tygodnie)	Zdrowi ochotnicy (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 µg/kg mc./tydzień (2 tygodnie)	Zdrowi ochotnicy (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)
Dapson (substrat N-acetylotransferazy)	1,5 µg/kg mc./tydzień (4 tygodnie)	Pacjenci z WZW C (N=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

Obliczono na podstawie 48-godzinnej zbiórki moczu

Obliczono na podstawie 24-godzinnej zbiórki moczu

Tabela 5 Środki ostrożności dotyczące jednoczesnego stosowania (PegIntron należy stosować ostrożnie podczas jednoczesnego stosowania z następującymi lekami)

Leki	Objawy podmiotowe i przedmiotowe oraz leczenie	Mechanizm i czynniki ryzyka
Teofilina	Jednoczesne stosowanie teofiliny z produktem leczniczym (PegIntron) może zwiększać stężenie teofiliny we krwi. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania teofiliny z produktem leczniczym (PegIntron). Należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania teofiliny w przypadku jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym (PegIntron).	Metabolizm teofiliny jest osłabiony przez działanie hamujące produktu leczniczego (PegIntron) na CYP1A2.
Tiorydazyna	Jednoczesne stosowanie tiorydazyny z produktem leczniczym (PegIntron) może zwiększać stężenie tiorydazyny we krwi. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania tiorydazyny z produktem leczniczym (PegIntron). Należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania tiorydazyny w przypadku jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym (PegIntron).	Metabolizm tiorydazyny jest osłabiony przez działanie hamujące produktu leczniczego (PegIntron) na CYP2D6.
Teofilina, Antypiryna, Warfaryna	Podczas jednoczesnego stosowania z innymi interferonami zgłaszano zwiększone stężenie tych leków we krwi, dlatego należy zachować ostrożność.	Metabolizm innych leków w wątrobie może być osłabiony.
Zydowudyna	Podczas jednoczesnego stosowania z innymi interferonami, działanie hamujące na szpik kostny może ulec nasileniu oraz może nastąpić nasilenie zmniejszenia liczby komórek krwi, takie jak zmniejszenie liczby krwinek białych.	Mechanizm działania nie jest znany, ale uznaje się, że oba leki wykazują działanie hamujące na szpik kostny.
Leczenie immunosupresyjne	Podczas jednoczesnego stosowania z innymi interferonami, efekt leczenia immunosupresyjnego może ulec osłabieniu u pacjentów po przeszczepach (nerek, szpiku kostnego, itp.).	Uznaje się, że reakcje odrzucenia przeszczepu mogą ulec nasileniu.

W badaniach farmakokinetyki po podaniu wielokrotnym produktu PegIntron i rybawiryny nie obserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych między tymi lekami.

Jednoczesne zakażenie wirusem HCV i HIV

Analogi nukleozydowe

Zastosowanie analogów nukleozydowych w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi nukleozydami powodowało wystąpienie kwasicy mleczanowej. W badaniu farmakologicznym *in vitro* rybawiryna zwiększa stężenie fosforylowanych metabolitów nukleozydów purynowych. Działanie to może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej, wywołanej stosowaniem analogów nukleozydów purynowych (np. dydanozyny czy abakawiru). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rybawiryny i dydanozyny. Istnieją doniesienia o przypadkach toksyczności mitochondrialnej, w szczególności kwasicy mleczanowej i zapalenia trzustki. Niektóre z nich prowadziły do zgonu (patrz ChPL rybawiryny).

Podczas stosowania rybawiryny, kiedy jednocześnie stosowana była zydowudyna w leczeniu HIV, obserwowano zaostrzenie niedokrwistości, chociaż dokładny mechanizm tego działania wymaga wyjaśnienia. Nie zaleca się jednoczesnego leczenia produktami zawierającymi rybawirynę i zydowudynę, z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia niedokrwistości (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zastąpienie zydowudyny, jeśli zdecydowano o leczeniu skojarzonym z leczeniem przeciwretrowirusowym (ARV). Jest to szczególnie ważne u pacjentów, u których w historii choroby wynika, że zydowudyna wywołała u nich niedokrwistość.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

PegIntron można stosować u kobiet w wieku rozrodczym tylko wtedy, gdy podczas leczenia stosują skuteczną antykoncepcję.

Leczenie skojarzone z rybawiryną

Pacjentki oraz partnerki pacjentów leczonych produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną powinny zachować szczególne środki ostrożności, aby uniknąć ciąży w ciąży. Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci lub ich partnerki powinni stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu (patrz ChPL rybawiryny).

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania interferonu alfa-2b u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Interferon alfa-2b wykazywał właściwości poronne u zwierząt z grupy naczelnych. Prawdopodobnie PegIntron ma także takie działanie.

Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. PegIntron można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem dla płodu.

Leczenie skojarzone z rybawiryną

Rybawiryna stosowana w okresie ciąży wywołuje ciężkie wady wrodzone, dlatego u kobiet w ciąży leczenie rybawiryną jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy składniki produktu przenikają do mleka u ludzi. Z uwagi na możliwość wystąpienia objawów niepożądanych u karmionych niemowląt, należy zaprzestać karmienia piersią przed rozpoczęciem leczenia.

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących potencjalnego wpływu produktu PegIntron na płodność u kobiet i mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjentów leczonych produktem PegIntron należy ostrzec, że w przypadku wystąpienia zmęczenia, senności lub splątania powinni unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Dorośli

Terapia trójklekowa

Patrz ChPL boceprewiru.

Terapia dwulekowa i monoterapia

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej obserwowanych w czasie badań klinicznych działań niepożądanych, związanych z leczeniem, występujących u ponad połowy dorosłych pacjentów leczonych produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną, należały zmęczenie, ból głowy oraz reakcja w miejscu wstrzyknięcia. Do innych zgłaszanych działań niepożądanych, występujących u ponad 25% badanych, należały nudności, dreszcze, bezsenność, niedokrwistość, gorączka, bóle mięśni, astenia, ból łysienie, jadłowstręt, zmniejszenie masy ciała, depresja, wysypka i drażliwość. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane były w większości lekkie lub umiarkowanie nasilone i ustępowały bez konieczności zmian w dawkowaniu leku lub jego odstawienia. Zmęczenie, łysienie, świąd, nudności, jadłowstręt, zmniejszenie masy ciała, drażliwość oraz bezsenność występowały znacznie rzadziej u pacjentów leczonych produktem PegIntron w monoterapii niż u pacjentów, u których prowadzono leczenie skojarzone (patrz **Tabela 6**).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W czasie badań klinicznych lub podczas monitorowania prowadzonego po wprowadzeniu leku do obrotu, u osób dorosłych zostały zgłoszone działania niepożądane, występujące u pacjentów leczonych peginterferonem alfa-2b, w tym produktem PegIntron w postaci monoterapii lub produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną. Działania niepożądane zostały wymienione w **tabeli 6** zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 6 Działania niepożądane, zgłoszone u osób dorosłych w czasie badań klinicznych lub podczas monitorowania prowadzonego po wprowadzeniu leku do obrotu, występujące u pacjentów leczonych peginterferonem alfa-2b, w tym produktem PegIntron w monoterapii lub w skojarzeniu PegIntron + rybawiryna

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Zakażenie wirusowe*, zapalenie gardła*
Często:	Zakażenia bakteryjne (w tym posocznica), zakażenia grzybicze, grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, opryszczka, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie błony śluzowej nosa
Niezbyt często:	Zakażenie w miejscu wstrzyknięcia, zakażenie dolnych dróg oddechowych
Częstość nieznana:	Reaktywacja zapalenia wątroby typu B u pacjentów równocześnie zakażonych HCV i HBV
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Niedokrwistość, neutropenia
Często:	Niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia, limfadenopatia
Bardzo rzadko:	Niedokrwistość aplastyczna
Częstość nieznana:	Aplazja czerwonych krwinek

Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często:	Nadwrażliwość na leki
Rzadko:	Sarkoidoza
Częstość nieznana:	Ostre reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja i reakcje anafilaktyczne ze wstrząsem anafilaktycznym włącznie, samoistna plamica małopłytkowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa, toczень rumieniowaty układowy
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Hipokalcemia, hiperurykemia, odwodnienie, zwiększenie łaknienia
Niezbyt często:	Cukrzyca, hipertrójglicerydemia
Rzadko:	Cukrzycowa kwasica ketonowa
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo często:	Depresja, lęk*, labilność emocjonalna, zaburzenia koncentracji, bezsenność
Często:	Agresja, pobudzenie, gniew, zmniejszenie nastroju, niewłaściwe zachowanie, nerwowość, zaburzenia snu, zmniejszenie popędu płciowego, apatia, niezwykle sny, płaczliwość
Niezbyt często:	Samobójstwo, próby samobójcze, myśli samobójcze, psychoza, omamy, napady paniki
Rzadko:	Zaburzenia aktywność dwubiegunowe
Częstość nieznana:	Wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi, mania
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Ból głowy, zawroty głowy
Często:	Amnezja, osłabienie pamięci, omdlenia, migrena, ataksja, splątanie, nerwoból, parestezje, osłabienie wrażliwości na bodźce, nadwrażliwość na bodźce, wzmożone napięcie, senność, zaburzenie uwagi, drżenia, zaburzenie smaku
Niezbyt często:	Neuropatia, neuropatia obwodowa
Rzadko:	Drgawki
Bardzo rzadko:	Krwawienie naczyniowomózgowe, niedokrwienie naczyniowomózgowe, encefalopatia
Częstość nieznana:	Porażenie nerwu twarzowego, mononeuropatie
Zaburzenia oka	
Często:	Zaburzenie widzenia, niewyraźne widzenie, światłowstręt, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, zaburzenia czynności gruczołów łzowych, ból oka, suche oko
Niezbyt często:	Wysiękowe zapalenie siatkówki
Rzadko:	Utrata ostrości widzenia lub pola widzenia, wylewy do siatkówki, retinopatie, zamknięcie tętnicy siatkówkowej, zamknięcie żyły siatkówkowej, zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, obrzęk plamki żółtej
Częstość nieznana:	Surowicze odwarstwienie siatkówki
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	Upośledzenie lub utrata słuchu, szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Niezbyt często:	Ból ucha

Zaburzenia serca	
Często:	Kołatanie serca, tachykardia
Niezbyt często:	Zawał mięśnia sercowego
Rzadko:	Zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatia, arytmia, zapalenie osierdzia
Bardzo rzadko:	Niedokrwienie mięśnia sercowego
Częstość nieznana:	Wysięk osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca
Rzadko:	Zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często:	Duszność*, kaszel*
Często:	Dysfonia, krwawienie z nosa, zaburzenie oddychania, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, ból gardła i krtani
Bardzo rzadko:	Śródmiąższowe choroby płuc
Częstość nieznana:	Zwłóknienie płuc, tętnicze nadciśnienie płucne [#]
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Wymioty*, nudności, ból brzucha, biegunka, suche usta*
Często:	Dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej języka i warg, krwawienia z dziąseł, zaparcia, wzdęcia, guzy krwawnicowe, zapalenie warg, rozdęcie brzuszne, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, zaburzenia dotyczące zębów
Niezbyt często:	Zapalenie trzustki, ból w obrębie jamy ustnej
Rzadko:	Niedokrwienne zapalenie okrężnicy
Bardzo rzadko:	Wrzodziejące zapalenie okrężnicy
Częstość nieznana:	Przebarwienie języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Hiperbilirubinemia, powiększenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Łysienie, świąd*, suchość skóry*, wysypka*
Często:	Łuszczyca, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, zapalenie skóry, wysypka rumieniowata, wyprysk, poty nocne, nadmierne pocenie się, trądzik, czyrak, rumień, pokrzywka, zaburzenia struktury włosów, zaburzenia dotyczące paznokci
Rzadko:	Sarkoidoza skórna
Bardzo rzadko:	Zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Ból mięśni, ból stawów, ból kostno-mięśniowy
Często:	Zapalenie stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból w kończynach
Niezbyt często:	Ból kości, osłabienie mięśni
Rzadko:	Rabdomioliza, zapalenie mięśni, reumatoidalne zapalenie stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Częste oddawanie moczu, wielomocz, zmiany w moczu

Rzadko:	Uszkodzenie nerek, niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często:	Brak miesiączki, bóle piersi, krwotok miesiączkowy, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia dotyczące jajników, zaburzenia dotyczące pochwy, zaburzenie czynności seksualnych, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia*, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, astenia, drażliwość, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, ból
Często:	Ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, ból w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, obrzęk twarzy, obrzęki obwodowe, nieprawidłowe odczuwanie, pragnienie
Rzadko:	Martwica w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Zmniejszenie masy ciała

* Częste działania niepożądane ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zgłoszone w czasie badań klinicznych u pacjentów leczonych produktem PegIntron w monoterapii.

#Oznaczenie grupy produktów zawierających interferon, patrz punkt Tętniczne nadciśnienie płucne.

Opis wybranych działań niepożądanych u osób dorosłych

Większość przypadków neutropenii i małopłytkowości była łagodna (stopień 1. lub 2. według klasyfikacji WHO). Stwierdzono kilka przypadków neutropenii cięższego przebiegu u pacjentów leczonych zalecanymi dawkami produktu PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną (stopień 3. według klasyfikacji WHO: 39 ze 186 [21%]; i stopień 4. według klasyfikacji WHO: 13 z 186 [7%]).

Podczas badania klinicznego u około 1,2% pacjentów leczonych produktem PegIntron lub interferonem alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną wystąpiły w czasie leczenia zagrażające życiu przypadki zaburzeń psychicznych (patrz punkt 4.4).

Objawy niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza arytmia, wydają się być związane z aktualną chorobą serca lub wcześniejszym leczeniem produktami o działaniu kardiotoksycznym (patrz punkt 4.4). Kardiomiopatię, która może przemijać po zaprzestaniu podawania interferonu, obserwowano rzadko u pacjentów, u których wcześniej nie stwierdzano choroby serca.

W związku ze stosowaniem produktów zawierających interferon alfa zgłaszano przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH), w szczególności u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia PAH (takimi jak nadciśnienie wrotne, zakażenie wirusem HIV, marskość wątroby). Zdarzenia zgłaszano w różnych punktach czasowych, zazwyczaj kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia interferonem alfa.

Rzadko donoszono o zaburzeniach dotyczących narządu wzroku, związanych z interferonami alfa. Objawy miały one charakter retinopatii (w tym obrzęk plamki żółtej), krwotoki do siatkówki, zamknięcie tętnicy lub żyły siatkówki, wysiękowe zapalenie siatkówki, zmniejszenie ostrości wzroku lub zawężenie pola widzenia, zapalenie nerwu wzrokowego i tarczycę zastoinową (patrz punkt 4.4).

Po podaniu interferonu alfa obserwowano różnorodne choroby autoimmunologiczne i zaburzenia o podłożu immunologicznym, w tym zaburzenia czynności tarczycy, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów (ujawnienie lub nasilenie istniejącej choroby), samoistną i zakrzepową plamicę krwotoczną z małopłytkowością, zapalenie naczyń, neuropatie w tym zaburzenia w obrębie jednego nerwu (mononeuropatia) oraz zespół Vogta-Koyanagi-Harady (patrz także punkt 4.4).

Pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem HCV i HIV

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV, otrzymujących produkt PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną, do innych działań niepożądanych (których nie obserwowano u pacjentów zakażonych tylko wirusem HCV), opisywanych w badaniach klinicznych z częstością występowania większą niż 5%, należały: grzybica drożdżakowa jamy ustnej (14%), nabyta lipodystrofia (13%), zmniejszenie liczby limfocytów CD4+ (8%), zmniejszenie łaknienia (8%), zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (9%), ból pleców (5%), zwiększenie aktywności amylazy w surowicy krwi (6%), zwiększenie stężenia kwasu mlekowego w surowicy krwi (5%), cytolityczne zapalenie wątroby (6%), zwiększenie aktywności lipazy (6%), bóle kończyn (6%).

Opis wybranych działań niepożądanych

Cytotoksyczność mitochondrialna

Opisywano występowanie cytotoksyczności mitochondrialnej i kwasicy mleczanowej u pacjentów zakażonych wirusem HIV, otrzymujących leczenie NRTI w skojarzeniu z rybawiryną, stosowaną w leczeniu jednoczesnego zakażenia wirusem HCV (patrz punkt 4.4).

Wartości laboratoryjne u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV

Chociaż toksyczne działanie hematologiczne w postaci neutropenii, małopłytkowości i niedokrwistości występuje częściej u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV, większość z tych nieprawidłowości może być korygowana poprzez zmianę dawki i rzadko konieczne jest przedwczesne zakończenie leczenia (patrz punkt 4.4). Zakażenia hematologiczne były częściej opisywane u pacjentów otrzymujących produkt PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących produkt interferonu alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną. W Badaniu 1 (patrz punkt 5.1) zmniejszenie bezwzględnej liczby neutrofilii poniżej wartości 500 komórek/mm³ obserwowano w przypadku 4% (8/194) pacjentów, a zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej wartości 50 000/mm³ w przypadku 4% (8/194) pacjentów otrzymujących produkt PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną. Niedokrwistość (wartość hemoglobiny < 9,4 g/dl) była opisywana u 12% (23/194) pacjentów leczonych produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną.

Zmniejszenie liczby limfocytów CD4+

Leczenie produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną było związane ze zmniejszeniem bezwzględnej liczby limfocytów CD4+ w ciągu pierwszych 4 tygodni terapii bez zmniejszenia się odsetka tych komórek. Zmniejszenie liczby limfocytów CD4+ było odwracalne po zmianie dawki lub przerwaniu terapii. Leczenie produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną nie miało zauważalnego negatywnego wpływu na kontrolowanie miana wirusa HIV w czasie leczenia i po jego zakończeniu. W przypadku pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HCV/HIV i liczbą limfocytów CD4+ mniejszą niż 200/mm³ dostępny jest ograniczony zasób danych (n = 25) dotyczących bezpieczeństwa leczenia (patrz punkt 4.4).

Należy odwołać się do ChPL odpowiedniego produktu leczniczego z grupy leków przeciwretrowirusowych, który ma być stosowany jednocześnie z terapią przeciw HCV, w celu zdobycia dodatkowych informacji oraz porad na temat postępowania związanego z działaniem toksycznym każdego z leków oraz możliwością nakładania się z profilem toksyczności produktu PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną.

Dzieci i młodzież

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniu klinicznym z udziałem 107 dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat), leczonych produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną, modyfikacje dawek były konieczne u 25% pacjentów, najczęściej z powodu niedokrwistości, neutropenii i utraty masy ciała. Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży był zazwyczaj zbliżony do działań niepożądanych obserwowanych u osób dorosłych, chociaż u dzieci może wystąpić zahamowanie wzrostu. Podczas trwającego do 48 tygodni leczenia skojarzonego z zastosowaniem produktu PegIntron i rybawiryny zaobserwowano zahamowanie wzrostu, powodujące u niektórych pacjentów niższy wzrost (patrz punkt 4.4). Utrata masy ciała i zahamowanie wzrostu występowały bardzo często podczas leczenia (pod koniec leczenia, średnie zmniejszenie percentyla masy ciała i wzrostu w stosunku do początku

leczenia, wynosiło odpowiednio 15 percentyli i 8 percentyli), a przy tym zahamowaniu uległo tempo wzrostu (< 3 percentyli u 70% pacjentów).

Pod koniec 24-tygodniowego okresu obserwacji po leczeniu u wszystkich pacjentów, średnie zmniejszenie percentyla wzrostu i masy ciała, w stosunku do początku leczenia, nadal wynosiło odpowiednio 3 percentyle oraz 7 percentyli, a u 20% dzieci, które kontynuowały leczenie, zaobserwowano zahamowanie wzrostu (tempo wzrostu < 3 percentyli). Do trwającego 5 lat badania z długotrwałą obserwacją kontrolną włączono dziewięćdziesięcioro czworo spośród 107 dzieci. Wpływ na wzrost był mniejszy u dzieci leczonych przez 24 tygodnie niż u tych, które leczono przez 48 tygodni. W okresie wyznaczonym od daty poprzedzającej rozpoczęcie leczenia do zakończenia długotrwałej obserwacji kontrolnej u dzieci leczonych przez 24 tygodnie i 48 tygodni stwierdzono zmniejszenie wzrostu odpowiednio o 1,3 oraz 9,0 percentyla w stosunku do wieku. U dwudziestu czterech procent dzieci (11/46) leczonych przez 24 tygodnie i 40% dzieci (19/48) leczonych przez 48 tygodni w okresie wyznaczonym od daty poprzedzającej rozpoczęcie leczenia do zakończenia 5-letniej długotrwałej obserwacji kontrolnej wykazano zmniejszenie wzrostu o ponad 15 percentyli w stosunku do wieku w porównaniu z poziomem początkowym sprzed leczenia. U jedenastu procent dzieci (5/46) leczonych przez 24 tygodnie i 13% dzieci (6/48) leczonych przez 48 tygodni obserwowano zmniejszenie wzrostu o ponad 30 percentyli w stosunku do wieku w porównaniu z poziomem początkowym w okresie wyznaczonym od daty poprzedzającej rozpoczęcie leczenia do zakończenia 5-letniej długotrwałej obserwacji kontrolnej. W okresie wyznaczonym od daty poprzedzającej rozpoczęcie leczenia do zakończenia długotrwałej obserwacji kontrolnej u dzieci leczonych przez 24 tygodnie i 48 tygodni odnotowano zmniejszenie masy ciała odpowiednio o 1,3 oraz 5,5 percentyla w stosunku do wieku. W okresie wyznaczonym od daty poprzedzającej rozpoczęcie leczenia do zakończenia długotrwałej obserwacji kontrolnej u dzieci leczonych przez 24 tygodnie i 48 tygodni wartość wskaźnika masy ciała (BMI) zmniejszyła się odpowiednio o 1,8 oraz 7,5 percentyla. Zmniejszenie średniego percentyla wzrostu po 1 roku długotrwałej obserwacji było najbardziej wyraźne wśród dzieci w wieku przedpokwitaniowym. U dzieci leczonych przez 48 tygodni obserwowane w fazie leczenia zmniejszenie wzrostu, masy ciała i wartości BMI w porównaniu z populacją standardową nie w pełni powróciło do normy na zakończenie okresu długotrwałej obserwacji kontrolnej (patrz punkt 4.4).

W fazie leczenia w tym badaniu najczęstszymi działaniami niepożądanymi u wszystkich pacjentów były: gorączka (80%), bóle głowy (62%), neutropenia (33%), uczucie zmęczenia (30%), utrata apetytu (29%) i rumień w miejscu wstrzyknięcia (29%). Tylko 1 pacjent przerwał leczenie w wyniku działania niepożądanego (małopłytkowość). Większość działań niepożądanych zaobserwowanych w tym badaniu miała lekkie lub umiarkowane nasilenie. Ciężkie działania niepożądane zaobserwowano u 7% (8/107) wszystkich pacjentów. Pobejmowały one ból w miejscu wstrzyknięcia (1%), bóle kończyn (1%), bóle głowy (1%), neutropenię (1%) i gorączkę (4%). Ważnymi działaniami niepożądanymi, jakie wystąpiły po zastosowaniu leczenia w tej populacji pacjentów, były: nerwowość (8%), agresja (3%), złość (2%), depresja lub zmniejszenie nastroju (4%) i niedoczynność tarczycy (3%), a 5 pacjentów otrzymało leczenie lewotyrosyną z powodu niedoczynności tarczycy lub podwyższonego stężenia TSH.

Tabela 7 – zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 7 wymieniono działania niepożądane związane z leczeniem produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną w grupie dzieci i młodzieży. Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 7 Działania niepożądane zgłaszane bardzo często, często i niezbyt często w grupie dzieci i młodzieży w czasie badań klinicznych dotyczących leczenia produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często:	Zakażenia grzybicze, grypa, opryszczka wargowa, zapalenie ucha środkowego, paciorkowcowe zapalenie gardła, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie zatok
Niezbyt często:	Zapalenie płuc, glistnica, owsica, półpasiec, zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie dróg moczowych, zapalenie żołądka i jelit
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Niedokrwistość, leukopenia, neutropenia
Często:	Trombocytopenia, limfadenopatia
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Myśli samobójcze [§] , próby samobójcze [§] , depresja, agresja, labilność emocjonalna, gniew, pobudzenie, lęk, zmiany nastroju, niepokój, nerwowość, bezsenność
Niezbyt często:	Nietypowe zachowania, zmniejszenie nastroju, zaburzenia emocjonalne, uczucie strachu, koszmary nocne
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Ból głowy, zawroty głowy
Często:	Zaburzenie smaku, omdlenia, zaburzenia koncentracji, senność, sen słabej jakości
Niezbyt często:	Nerwoból, letarg, parestezja, hipostezja, pobudzenie psychoruchowe, drżenie
Zaburzenia oka	
Często:	Bóle gałek ocznych
Niezbyt często:	Krwotoki spojówkowe, świąd oka, zapalenie rogówki, nieostre widzenie, światłowstręt
Zaburzenia uszu i błędnika	
Często:	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	
Często:	Kołatanie serca, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Uderzenia gorąca
Niezbyt często:	Niedociśnienie tętnicze, błądność
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Kaszel, krwawienia z nosa, bóle gardła i krtani
Niezbyt często:	Świsły, dyskomfort w nosie, wyciek wodnisty z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, wymioty, nudności
Często:	Biegunka, aftowe zapalenie jamy ustnej, rozszczep wargi, owrzodzenie ust, dyskomfort w żołądku, ból w obrębie jamy ustnej
Niezbyt często:	Niestrawność, zapalenie dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często:	Powiększenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Łysienie, suchość skóry
Często:	Świąd, wysypka, wysypka rumieniowata, wyprysk, trądzik, rumień
Niezbyt często:	Nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, złuszczenie skóry, zaburzenia pigmentacji, atopowe zapalenie skóry, odbarwienia skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Ból stawów, ból mięśni
Często:	Ból kostno-mięśniowy, ból kończyn, ból pleców
Niezbyt często:	Skurcze mięśni, drżenie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często:	Białkomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często:	Kobiety: bolesne miesiączkowanie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Rumień w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, gorączka, zeszywnienie, infekcja grypopodobna, osłabienie, ból, złe samopoczucie, drażliwość
Często:	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, suchość w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, uczucie zimna
Niezbyt często:	Ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, bóle twarzy
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Zmniejszenie wskaźnika wzrostu [zmniejszenie wzrostu i (lub) masy ciała w stosunku do wieku]
Często:	Zwiększenie stężenia tyreotropiny, zwiększenie stężenia tyreoglobuliny
Niezbyt często:	Dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko tarczycy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Niezbyt często:	Kontuzje

[§] efekt klasy produktów leczniczych zawierających interferon alfa - zgłoszone w standardowym leczeniu interferonem u dorosłych pacjentów oraz u dzieci i młodzieży; zgłoszone w leczeniu produktem leczniczym PegIntron dorosłych pacjentów.

Opis wybranych działań niepożądanych u dzieci i młodzieży

Większość nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w badaniu klinicznym produktu PegIntron i rybawiryny miało nasilenie lekkie lub umiarkowane. Jeśli nastąpi zmniejszenie stężenia hemoglobiny, liczby krwinek białych, płytek krwi, neutrofilów oraz zwiększenie stężenia bilirubiny, może być konieczne zmniejszenie dawek lub całkowite przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2).

Wprowadzie u niektórych pacjentów leczonych produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną w badaniu klinicznym obserwowano nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, to jednak wartości te powróciły do poziomu początkowego w okresie kilku tygodni po zakończeniu leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Zanotowano 10,5-krotne przekroczenie dawki produktu PegIntron. Maksymalna dawka dobową, której podanie zostało odnotowane to 1200 mikrogramów w jednym dniu. Działania niepożądane obserwowane po przedawkowaniu są podobne do określonego już profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego PegIntron, jednak działania te mogą być cięższe. Nie wykazano skuteczności standardowych metod zwiększających eliminację produktu leczniczego z organizmu. W związku z tym, że nie istnieje żadne specyficzne antidotum na produkt PegIntron, w przypadku przedawkowania należy uważnie obserwować pacjenta oraz wdrożyć leczenie objawowe. Zaleca się, aby lekarz prowadzący skonsultował się ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia zatruc, jeśli jest dostępny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące. Interferony, kod ATC: L03AA10.

Rekombinowany interferon alfa-2b jest kowalencyjnie połączony z glikolem monometoksypolietylenowym. Średnio na 1 mol polimeru przypada mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 31 300 daltonów, z których około 19 300 stanowi część białkowa.

Mechanizm działania

Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że biologiczna aktywność produktu PegIntron pochodzi z zawartej w nim cząsteczki interferonu alfa-2b.

Interferony działają przez łączenie się ze specyficznymi receptorami błonowymi znajdującymi się na powierzchni komórek. Badania innych interferonów wykazały ich specyfikę gatunkową. Jednakże niektóre gatunki małp (np. rezusy) są wrażliwe na farmakodynamiczną stymulację interferonami ludzkimi typu I.

Po połączeniu z błoną komórkową interferon zapoczątkowuje ciąg wewnątrzkomórkowych reakcji, obejmujących indukcję niektórych enzymów. Uważa się, że proces ten przynajmniej częściowo warunkuje różne rodzaje komórkowej odpowiedzi na interferon, w tym hamowanie replikacji wirusa w komórkach zakażonych wirusem, hamowanie proliferacji komórek oraz działania immunomodulujące, takie jak zmiana aktywności fagocytarnej makrofagów i nasilenie specyficznej cytotoksyczności limfocytów w stosunku do komórek docelowych. Każde z wymienionych działań lub wszystkie razem mogą warunkować lecznicze działania interferonu.

Rekombinowany interferon alfa-2b hamuje także replikację wirusów w warunkach *in vitro* i *in vivo*. Chociaż dokładny mechanizm przeciwwirusowego działania rekombinowanego interferonu alfa-2b jest nieznany, wydaje się, że zmienia on metabolizm komórki gospodarza. Działanie to powoduje zahamowanie replikacji wirusa, a jeżeli dojdzie do replikacji, wiriony potomne nie są zdolne do opuszczenia komórki.

Działanie farmakodynamiczne

Farmakodynamikę produktu PegIntron oceniano w badaniu wykonanym u zdrowych ochotników, otrzymujących jednorazowo wzrastające dawki. U uczestników badań mierzono zmiany temperatury w jamie ustnej, stężenia białek efektorowych, takich jak neopteryna surowicy i 2'5'-syntetaza oligoadenylationowa (2'5'-OAS) oraz liczbę krwinek białych i neutrofili. U osób otrzymujących PegIntron występowało lekkie, zależne od dawki, zwiększenie temperatury ciała. Po podaniu pojedynczych dawek produktu PegIntron od 0,25 do 2,0 mikrogramów/kg mc./tydzień, stężenia neopteryny w surowicy zwiększały się w sposób zależny od dawki. Zmniejszenie liczby neutrofili i krwinek białych obserwowane pod koniec 4. tygodnia było skorelowane z dawką produktu PegIntron.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania – dorośli

Terapia trójkowa produktem PegIntron z rybawiryną i boceprewirem

Patrz ChPL boceprewiru.

PegIntron w monoterapii i terapia dwulekowa produktem PegIntron i rybawiryną

Pacjenci wcześniej nieleczeni

Przeprowadzono dwa podstawowe badania kliniczne, jedno (C/I97-010) z produktem PegIntron w monoterapii; drugie (C/I98-580) z produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjenci zakwalifikowani do tych badań mieli przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C potwierdzone dodatnim wynikiem badania HCV-RNA (> 30 j.m./ml) metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR, ang. polymerase chain reaction), biopsją wątroby potwierdzającą histologicznie diagnozę przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby bez innych przyczyn przewlekłego zapalenia wątroby oraz nieprawidłową aktywnością AlAT w surowicy.

W badaniu klinicznym dotyczącym stosowania produktu PegIntron w monoterapii u wcześniej nieleczonych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, wszystkich 916 pacjentów leczono produktem PegIntron (0,5; 1,0 lub 1,5 mikrograma/kg mc./tydzień) przez jeden rok z 6-miesięcznym okresem obserwacji po ukończeniu badania. Dodatkowo 303 pacjentów otrzymywało interferon alfa-2b (3 mln j.m. trzy razy w tygodniu) jako produkt porównawczy. Badania te wykazały wyższą skuteczność produktu PegIntron w porównaniu do interferonu alfa-2b (**Tabela 8**).

W badaniach dotyczących skojarzonego stosowania produktu PegIntron, 1530 dotychczas nieleczonych pacjentów stosowano przez rok jeden z poniższych schematów leczenia:

- PegIntron (1,5 mikrograma/kg mc./tydzień) + rybawiryna (800 mg/dobę), (n = 511).
- PegIntron (1,5 mikrograma/kg mc./tydzień przez jeden miesiąc, a następnie przez 11 miesięcy 0,5 mikrograma/kg mc./tydzień) + rybawiryna (1000/1200 mg/dobę), (n = 514).
- Interferon alfa-2b (3 mln j.m. trzy razy w tygodniu) + rybawiryna (1000/1200 mg/dobę), (n = 505).

W badaniu tym skojarzenie produktu PegIntron (1,5 mikrograma/kg mc./tydzień) z rybawiryną było znacznie skuteczniejsze niż skojarzenie interferonu alfa-2b z rybawiryną (**Tabela 8**), szczególnie u pacjentów zakażonych genotypem 1 wirusa (**Tabela 9**). Długotrwałą odpowiedź oceniano na podstawie wskaźnika odpowiedzi w 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Genotyp HCV oraz początkowe miano wirusa są znanymi czynnikami pozwalającymi przewidzieć stopień odpowiedzi. W przeprowadzonym badaniu wykazano jednak, że stopień odpowiedzi zależy również od dawki rybawiryny podawanej w skojarzeniu z produktem PegIntron lub interferonem alfa-2b. U pacjentów otrzymujących $> 10,6$ mg/kg mc. rybawiryny (dla typowego pacjenta o masie ciała 75 kg była to dawka 800 mg), bez względu na genotyp lub miano wirusa, stopień odpowiedzi był znacząco wyższy niż u pacjentów otrzymujących $\leq 10,6$ mg/kg mc. rybawiryny (**Tabela 9**).

U pacjentów otrzymujących $> 13,2$ mg/kg mc. rybawiryny stopień odpowiedzi był jeszcze wyższy.

Tabela 8 Trwała odpowiedź wirusologiczna (% pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV)

Dawkowanie	PegIntron w monoterapii				PegIntron + rybawiryna		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Liczba pacjentów	304	297	315	303	511	514	505
Odpowiedź na koniec leczenia	49%	41%	33%	24%	65%	56%	54%
Odpowiedź trwała	23%*	25%	18%	12%	54%**	47%	47%

P 1,5 PegIntron 1,5 mikrograma/kg mc.

P 1,0 PegIntron 1,0 mikrogram/kg mc.

P 0,5 PegIntron 0,5 mikrograma/kg mc.

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

P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrograma/kg mc.) + rybawiryna (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 do 0,5 mikrograma/kg mc.) + rybawiryna (1000/1200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 mln j.m.) + rybawiryna (1000/1200 mg)

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

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

Tabela 9 Trwała odpowiedź wirusologiczna po leczeniu produktem PegIntron + rybawiryna (w zależności od dawki rybawiryny, genotypu i miana wirusa)

Genotyp HCV	Dawka rybawiryny (mg/kg mc.)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Wszystkie genotypy	Wszystkie	54%	47%	47%
	≤ 10,6	50%	41%	27%
	> 10,6	61%	48%	47%
Genotyp 1	Wszystkie	42%	34%	33%
	≤ 10,6	38%	25%	20%
	> 10,6	46%	34%	34%
Genotyp 1 ≤ 600 000 j.m./ml	Wszystkie	53%	51%	45%
	≤ 10,6	74%	25%	33%
	> 10,6	71%	52%	45%
Genotyp 1 > 600 000 j.m./ml	Wszystkie	30%	27%	29%
	≤ 10,6	27%	25%	17%
	> 10,6	37%	27%	29%
Genotyp 2/3	Wszystkie	82%	80%	79%
	≤ 10,6	79%	73%	50%
	> 10,6	88%	80%	80%

P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrograma/kg mc.) + rybawiryna (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 do 0,5 mikrograma/kg mc.) + rybawiryna (1000/1200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 mln j.m.) + rybawiryna (1000/1200 mg)

W badaniu dotyczącym monoterapii produktem PegIntron, wpływ na jakość życia dawki 0,5 mikrograma/kg mc. był słabszy, niż dawki 1,0 mikrogram/kg mc. podawanej raz na tydzień lub dawki 3 mln j.m. interferonu alfa-2b podawanej trzy razy w tygodniu.

W trwającym 6 miesięcy innym badaniu klinicznym, 224 pacjentom z wirusem o genotypie 2 lub 3 podawano podskórną PegIntron w dawce 1,5 mikrograma/kg mc. raz w tygodniu w skojarzeniu z podawaną doustnie rybawiryną w dawce 800 mg – 1400 mg (w zależności od masy ciała; tylko 3 pacjentów ważących > 105 kg otrzymywało dawkę 1400 mg) (Tabela 10). Dwadzieścia cztery % pacjentów miało włóknienie z powstawaniem mostków lub marskość wątroby (Knodell 3/4).

Tabela 10 Odpowiedź wirusologiczna pod koniec leczenia, trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) i nawrót choroby w zależności od genotypu i miana wirusa*

	PegIntron 1,5 µg/kg mc./tydzień w skojarzeniu z rybawiryną w dawce 800-1400 mg/dobę		
	Odpowiedź pod koniec leczenia	Trwała odpowiedź wirusologiczna	Nawrót
Wszyscy pacjenci	94% (211/224)	81% (182/224)	12% (27/224)
HCV 2	100% (42/42)	93% (39/42)	7% (3/42)
≤ 600 000 j.m./ml	100% (20/20)	95% (19/20)	5% (1/20)
> 600 000 j.m./ml	100% (22/22)	91% (20/22)	9% (2/22)
HCV 3	93% (169/182)	79% (143/182)	14% (24/166)
≤ 600 000 j.m./ml	93% (92/99)	86% (85/99)	8% (7/99)
> 600 000 j.m./ml	93% (77/83)	70% (58/83)	23% (17/75)

* Każdego pacjenta z nieoznaczalnym mianem wirusa HCV-RNA w czasie wizyty kontrolnej w 12. tygodniu, dla którego brak danych z wizyty kontrolnej w 24. tygodniu, określano jako pacjenta, który uzyskał trwałą odpowiedź. Każdego pacjenta dla którego brak danych z wizyty kontrolnej w 12. tygodniu i kolejnych, określano jako pacjenta, który nie uzyskał trwałej odpowiedzi w 24. tygodniu.

Trwające 6 miesięcy leczenie w tym badaniu było lepiej tolerowane niż leczenie przez jeden rok w badaniu podstawowym dotyczącym leczenia skojarzonego; zaprzestanie leczenia: 5% wobec 14%, modyfikacja dawkowania: 18% wobec 49%.

W nieporównawczym badaniu klinicznym, 235 pacjentom z wirusem o genotypie 1 i niskim mianie wirusa (< 600 000 j.m./ml) podawano podskórnie PegIntron w dawce 1,5 mikrograma/kg mc. raz w tygodniu w skojarzeniu z rybawiryną w dawce zależnej od masy ciała. Całkowity wskaźnik trwałej odpowiedzi po 24 tygodniach leczenia wynosił 50%. Czterdzieści jeden procent pacjentów (97/235) miało nieoznaczalne stężenie HCV-RNA w osoczu w 4. i 24. tygodniu leczenia. W podgrupie tej wskaźnik trwałej odpowiedzi wirusologicznej wynosił 92% (89/97). Wysoki wskaźnik trwałej odpowiedzi w tej podgrupie pacjentów stwierdzono w czasie okresowej analizy (n=49) i potwierdzono prospektywnie (n=48).

Niewielka liczba wcześniejszych wyników wskazuje, że leczenie trwające 48 tygodni może być związane ze zwiększeniem wskaźnika trwałej odpowiedzi (11/11) i zmniejszeniem ryzyka nawrotu choroby (0/11 w porównaniu do 7/96 w wyniku leczenia trwającego 24 tygodnie).

W dużym, randomizowanym badaniu klinicznym, porównywano bezpieczeństwo i skuteczność 48-tygodniowego leczenia dwoma schematami produktu PegIntron z rybawiryną [PegIntron 1,5 µg/kg mc. i 1 µg/kg mc., podanie podskórne, raz w tygodniu, obie dawki w skojarzeniu z rybawiryną w dawce 800 do 1400 mg/dobę, podanie doustne (w dwóch dawkach podzielonych)] oraz peginterferonem alfa-2a 180 µg, podawanym pod skórę, raz w tygodniu, z rybawiryną w dawce 1000 do 1200 mg/dobę, podawaną doustnie (w dwóch dawkach podzielonych) u 3070 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C o genotypie 1. Reakcja na leczenie oceniano na podstawie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR, ang. Sustained Virologic Response), definiowanej jako niewykrywalne HCV-RNA 24 tygodnie po zakończeniu leczenia (patrz **Tabela 11**).

Tabela 11 Odpowiedź wirusologiczna w 12. tygodniu leczenia, po zakończeniu leczenia, częstość nawrotu choroby* i trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)

Grupa leczenia	% (liczba) pacjentów		
	PegIntron 1,5 µg/kg mc. + rybawiryna	PegIntron 1 µg/kg mc. + rybawiryna	peginterferon alfa-2a 180 µg + rybawiryna
Brak oznaczalnego HCV-RNA w 12. tygodniu leczenia	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)

Grupa leczenia	% (liczba) pacjentów		
	PegIntron 1,5 µg/kg mc. + rybawiryna	PegIntron 1 µg/kg mc. + rybawiryna	peginterferon alfa-2a 180 µg + rybawiryna
Odpowiedź po zakończeniu leczenia	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Częstość nawrotu choroby	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
SVR u pacjentów z brakiem oznaczalnego HCV- RNA w 12. tygodniu leczenia	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (Test PCR HCV-RNA z dolną granicą oznaczalności 27 j.m./ml)

Kryterium przerywania leczenia był brak wczesnej odpowiedzi wirusologicznej do 12. tygodnia leczenia (wykrywalne HCV-RNA ze zmniejszeniem stężenia HCV-RNA o $< 2 \log_{10}$ w porównaniu z wartością początkową).

We wszystkich trzech grupach leczenia odsetek pacjentów, u których uzyskała trwałą odpowiedź wirusologiczną był taki sam. U pacjentów pochodzenia afrykańskiego i amerykańskiego (takie pochodzenie jest złym czynnikiem rokowniczym dla eradykacji HCV) stosowanie leczenia skojarzonego produktem PegIntron (1,5 µg/kg mc.) z rybawiryną doprowadziło do uzyskania wyższego odsetka trwałej odpowiedzi wirusologicznej w porównaniu z dawką 1 µg/kg produktu PegIntron. Dla dawki produktu PegIntron 1,5 µg/kg mc. w skojarzeniu z rybawiryną odsetek trwałej odpowiedzi wirusologicznej był niższy u pacjentów z masywnością wątroby, u pacjentów z prawidłową aktywnością AlAT, u pacjentów z początkowym mianem wirusa $> 600\,000$ j.m./ml i u pacjentów w wieku > 40 lat. U pacjentów rasy białej stwierdzono wyższy odsetek trwałej odpowiedzi wirusologicznej w porównaniu z Afroamerykanami. Wśród pacjentów z niewykrywalnym HCV-RNA po zakończeniu leczenia odsetek wznów wynosił 24%.

Przewidywalność trwałej odpowiedzi wirusologicznej - pacjenci wcześniej nieleczeni: Odpowiedź wirusologiczna, definiowana jako co najmniej 2-log zmniejszenie lub brak oznaczalnego HCV-RNA w 12. tygodniu oraz definiowana jako co najmniej 1-log zmniejszenie lub brak oznaczalnego HCV-RNA w 4. tygodniu wykazuje (leczenie w 4. i 12. tygodniu) wartość prognostyczną dla trwałej odpowiedzi (Tabela 12).

Tabela 12 Wartość prognostyczna dla odpowiedzi wirusologicznej w czasie stosowania leczenia skojarzonego produktem PegIntron 1,5 µg/kg mc. + rybawiryna 800–1400 mg

	Negatywna			Pozytywna		
	Brak odpowiedzi w tygodniu leczenia	Brak trwałej odpowiedzi	Wartość prognostyczna - negatywna	Odpowiedź w tygodniu leczenia	Trwała odpowiedź	Wartość prognostyczna - pozytywna
Genotyp 1						
Tydzień 4*** (n=50)						
Ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA	834	539	65% (539/834)	116	107	92% (107/116)
Ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA lub ≥ 1 log zmniejszenie miana wirusa oznaczenia HCV-RNA	220	210	95% (210/220)	730	392	54% (392/730)
Tydzień 12*** (n=915)						
Ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA	508	433	85% (433/508)	407	328	81% (328/407)

	Negatywna			Pozytywna		
	Brak odpowiedzi w tygodniu leczenia	Brak trwałej odpowiedzi	Wartość prognostyczna - negatywna	Odpowiedź w tygodniu leczenia	Trwała odpowiedź	Wartość prognostyczna - pozytywna
Ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA lub ≥ 2 log zmniejszenie miana wirusa oznaczenia HCV-RNA	206	205	N/A [†]	709	402	57% (402/709)
Genotyp 2,3**						
Tydzień 12 (n=215)						
Ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA lub ≥ 2 log zmniejszenie miana wirusa oznaczenia HCV-RNA	2	1	50% (1/2)	213	177	83% (177/213)

* Genotyp 1 otrzymywał 48 tygodni leczenia

** Genotyp 2,3 otrzymywał 24 tygodnie leczenia

*** Przedstawione wyniki pochodzą z pojedynczego czasu badania. W 4. lub 12. tygodniu leczenia pacjenci mogli nie być badani lub mieć różne wyniki.

[†] Te kryteria zostały przedstawione w protokole: jeśli w 12. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest pozytywny i $< 2 \log_{10}$ w porównaniu z wartością początkową, należy przerwać leczenie pacjentów. Jeśli w 12. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest pozytywny i $\geq 2 \log_{10}$ w porównaniu z wartością początkową, wówczas w 24. tygodniu leczenia należy powtórzyć testy HCV-RNA i jeśli wynik będzie pozytywny, należy przerwać leczenie.

Negatywna wartość prognostyczna dla długotrwałej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów leczonych produktem PegIntron w monoterapii wynosiła 98%.

Pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem HCV i HIV

Przeprowadzono dwa badania kliniczne w grupie pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV. Uzyskane w obydwu badaniach wyniki przedstawiono w **Tabeli 13**. Badanie 1 (RIBAVIC; P01017) było randomizowanym, wielośrodkowym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano 412 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. Pacjenci losowo, podzieleni na dwie grupy, otrzymywali produkt PegIntron (1,5 µg/kg mc./tydzień) w skojarzeniu z rybawiryną (800 mg/dobę) lub interferon alfa-2b [3 MIU TIW (3 miliony jednostek międzynarodowych trzy razy w tygodniu)] w skojarzeniu z rybawiryną (800 mg/dobę) przez 48 tygodni z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu leczenia. Badanie 2 (P02080) było randomizowanym, jednośrodkowym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano 95 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. Pacjenci losowo podzieleni na 2 grupy, otrzymywali PegIntron (100 lub 150 µg/tydzień w zależności od masy ciała) w skojarzeniu z rybawiryną (800-1200 mg/dobę w zależności od masy ciała) lub interferon alfa-2b [3 MIU TIW (3 miliony jednostek międzynarodowych trzy razy w tygodniu)] w skojarzeniu z rybawiryną (800-1200 mg/dobę w zależności od masy ciała). Czas trwania leczenia wynosił 48 tygodni z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu terapii, z wyjątkiem pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 2 lub 3 oraz mianem wirusa $< 800\,000$ j.m./ml (Amplicor), dla których czas trwania leczenia wynosił 24 tygodnie z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu terapii.

Tabela 13 Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) w zależności od genotypu uzyskana po leczeniu produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV

	Badanie 1 ¹			Badanie 2 ²		
	PegIntron (1,5 µg/kg mc./tydzień) + rybawiryna (800 mg/dobę)	Interferon alfa-2b (3 MIU TIW) + rybawiryna (800 mg/dobę)	Poziom istotności ^a	PegIntron (100 lub 150 ^c µg/tydzień) + rybawiryna (800-1200 mg/dobę) ^d	Interferon alfa-2b (3 MIU TIW) + rybawiryna (800-1200 mg/dobę) ^d	Poziom istotności ^b
Wszyscy	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotyp 1,4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotyp 2,3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

MIU = milion jednostek międzynarodowych; TIW = trzy razy w tygodniu

a: poziom istotności dla testu Cochran-Mantel Heanszel Chi-kwadrat

b: poziom istotności dla testu Chi-kwadrat

c: pacjenci o masie ciała mniejszej od 75 kg otrzymywali PegIntron w dawce 100 µg/tydzień, natomiast pacjenci o masie ciała 75 kg lub większej otrzymywali PegIntron w dawce 150 µg/tydzień peginterferonu alfa-2b

d: dawkowanie rybawiryny: 800 mg u pacjentów o masie ciała mniejszej 60 kg, 1000 mg u pacjentów o masie ciała 60-75 kg, 1200 mg u pacjentów o masie ciała większej od 75 kg

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

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

Odpowiedź histologiczna: Biopsje wątroby przeprowadzano przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu w Badaniu 1. Biopsaty wątroby uzyskano od 210 pacjentów z 412 badanych (51%). Zarówno wskaźnik Metavir, jak i liczba punktów w skali Ishak'a uległy obniżeniu u pacjentów leczonych produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną. Redukcja była istotna u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (-0,3 dla wskaźnika Metavir i -1,2 wg skali Ishak'a). U pacjentów, którzy nie zareagowali na leczenie, wskaźniki pozostały na stałym poziomie (-0,1 dla wskaźnika Metavir i -0,2 wg skali Ishak'a). Pod względem aktywności zmian histologicznych, u około jednej trzeciej pacjentów, u których uzyskano trwałą odpowiedź, obserwowano poprawę, zaś w żadnym z tych przypadków nie stwierdzono progresji. W odniesieniu do stopnia włóknienia, w tym badaniu nie obserwowano żadnej poprawy; stopień stłuszczenia wątroby znacząco się poprawił u pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 3.

Leczenie produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii

W nieporównawczym badaniu klinicznym, u 2293 pacjentów ze zwłóknieniem umiarkowanie nasilonym do ciężkiego, u których nie powiodło się stosowane wcześniej leczenie skojarzone interferonem alfa i rybawiryną, zastosowano w kolejnym leczeniu produkt PegIntron, podawany podskórnie raz w tygodniu w dawce 1,5 mikrograma/kg mc., w skojarzeniu z rybawiryną, podawaną w dawce dostosowanej do masy ciała.

Niepowodzenie wcześniejszego leczenia było definiowane jako nawrót choroby lub brak odpowiedzi na leczenie (dodatni wynik oznaczenia HCV-RNA pod koniec trwającej przynajmniej 12 tygodni terapii).

U pacjentów, u których stwierdzono ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 12. tygodniu leczenia, kontynuowano leczenie przez okres 48 tygodni, a następnie obserwowano ich przez kolejne 24 tygodnie po leczeniu. Odpowiedź w 12. tygodniu była definiowana jako nieoznaczalny poziom HCV-RNA po 12 tygodniach leczenia. Trwała odpowiedź wirusologiczna jest definiowana jako nieoznaczalny poziom HCV-RNA w 24 tygodnie po zakończeniu leczenia (**Tabela 14**).

Tabela 14 Stopień odpowiedzi na leczenie po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Pacjenci z nieoznaczalnym poziomem HCV–RNA w 12. tygodniu leczenia i trwałą odpowiedzią wirusologiczną po ponownym leczeniu					
	interferon alfa z rybawiryną		peginterferon alfa z rybawiryną		Ogólna populacja*
	Odpowiedź w 12. tygodniu % (n/N)	Trwała odpowiedź wirusologiczna % (n/N) 99% przedział ufności	Odpowiedź w 12. tygodniu % (n/N)	Trwała odpowiedź wirusologiczna % (n/N) 99% przedział ufności	Trwała odpowiedź wirusologiczna % (n/N) 99% przedział ufności
Ogólnie	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
Wcześniejsza odpowiedź					
Nawrót	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,6 (94/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotyp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
Brak odpowiedzi	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
Genotyp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1242) 7,7; 12,1
Genotyp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotyp					
1	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 41,4; 58,3	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)	63,0 (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 Wskaźnik nasilenia włóknienia					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5

	Pacjenci z nieoznaczalnym poziomem HCV-RNA w 12. tygodniu leczenia i trwałą odpowiedzią wirusologiczną po ponownym leczeniu				
	interferon alfa z rybawiryną		peginterferon alfa z rybawiryną		Ogólna populacja*
	Odpowiedź w 12. tygodniu % (n/N)	Trwała odpowiedź wirusologiczna % (n/N) 99% przedział ufności	Odpowiedź w 12. tygodniu % (n/N)	Trwała odpowiedź wirusologiczna % (n/N) 99% przedział ufności	Trwała odpowiedź wirusologiczna % (n/N) 99% przedział ufności
Początkowe miano wirusa					
Wysokie miano wirusa (> 600 000 j.m./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	56 (239/1441) 44,1; 69,1
Niskie miano wirusa (≤ 600 000 j.m./ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 76,5	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

Brak odpowiedzi określono jako dodatni wynik oznaczenia HCV-RNA w surowicy (osoczu) pod koniec co najmniej 12. tygodnia terapii. Poziom HCV-RNA w osoczu był oznaczany z zastosowaniem doświadczalnej metody ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy oznaczania zawartości w centralnym laboratorium.

*Populacja przeznaczona do leczenia (ang. intent to treat population) obejmuje 7 pacjentów, dla których nie zostało potwierdzone co najmniej 12 tygodniowe wcześniejsze leczenie.

U prawie 36% (821/2286) spośród wszystkich badanych pacjentów poziom HCV-RNA w osoczu był niewykrywalny w 12. tygodniu. Oznaczenia zostały wykonane z użyciem doświadczalnej metody, (próg wykrywalności wynosił 125 j.m./ml). W opisanym podgrupie trwałą odpowiedź wirusologiczną obserwowano u 56% (463/823) pacjentów. W grupie pacjentów, u których nie powiodło się wcześniejsze leczenie niepegylowanym lub pegylowanym interferonem oraz stwierdzono ujemny wynik w 12. tygodniu, trwałą odpowiedź wirusologiczną obserwowano odpowiednio u 59% i 50% badanych. Wśród 480 pacjentów, u których w 12 tygodniu leczenia wykazano zmniejszenie miana wirusa o co najmniej 2 log, ale nadal wykrywano wirusa, 188 pacjentów kontynuowało terapię. U 12% tych pacjentów uzyskano trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR).

W grupie pacjentów, którzy nie zareagowali na wcześniejsze leczenie skojarzone pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną, prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w 12. tygodniu na kolejne leczenie było mniejsze niż u pacjentów, którzy nie zareagowali na wcześniejsze leczenie skojarzone niepegylowanym interferonem alfa i rybawiryną (odpowiednio 12,4% i 28,6%). Jednakże, jeśli uzyskano odpowiedź w 12 tygodniu, różnica w trwałej odpowiedzi wirusologicznej była niewielka, niezależnie od wcześniejszego leczenia lub wcześniejszej odpowiedzi.

Skuteczność długoterminowa – dorośli

Do badania z długoterminowym okresem monitorowania zakwalifikowano 567 pacjentów, leczonych we wcześniejszym badaniu produktem PegIntron (w skojarzeniu z rybawiryną lub bez). Celem badania była ocena czasu utrzymywania się trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) oraz wpływu utrzymującego się ujemnego wyniku obecności markerów wirusowych na wynik kliniczny.

327 pacjentów obserwowano długotrwale przez okres co najmniej 5 lat. Do nawrotu choroby doszło jedynie u 3 spośród 366 pacjentów, u których obserwowano trwałą odpowiedź.

Według obliczeń krzywej Kaplan-Meier'a, prawdopodobieństwo utrzymania się trwałej odpowiedzi w ciągu 5 lat dla wszystkich pacjentów wynosi 99% (95%, przy przedziale ufności: 98-100%). Trwała odpowiedź wirusologiczna występująca po leczeniu przewlekłego zakażenia HCV produktem PegIntron (w skojarzeniu z rybawiryną lub bez) polega na długotrwałym usunięciu wirusa i prowadzi do ustąpienia zakażenia wątroby oraz do klinicznego „wyleczenia” przewlekłego zakażenia HCV. Jednakże, nie wyklucza to możliwości występowania schorzeń wątroby (w tym raka wątroby) u pacjentów z marskością wątroby.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania – dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku od 3 do 17 lat z wyrównanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i dającym się oznaczyć stężeniem HCV-RNA włączano do wieloośrodkowego badania i poddawano leczeniu rybawiryną w dawce 15 mg/kg mc. na dobę i produktem PegIntron w dawce 60 µg/m² pc. raz w tygodniu przez 24 lub 48 tygodni, w zależności od genotypu HCV i początkowego miana wirusa. Wszystkich pacjentów obserwowano przez 24 tygodnie po leczeniu. Leczenie otrzymało łącznie 107 pacjentów, z czego 52% było płci żeńskiej, 89% było rasy białej, 67% było zakażonych wirusem HCV o genotypie 1, a 63% było w wieku < 12 lat. W tej populacji przeważały dzieci z lekkim do średnio nasilonego wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Ze względu na brak danych dotyczących dzieci z szybkim rozwojem choroby oraz możliwość wystąpienia działań niepożądanych, należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka skojarzonego stosowania produktu PegIntron i rybawiryny w tej populacji (patrz punkty 4.1, 4.4 i 4.6). Wyniki badania są przedstawione w Tabeli 15.

Tabela 15 Wskaźniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) [n^{a,b} (%)] u dzieci i młodzieży wcześniej nieleczonych według genotypu i czasu trwania leczenia – wszyscy pacjenci n = 107

	24 tygodnie	48 tygodni
Wszystkie genotypy	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotyp 1	-	38/72 (53%)
Genotyp 2	14/15 (93%)	-
Genotyp 3 ^c	12/12 (100%)	3/3 (67%)
Genotyp 4	-	4/5 (80%)

a: Odpowiedź na leczenie była zdefiniowana jako niewykrywalny HCV-RNA 24 tygodnie po leczeniu, przy dolnej granicy wykrywalności = 125 j.m./ml.

b: n = liczba osób z odpowiedzią/liczba pacjentów z danym genotypem oraz takim samym przydzielonym czasem trwania leczenia.

c: Pacjenci z genotypem 3 i niskim mianem wirusa (< 600 000 j.m./ml) mieli otrzymywać leczenie przez 24 tygodnie, natomiast pacjenci z genotypem 3 i wysokim mianem wirusa (≥ 600 000 j.m./ml) mieli otrzymywać leczenie przez 48 tygodni.

Skuteczność długoterminowa – dzieci i młodzież

Po zakończeniu leczenia w ramach badania wieloośrodkowego 94 dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C włączono do trwającego pięć lat, długotrwałego, obserwacyjnego badania kontrolnego. U sześćdziesięciu trzech spośród tych pacjentów uzyskano trwałą odpowiedź na leczenie. Celem tego badania była coroczna ocena utrzymywania się trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) oraz ocena wpływu ciągłych ujemnych wyników wirusologicznych na wyniki kliniczne u pacjentów z trwałą odpowiedzią 24 tygodnie po leczeniu peginterferonem alfa-2b i rybawiryną prowadzonym przez 24 tygodnie lub przez 48 tygodni. Po upływie 5 lat badanie ukończyło 85% (80/94) wszystkich włączonych do niego osób i 86% (54/63) osób z trwałą odpowiedzią wirusologiczną. U żadnego dziecka z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (SVR) nie stwierdzono nawrotu w okresie 5 lat obserwacji kontrolnej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

PegIntron jest dobrze scharakteryzowaną, zmodyfikowaną glikolem polietylenowym (pegylowaną), pochodną interferonu alfa-2b i składa się głównie z frakcji monopegylowanych. Okres półtrwania produktu PegIntron w osoczu jest wydłużony w porównaniu z okresem półtrwania niepegylowanego interferonu alfa-2b. PegIntron ma zdolność przekształcania się do wolnego interferonu alfa-2b przez depegylację. Biologiczna aktywność pegylowanych izomerów jest jakościowo podobna, ale słabsza od aktywności wolnego interferonu alfa-2b.

Po podaniu podskórnym produktu jego maksymalne stężenie w surowicy występuje między 15. a 44. godziną od podania i utrzymuje się do 48–72 godzin po podaniu.

Wartości $C_{\max}$ i AUC produktu PegIntron zwiększają się w sposób zależny od dawki. Średnia pozorna objętość dystrybucji wynosi 0,99 l/kg.

W trakcie wielokrotnego podawania produktu dochodzi do kumulacji immunoreaktywnych interferonów. Jednakże obserwuje się tylko nieznaczne zwiększenie aktywności biologicznej oznaczonej metodami biologicznymi.

Średni (SD) okres półtrwania produktu PegIntron w fazie eliminacji wynosi około 40 godzin (13,3 godzin), a klirens 22,0 ml/h/kg. Mechanizmy wpływające na klirens interferonów u człowieka nie zostały w pełni poznane. Jednakże wydalanie nerkowe stanowi mniejszą część (około 30%) klirensu całkowitego produktu PegIntron.

Zaburzenia czynności nerek

Klirens nerkowy stanowi około 30% klirensu całkowitego produktu PegIntron. W badaniu, w którym pacjentom z zaburzoną czynnością nerek podawano produkt w dawce pojedynczej (1,0 mikrogram/kg mc.) wartości $C_{\max}$, AUC i okres półtrwania zwiększały się wraz ze stopniem niewydolności nerek.

Po wielokrotnym podaniu produktu PegIntron (1,0 mikrogram/kg mc. podawany podskórnice raz w tygodniu przez cztery tygodnie) klirens produktu PegIntron zmniejszył się średnio o 17% u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/minutę) i średnio o 44% u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/minutę) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Biorąc pod uwagę wyniki po podaniu jednorazowym klirens u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek niepoddawanych dializom i hemodializowanych był podobny. Dawkę produktu PegIntron stosowanego w monoterapii należy zmniejszyć u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4). U pacjentów z klirens kreatyniny < 50 ml/minutę nie wolno stosować produktu PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną (terapia dwulekowa lub trójklekowa) (patrz punkt 4.3).

Ze względu na dużą międzyosobniczą zmienność farmakokinetyki interferonu zaleca się ścisłe nadzorowanie pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek w czasie leczenia produktem PegIntron (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki produktu PegIntron u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)

Nie stwierdzono wpływu wieku na farmakokinetykę produktu PegIntron podawanego podskórnice w dawce 1,0 mikrogram/kg mc. Dane wskazują, że nie ma konieczności zmiany dawkowania produktu PegIntron w związku z zaawansowanym wiekiem pacjenta.

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne produktu PegIntron i rybawiryny (w postaci kapsułek i roztworu doustnego) po podaniu wielokrotnym u dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oceniano w badaniu klinicznym. U dzieci i młodzieży otrzymujących odpowiednią do powierzchni ciała dawkę produktu PegIntron wynoszącą 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ pc./tydzień, szacunkowy wskaźnik wyrażenia w odstępie pomiędzy kolejnymi dawkami dawkowania po przekształceniu logarytmicznym określono na 58% (90% CI: 141-177%), wyższy niż u osób dorosłych otrzymujących dawkę 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./tydzień.

Czynniki neutralizujące interferon

Oznaczanie czynników neutralizujących interferon prowadzono w próbkach surowicy pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym produktu PegIntron. Czynniki neutralizującymi interferon są przeciwciała, które neutralizują przeciwwirusową aktywność interferonu. Czynniki neutralizujące występują u 1,1% pacjentów otrzymujących PegIntron w dawce 0,5 mikrograma/kg mc.

Przenikanie do płynu nasiennego

Badano przenikanie rybawiryny do płynu nasiennego. Jej stężenie w płynie nasiennym jest w przybliżeniu dwukrotnie większe niż w surowicy. Oszacowano jednak ogólny wpływ rybawiryny na organizm partnerki po współżyciu płciowym z leczonym pacjentem i okazało się, że pozostaje on znikomy w porównaniu z terapeutycznym stężeniem rybawiryny w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

PegIntron

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, nie były notowane w badaniach toksykologicznych prowadzonych na małpach. Badania te były ograniczone do 4 tygodni z powodu pojawienia się u większości małp przeciwciał skierowanych przeciwko interferonowi.

Nie badano wpływu produktu PegIntron na rozrodczość. Wykazano, że interferon alfa-2b działa poronnie u naczelnych. Takie działanie możliwe jest również w przypadku produktu PegIntron. Nie określono wpływu produktu na płodność. Nie wiadomo, czy składniki produktu są wydzielane z mlekiem zwierząt doświadczalnych lub mlekiem ludzkim (patrz punkt 4.6 dane dotyczące ciąży i laktacji u ludzi). PegIntron nie wykazywał właściwości genotoksycznych.

W przedklinicznych badaniach toksyczności ostrej i podostrej prowadzonych na gryzoniach i małpach, w standardowych badaniach wpływu na rozwój zarodka i płodu oraz w badaniach mutagenności *in vitro* wykazano względną nietoksyczność glikolu monometoksypolietylenowego (mPEG), uwalnianego z produktu PegIntron w trakcie metabolizmu *in vivo*.

PegIntron z rybawiryną

Podczas stosowania w skojarzeniu z rybawiryną, PegIntron nie powodował występowania innych działań poza tymi, które obserwowano podczas monoterapii. Główną zmianą związaną z leczeniem była przemijająca niedokrwistość o nasileniu lekkim do umiarkowanego. Jej ciężkość była większa niż w przypadku stosowania każdego z leków osobno.

Nie badano wpływu leczenia produktem PegIntron na wzrost, rozwój, dojrzałość płciową i zachowanie u zwierząt. W przedklinicznych badaniach toksyczności u młodych szczurów wykazano niewielkie, zależne od dawki rybawiryny, zmniejszenie ogólnego wzrostu (patrz punkt 5.3 ChPL produktu Rebetol, jeśli produkt PegIntron jest podawany w skojarzeniu z rybawiryną).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sodu wodorofosforan bezwodny
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Sacharoza
Polisorbat 80

Wstrzykiwacz

Woda do wstrzykiwań

Ze wstrzykiwacza można podać 0,5 ml roztworu.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Przed rozpuszczeniem

3 lata.

Po rozpuszczeniu

Stabilność chemiczna i fizyczna w temperaturze 2°C-8°C utrzymuje się przez 24 godziny.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy użyć natychmiast po rozpuszczeniu. Jeżeli nie jest użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed podaniem leku odpowiada osoba podająca. Nie powinien on przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C-8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek i rozpuszczalnik znajdują się w dwukomorowym wkładzie (ze szkła ołowiowego typu I), rozdzielonym tłokiem z gumy butylowej. Jeden koniec wkładu zamknięty jest polipropylenowym korkiem z osłonką z gumy butylowej, a drugi tłokiem z gumy butylowej.

PegIntron dostępny jest w następujących opakowaniach:

- 1 wstrzykiwacz półautomatyczny (CLEARCLICK) zawierający proszek i rozpuszczalnik do stosowania parenteralnego,
1 igłę („Wciskana igła”),
2 waciki;
- 4 wstrzykiwacze półautomatyczne (CLEARCLICK) zawierające proszek i rozpuszczalnik do stosowania parenteralnego,
4 igły („Wciskana igła”),
8 wacików;
- 12 wstrzykiwaczy półautomatycznych (CLEARCLICK) zawierających proszek i rozpuszczalnik do stosowania parenteralnego,
12 igieł („Wciskana igła”),
24 waciki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

PegIntron we wstrzykiwaczu półautomatycznym należy przed podaniem wyjąć z lodówki, aby rozpuszczalnik osiągnął temperaturę pokojową (nie wyższą niż 25°C).

PegIntron 50 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

W celu uzyskania roztworu o objętości do 0,5 ml, peginterferon alfa-2b rozpuszczany jest w rozpuszczalniku (woda do wstrzykiwań) znajdującym się w jednej z komór wstrzykiwacza półautomatycznego (CLEARCLICK). Podczas przygotowywania roztworu oraz pobierania do wstrzyknięcia następuje strata niewielkich ilości produktu PegIntron. Dlatego, aby zapewnić podanie deklarowanej objętości 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań produktu PegIntron, każdy wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera nadmiar rozpuszczalnika i proszku peginterferon alfa-2b. Przygotowany roztwór ma stężenie 50 mikrogramów/0,5 ml.

PegIntron 80 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

W celu uzyskania roztworu o objętości do 0,5 ml, peginterferon alfa-2b rozpuszczany jest w rozpuszczalniku (woda do wstrzykiwań) znajdującym się w jednej z komór wstrzykiwacza półautomatycznego (CLEARCLICK). Podczas przygotowywania roztworu oraz pobierania do wstrzyknięcia następuje strata niewielkich ilości produktu PegIntron. Dlatego, aby zapewnić podanie deklarowanej objętości 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań produktu PegIntron, każdy wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera nadmiar rozpuszczalnika i proszku peginterferon alfa-2b. Przygotowany roztwór ma stężenie 80 mikrogramów/0,5 ml.

PegIntron 100 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

W celu uzyskania roztworu o objętości do 0,5 ml, peginterferon alfa-2b rozpuszczany jest w rozpuszczalniku (woda do wstrzykiwań) znajdującym się w jednej z komór wstrzykiwacza półautomatycznego (CLEARCLICK). Podczas przygotowywania roztworu oraz pobierania do wstrzyknięcia następuje strata niewielkich ilości produktu PegIntron. Dlatego, aby zapewnić podanie deklarowanej objętości 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań produktu PegIntron, każdy wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera nadmiar rozpuszczalnika i proszku peginterferon alfa-2b. Przygotowany roztwór ma stężenie 100 mikrogramów/0,5 ml.

PegIntron 120 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

W celu uzyskania roztworu o objętości do 0,5 ml, peginterferon alfa-2b rozpuszczany jest w rozpuszczalniku (woda do wstrzykiwań) znajdującym się w jednej z komór wstrzykiwacza półautomatycznego (CLEARCLICK). Podczas przygotowywania roztworu oraz pobierania do wstrzyknięcia następuje strata niewielkich ilości produktu PegIntron. Dlatego, aby zapewnić podanie deklarowanej objętości 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań produktu PegIntron, każdy wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera nadmiar rozpuszczalnika i proszku peginterferon alfa-2b. Przygotowany roztwór ma stężenie 120 mikrogramów/0,5 ml.

PegIntron 150 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

W celu uzyskania roztworu o objętości do 0,5 ml, peginterferon alfa-2b rozpuszczany jest w rozpuszczalniku (woda do wstrzykiwań) znajdującym się w jednej z komór wstrzykiwacza półautomatycznego (CLEARCLICK). Podczas przygotowywania roztworu oraz pobierania do wstrzyknięcia następuje strata niewielkich ilości produktu PegIntron. Dlatego, aby zapewnić podanie deklarowanej objętości 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań produktu PegIntron, każdy wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera nadmiar rozpuszczalnika i proszku peginterferon alfa-2b. Przygotowany roztwór ma stężenie 150 mikrogramów/0,5 ml.

Po rozpuszczeniu proszku zgodnie z instrukcją, założeniu igły oraz ustawieniu przepisanej dawki, PegIntron wstrzykuje się podskórnie. Pełna, ilustrowana instrukcja zamieszczona jest w załączniku do Ulotki dla Pacjenta.

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych do podawania pozajelitowego, przed podaniem należy obejrzeć przygotowany roztwór. Po rozpuszczeniu roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny. Nie należy stosować roztworu w przypadku zmiany jego zabarwienia lub widocznych nierozpuszczonych cząsteczek. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PegIntron 50 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

EU/1/00/131/031

EU/1/00/131/032

EU/1/00/131/034

PegIntron 80 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

EU/1/00/131/035

EU/1/00/131/036

EU/1/00/131/038

PegIntron 100 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

EU/1/00/131/039

EU/1/00/131/040

EU/1/00/131/042

PegIntron 120 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

EU/1/00/131/043

EU/1/00/131/044

EU/1/00/131/046

PegIntron 150 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

EU/1/00/131/047

EU/1/00/131/048

EU/1/00/131/050

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 maja 2000 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 maja 2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• **Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko 50 mikrogramów

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PegIntron 50 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
peginterferon alfa-2b

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka z proszkiem zawiera 50 mikrogramów peginterferonu alfa-2b. Po rozpuszczeniu zgodnie z zaleceniami dostarcza 50 mikrogramów/0,5 ml peginterferonu alfa-2b.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu wodorofosforan bezwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sacharoza i polisorbat 80. Jedna ampulka z rozpuszczalnikiem zawiera 0,5 ml wody do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka z proszkiem, 1 ampulka z rozpuszczalnikiem
1 fiolka z proszkiem, 1 ampulka z rozpuszczalnikiem, 1 strzykawka, 2 igły do wstrzykiwań, 1 wacik
4 fiolki z proszkiem, 4 ampułki z rozpuszczalnikami
4 fiolki z proszkiem, 4 ampułki z rozpuszczalnikami, 4 strzykawki, 8 igieł do wstrzykiwań, 4 waciki
6 fiolek z proszkiem, 6 ampulek z rozpuszczalnikiem
12 fiolek z proszkiem, 12 ampulek z rozpuszczalnikami, 12 strzykawek, 24 igły do wstrzykiwań,
12 wacików
50 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Roztwór leku należy użyć niezwłocznie po jego sporządzeniu lub w ciągu 24 godzin, jeżeli będzie on przechowywany w lodówce (2°C - 8°C).

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Po pobraniu dawki leku pozostały roztwór należy wyrzucić.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/131/001 (1 fiolka z proszkiem, 1 ampułka z rozpuszczalnikiem)
EU/1/00/131/002 (1 fiolka z proszkiem, 1 ampułka z rozpuszczalnikiem, 1 strzykawka, 2 igły do wstrzykiwań, 1 wacik)
EU/1/00/131/003 (4 fiolki z proszkiem, 4 ampułki z rozpuszczalnikiem)
EU/1/00/131/004 (4 fiolki z proszkiem, 4 ampułki z rozpuszczalnikiem, 4 strzykawki, 8 igieł do wstrzykiwań, 4 waciki)
EU/1/00/131/005 (6 fiolek z proszkiem, 6 ampułek z rozpuszczalnikiem)
EU/1/00/131/026 (12 fiolek z proszkiem, 12 ampułek z rozpuszczalnikiem, 12 strzykawek, 24 igły do wstrzykiwań, 12 wacików)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

PegIntron 50 mcg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

PegIntron 50 mikrogramów – fiolka z proszkiem

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

PegIntron 50 mikrogramów proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
peginterferon alfa-2b
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

50 µg/0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko 80 mikrogramów

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PegIntron 80 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
peginterferon alfa-2b

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka z proszkiem zawiera 80 mikrogramów peginterferonu alfa-2b. Po rozpuszczeniu zgodnie z zaleceniami dostarcza 80 mikrogramów/0,5 ml peginterferonu alfa-2b.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu wodorofosforan bezwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sacharoza i polisorbat 80. Jedna ampulka z rozpuszczalnikiem zawiera 0,7 ml wody do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka z proszkiem, 1 ampulka z rozpuszczalnikiem
1 fiolka z proszkiem, 1 ampulka z rozpuszczalnikiem, 1 strzykawka, 2 igły do wstrzykiwań, 1 wacik
4 fiolki z proszkiem, 4 ampulki z rozpuszczalnikiem
4 fiolki z proszkiem, 4 ampulki z rozpuszczalnikiem, 4 strzykawki, 8 igieł do wstrzykiwań, 4 waciki
6 fiolek z proszkiem, 6 ampulek z rozpuszczalnikiem
12 fiolek z proszkiem, 12 ampulek z rozpuszczalnikiem, 12 strzykawek, 24 igły do wstrzykiwań,
12 wacików
80 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Roztwór leku należy zużyć niezwłocznie po jego sporządzeniu lub w ciągu 24 godzin, jeżeli będzie on przechowywany w lodówce (2°C - 8°C).

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Po pobraniu dawki leku pozostały roztwór należy wyrzucić.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/131/006 (1 fiolka z proszkiem, 1 ampułka z rozpuszczalnikiem)
EU/1/00/131/007 (1 fiolka z proszkiem, 1 ampułka z rozpuszczalnikiem, 1 strzykawka, 2 igły do wstrzykiwań, 1 wacik)
EU/1/00/131/008 (4 fiolki z proszkiem, 4 ampułki z rozpuszczalnikiem)
EU/1/00/131/009 (4 fiolki z proszkiem, 4 ampułki z rozpuszczalnikiem, 4 strzykawki, 8 igły do wstrzykiwań, 4 waciki)
EU/1/00/131/010 (6 fiolek z proszkiem, 6 ampułek z rozpuszczalnikiem)
EU/1/00/131/027 (12 fiolek z proszkiem, 12 ampułek z rozpuszczalnikiem, 12 strzykawek, 24 igły do wstrzykiwań, 12 wacików)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

PegIntron 80 mcg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

PegIntron 80 mikrogramów – fiolka z proszkiem

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

PegIntron 80 mikrogramów proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
peginterferon alfa-2b
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

80 µg/0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko 100 mikrogramów

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PegIntron 100 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
peginterferon alfa-2b

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka z proszkiem zawiera 100 mikrogramów peginterferonu alfa-2b. Po rozpuszczeniu zgodnie z zaleceniami dostarcza 100 mikrogramów/0,5 ml peginterferonu alfa-2b.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu wodorofosforan bezwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sacharoza i polisorbat 80. Jedna ampulka z rozpuszczalnikiem zawiera 0,7 ml wody do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka z proszkiem, 1 ampulka z rozpuszczalnikiem
1 fiolka z proszkiem, 1 ampulka z rozpuszczalnikiem, 1 strzykawka, 2 igły do wstrzykiwań, 1 wacik
4 fiolki z proszkiem, 4 ampulki z rozpuszczalnikami
4 fiolki z proszkiem, 4 ampulki z rozpuszczalnikami, 4 strzykawki, 8 igieł do wstrzykiwań, 4 waciki
6 fiolek z proszkiem, 6 ampulek z rozpuszczalnikami
12 fiolek z proszkiem, 12 ampulek z rozpuszczalnikami, 12 strzykawek, 24 igły do wstrzykiwań,
12 wacików
100 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Roztwór leku należy zużyć niezwłocznie po jego sporządzeniu lub w ciągu 24 godzin, jeżeli będzie on przechowywany w lodówce (2°C - 8°C).

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Po pobraniu dawki leku pozostały roztwór należy wyrzucić.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39

2031 BN Haarlem
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/131/011 (1 fiolka z proszkiem, 1 ampulka z rozpuszczalnikiem)

EU/1/00/131/012 (1 fiolka z proszkiem, 1 ampulka z rozpuszczalnikiem, 1 strzykawka, 2 igły do wstrzykiwań, 1 wacik)

EU/1/00/131/013 (4 fiolki z proszkiem, 4 ampulki z rozpuszczalnikiem)

EU/1/00/131/014 (4 fiolki z proszkiem, 4 ampulki z rozpuszczalnikiem, 4 strzykawki, 8 igieł do wstrzykiwań, 4 waciki)

EU/1/00/131/015 (6 fiolek z proszkiem, 6 ampulek z rozpuszczalnikiem)

EU/1/00/131/028 (12 fiolek z proszkiem, 12 ampulek z rozpuszczalnikiem, 12 strzykawek, 24 igły do wstrzykiwań, 12 wacików)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

PegIntron 100 mcg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

PegIntron 100 mikrogramów – fiolka z proszkiem

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

PegIntron 100 mikrogramów proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
peginterferon alfa-2b
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

100 µg/0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko 120 mikrogramów

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PegIntron 120 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
peginterferon alfa-2b

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka z proszkiem zawiera 120 mikrogramów peginterferonu alfa-2b. Po rozpuszczeniu zgodnie z zaleceniami dostarcza 120 mikrogramów/0,5 ml peginterferonu alfa-2b.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu wodorofosforan bezwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sacharoza i polisorbat 80. Jedna ampułka z rozpuszczalnikiem zawiera 0,5 ml wody do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka z proszkiem, 1 ampułka z rozpuszczalnikiem
1 fiolka z proszkiem, 1 ampułka z rozpuszczalnikiem, 1 strzykawka, 2 igły do wstrzykiwań, 1 wacik
4 fiolki z proszkiem, 4 ampułki z rozpuszczalnikami
4 fiolki z proszkiem, 4 ampułki z rozpuszczalnikami, 4 strzykawki, 8 igieł do wstrzykiwań, 4 waciki
6 fiolek z proszkiem, 6 ampułek z rozpuszczalnikiem
12 fiolek z proszkiem, 12 ampułek z rozpuszczalnikami, 12 strzykawek, 24 igły do wstrzykiwań,
12 wacików
120 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Roztwór leku należy zużyć niezwłocznie po jego sporządzeniu lub w ciągu 24 godzin, jeżeli będzie on przechowywany w lodówce (2°C - 8°C).

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Po pobraniu dawki leku pozostały roztwór należy wyrzucić.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/131/016 (1 fiolka z proszkiem, 1 ampułka z rozpuszczalnikiem)
EU/1/00/131/017 (1 fiolka z proszkiem, 1 ampułka z rozpuszczalnikiem, 1 strzykawka, 2 igły do wstrzykiwań, 1 wacik)
EU/1/00/131/018 (4 fiolki z proszkiem, 4 ampułki z rozpuszczalnikiem)
EU/1/00/131/019 (4 fiolki z proszkiem, 4 ampułki z rozpuszczalnikiem, 4 strzykawki, 8 igieł do wstrzykiwań, 4 waciki)
EU/1/00/131/020 (6 fiolek z proszkiem, 6 ampułek z rozpuszczalnikiem)
EU/1/00/131/029 (12 fiolek z proszkiem, 12 ampułek z rozpuszczalnikiem, 12 strzykawek, 24 igły do wstrzykiwań, 12 wacików)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

PegIntron 120 mcg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

PegIntron 120 mikrogramów – fiolka z proszkiem

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

PegIntron 120 mikrogramów proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
peginterferon alfa-2b
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

120 µg/0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko 150 mikrogramów

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PegIntron 150 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
peginterferon alfa-2b

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka z proszkiem zawiera 150 mikrogramów peginterferonu alfa-2b. Po rozpuszczeniu zgodnie z zaleceniami dostarcza 150 mikrogramów/0,5 ml peginterferonu alfa-2b.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu wodorofosforan bezwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sacharoza i polisorbat 80. Jedna ampulka z rozpuszczalnikiem zawiera 0,5 ml wody do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka z proszkiem, 1 ampulka z rozpuszczalnikiem
1 fiolka z proszkiem, 1 ampulka z rozpuszczalnikiem, 1 strzykawka, 2 igły do wstrzykiwań, 1 wacik
4 fiolki z proszkiem, 4 ampulki z rozpuszczalnikami
4 fiolki z proszkiem, 4 ampulki z rozpuszczalnikami, 4 strzykawki, 8 igieł do wstrzykiwań, 4 waciki
6 fiolek z proszkiem, 6 ampulek z rozpuszczalnikiem
12 fiolek z proszkiem, 12 ampulek z rozpuszczalnikami, 12 strzykawek, 24 igły do wstrzykiwań,
12 wacików
150 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Roztwór leku należy zużyć niezwłocznie po jego sporządzeniu lub w ciągu 24 godzin, jeżeli będzie on przechowywany w lodówce (2°C - 8°C).

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Po pobraniu dawki leku pozostały roztwór należy wyrzucić.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/131/021 (1 fiolka z proszkiem, 1 ampułka z rozpuszczalnikiem)
EU/1/00/131/022 (1 fiolka z proszkiem, 1 ampułka z rozpuszczalnikiem, 1 strzykawka, 2 igły do wstrzykiwań, 1 wacik)
EU/1/00/131/023 (4 fiolki z proszkiem, 4 ampułki z rozpuszczalnikiem)
EU/1/00/131/024 (4 fiolki z proszkiem, 4 ampułki z rozpuszczalnikiem, 4 strzykawki, 8 igieł do wstrzykiwań, 4 waciki)
EU/1/00/131/025 (6 fiolek z proszkiem, 6 ampułek z rozpuszczalnikiem)
EU/1/00/131/030 (12 fiolek z proszkiem, 12 ampułek z rozpuszczalnikiem, 12 strzykawek, 24 igły do wstrzykiwań, 12 wacików)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

PegIntron 150 mcg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

PegIntron 150 mikrogramów – fiolka z proszkiem

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

PegIntron 150 mikrogramów proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
peginterferon alfa-2b
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

150 µg/0,5 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

PegIntron – ampulka z rozpuszczalnikiem

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik do produktu PegIntron
Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,7 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko 50 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PegIntron 50 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym
peginterferon alfa-2b

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera taką ilość peginterferonu alfa-2b, aby po rozpuszczeniu zgodnie z podanymi zaleceniami dostarczyć 50 mikrogramów peginterferonu alfa-2b w 0,5 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu wodorofosforan bezwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sacharoza i polisorbat 80. Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

1 wstrzykiwacz (CLEARCLICK), 1 igła do wstrzykiwań, 2 waciki

4 wstrzykiwacze (CLEARCLICK), 4 igły do wstrzykiwań, 8 wacików

12 wstrzykiwaczy (CLEARCLICK), 12 igieł do wstrzykiwań, 24 waciki

50 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Roztwór leku należy zużyć niezwłocznie po jego sporządzeniu lub w ciągu 24 godzin, jeżeli będzie on przechowywany w lodówce (2°C - 8°C).

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Po podaniu leku wstrzykiwacz wyrzucić w odpowiednim opakowaniu.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/131/031 (1 wstrzykiwacz, 1 igła do wstrzykiwań, 2 waciki)
EU/1/00/131/032 (4 wstrzykiwacze, 4 igły do wstrzykiwań, 8 wacików)
EU/1/00/131/034 (12 wstrzykiwaczy, 12 igieł do wstrzykiwań, 24 waciki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Podurton 50 mcg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:

NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**Etykieta na wstrzykiwaczu - PegIntron 50 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do
sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

PegIntron 50 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
peginterferon alfa-2b
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

50 µg/0,5 ml

6. INNE

Wstrzykiwacz (CLEARCLICK)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko 80 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PegIntron 80 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym
peginterferon alfa-2b

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera taką ilość peginterferonu alfa-2b, aby po rozpuszczeniu zgodnie z podanymi zaleceniami dostarczyć 80 mikrogramów peginterferonu alfa-2b w 0,5 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu wodorofosforan bezwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sacharoza i polisorbat 80. Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

1 wstrzykiwacz (CLEARCLICK), 1 igła do wstrzykiwań, 2 waciki

4 wstrzykiwacze (CLEARCLICK), 4 igły do wstrzykiwań, 8 wacików

12 wstrzykiwaczy (CLEARCLICK), 12 igieł do wstrzykiwań, 24 waciki

80 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Roztwór leku należy zużyć niezwłocznie po jego sporządzeniu lub w ciągu 24 godzin, jeżeli będzie on przechowywany w lodówce (2°C – 8°C).

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Po podaniu leku wstrzykiwacz wyrzucić w odpowiednim opakowaniu.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/131/035 (1 wstrzykiwacz, 1 igła do wstrzykiwań, 2 waciki)
EU/1/00/131/036 (4 wstrzykiwacze, 4 igły do wstrzykiwań, 8 wacików)
EU/1/00/131/038 (12 wstrzykiwaczy, 12 igieł do wstrzykiwań, 24 waciki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Podliron 80 mcg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:

NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**Etykieta na wstrzykiwaczu - PegIntron 80 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do
sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

PegIntron 80 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
peginterferon alfa-2b
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

80 µg/0,5 ml

6. INNE

Wstrzykiwacz (CLEARCLICK)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko 100 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PegIntron 100 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym
peginterferon alfa-2b

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera taką ilość peginterferonu alfa-2b, aby po rozpuszczeniu zgodnie z podanymi zaleceniami dostarczyć 100 mikrogramów peginterferonu alfa-2b w 0,5 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu wodorofosforan bezwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sacharoza i polisorbat 80. Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

1 wstrzykiwacz (CLEARCLICK), 1 igła do wstrzykiwań, 2 waciki

4 wstrzykiwacze (CLEARCLICK), 4 igły do wstrzykiwań, 8 wacików

12 wstrzykiwaczy (CLEARCLICK), 12 igieł do wstrzykiwań, 24 waciki

100 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Roztwór leku należy zużyć niezwłocznie po jego sporządzeniu lub w ciągu 24 godzin, jeżeli będzie on przechowywany w lodówce (2°C – 8°C).

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Po podaniu leku wstrzykiwacz wyrzucić w odpowiednim opakowaniu.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/131/039 (1 wstrzykiwacz, 1 igła do wstrzykiwań, 2 waciki)
EU/1/00/131/040 (4 wstrzykiwacze, 4 igły do wstrzykiwań, 8 wacików)
EU/1/00/131/042 (12 wstrzykiwaczy, 12 igieł do wstrzykiwań, 24 waciki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Podurion 100 mcg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:

NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**Etykieta na wstrzykiwaczu - PegIntron 100 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do
sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

PegIntron 100 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
peginterferon alfa-2b
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

100 µg/0,5 ml

6. INNE

Wstrzykiwacz (CLEARCLICK)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko 120 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PegIntron 120 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym
peginterferon alfa-2b

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera taką ilość peginterferonu alfa-2b, aby po rozpuszczeniu zgodnie z podanymi zaleceniami dostarczyć 120 mikrogramów peginterferonu alfa-2b w 0,5 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu wodorofosforan bezwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sacharoza i polisorbat 80. Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

1 wstrzykiwacz (CLEARCLICK), 1 igła do wstrzykiwań, 2 waciki

4 wstrzykiwacze (CLEARCLICK), 4 igły do wstrzykiwań, 8 wacików

12 wstrzykiwaczy (CLEARCLICK), 12 igieł do wstrzykiwań, 24 waciki

120 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Roztwór leku należy zużyć niezwłocznie po jego sporządzeniu lub w ciągu 24 godzin, jeżeli będzie on przechowywany w lodówce (2°C – 8°C).

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Po podaniu leku wstrzykiwacz wyrzucić w odpowiednim opakowaniu.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/131/043 (1 wstrzykiwacz, 1 igła do wstrzykiwań, 2 waciki)
EU/1/00/131/044 (4 wstrzykiwacze, 4 igły do wstrzykiwań, 8 wacików)
EU/1/00/131/046 (12 wstrzykiwaczy, 12 igieł do wstrzykiwań, 24 waciki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Podurion 120 mcg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:

NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**Etykieta na wstrzykiwaczu - PegIntron 120 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do
sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

PegIntron 120 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
peginterferon alfa-2b
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

120 µg/0,5 ml

6. INNE

Wstrzykiwacz (CLEARCLICK)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko 150 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PegIntron 150 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym
peginterferon alfa-2b

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera taką ilość peginterferonu alfa-2b, aby po rozpuszczeniu zgodnie z podanymi zaleceniami dostarczyć 150 mikrogramów peginterferonu alfa-2b w 0,5 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu wodorofosforan bezwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sacharoza i polisorbat 80. Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

1 wstrzykiwacz (CLEARCLICK), 1 igła do wstrzykiwań, 2 waciki

4 wstrzykiwacze (CLEARCLICK), 4 igły do wstrzykiwań, 8 wacików

12 wstrzykiwaczy (CLEARCLICK), 12 igieł do wstrzykiwań, 24 waciki

150 mikrogramów/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Roztwór leku należy zużyć niezwłocznie po jego sporządzeniu lub w ciągu 24 godzin, jeżeli będzie on przechowywany w lodówce (2°C - 8°C).

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Po podaniu leku wstrzykiwacz wyrzucić w odpowiednim opakowaniu.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/131/047 (1 wstrzykiwacz, 1 igła do wstrzykiwań, 2 waciki)
EU/1/00/131/048 (4 wstrzykiwacze, 4 igły do wstrzykiwań, 8 wacików)
EU/1/00/131/050 (12 wstrzykiwaczy, 12 igieł do wstrzykiwań, 24 waciki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Podurton 150 mcg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:

NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**Etykieta na wstrzykiwaczu - PegIntron 150 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do
sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

PegIntron 150 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
peginterferon alfa-2b
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

150 µg/0,5 ml

6. INNE

Wstrzykiwacz (CLEARCLICK)

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

PegIntron 50 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

PegIntron 80 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

PegIntron 100 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

PegIntron 120 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

PegIntron 150 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

peginterferon alfa-2b

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest PegIntron i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PegIntron
3. Jak stosować PegIntron
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać PegIntron
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest PegIntron i w jakim celu się go stosuje

Substancja czynna w tym leku to białko nazywane peginterferonem alfa-2b, które należy do grupy leków zwanych interferonami. Interferony są wytwarzane przez układ odpornościowy organizmu w celu zwalczania zakażeń i innych chorób. Lek ten wstrzykuje się do organizmu, by wspomagać czynność układu odpornościowego. Lek ten jest stosowany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (wirusowej choroby wątroby).

Dorośli

Skojarzenie tego leku z rybawiryną i boceprewirem jest zalecane w niektórych rodzajach przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (zwane również zakażeniem HCV) u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i powyżej. Leczenie można prowadzić u dorosłych, u których nie leczono wcześniej zakażenia HCV lub którzy wcześniej stosowali leki zwane interferonami oraz pegylowanymi interferonami.

Skojarzenie tego leku z rybawiryną jest zalecane u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, którzy wcześniej nie byli leczeni za pomocą tych leków. To obejmuje dorosłych jednocześnie zakażonych wirusem HIV (Human Immunodeficiency Virus - ludzki wirus niedoboru odporności), z klinicznie stabilną postacią choroby. Takie skojarzenie leków może być również stosowane w leczeniu dorosłych pacjentów, u których leczenie za pomocą interferonu alfa lub peginterferonu alfa w skojarzeniu z rybawiryną, lub interferonu alfa w monoterapii, zakończyło się niepowodzeniem.

Jeśli stan zdrowia pacjenta powoduje, że stosowanie rybawiryny staje się niebezpieczne lub, jeśli już wcześniej występowały u niego problemy podczas jej przyjmowania, lek ten powinien być stosowany w monoterapii.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dzieci i młodzież

Lek ten jest wskazany, w schemacie leczenia skojarzonego z rybawiryną, w leczeniu dzieci w wieku 3 lat i powyżej oraz młodzieży, wcześniej nieleczonych z powodu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PegIntron

Kiedy nie stosować leku PegIntron

Przed rozpoczęciem leczenia **należy poinformować lekarza**, jeśli u pacjenta dorosłego lub dziecka będącego pod opieką osoby dorosłej:

- stwierdzono **uczulenie** na peginterferon alfa-2b lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- stwierdzono **uczulenie** na którykolwiek interferon.
- stwierdzono ciężką **chorobę serca**.
- stwierdzono **chorobę serca**, która nie była prawidłowo leczona w ciągu ostatnich 6 miesięcy.
- stwierdzono ciężkie schorzenie powodujące osłabienie.
- stwierdzono autoimmunologiczne zapalenie wątroby lub jakiekolwiek inne zaburzenie czynności **układu immunologicznego**.
- stosowane są leki, które tłumią (osłabiają) naturalną aktywność układu odpornościowego.
- stwierdzono zaawansowaną, niepoddającą się leczeniu **chorobę wątroby** (inną niż zapalenie wątroby typu C).
- stwierdzono **chorobę tarczycy** niedającą się dobrze kontrolować lekami.
- stwierdzono **padaczkę**, chorobę powodującą występowanie drgawek (napady padaczkowe lub „skurcze”).
- stosowana jest **telbivudyna** (patrz punkt „PegIntron a inne leki”).

W przypadku występowania któregoś z powyższych warunków, pacjent dorosły lub dziecko będące pod opieką osoby dorosłej **nie może stosować** leku PegIntron.

Dodatkowo, dzieci i młodzież **nie mogą stosować** tego leku w przypadkach występowania u nich **ciężkich zaburzeń neurologicznych lub psychicznych**, takich jak **ciężka depresja** lub **myśli samobójcze**.

Przypomnienie: należy przeczytać również punkt „Kiedy nie stosować” zamieszczony w ulotce dla pacjenta leku **rybawiryna** i **boceprewir** przed zastosowaniem ich w skojarzeniu z tym lekiem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej (takiej jak trudności w oddychaniu, świszczący oddech lub pokrzywka) należy niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza.

Przed rozpoczęciem stosowania leku należy omówić to z lekarzem, jeśli u pacjenta dorosłego lub dziecka będącego pod opieką osoby dorosłej:

- stwierdzono ciężką **chorobę nerwową lub psychiczną**, bądź **nadużywanie w przeszłości substancji psychoaktywnych** (np. alkoholu lub niektórych leków);
Nie należy stosować tego leku u dzieci i młodzieży, u których istnieją lub istniały ostre stany psychiczne (patrz punkt powyżej „Kiedy nie stosować leku PegIntron”);
- jeżeli pacjent jest leczony z powodu **choroby psychicznej** lub był w przeszłości leczony z powodu jakichkolwiek innych chorób nerwowych lub psychicznych, w tym **depresji** (np. uczucie smutku, przygnębienia), bądź z powodu **zachowań samobójczych lub zagrażających otoczeniu** (patrz punkt 4: „Możliwe działania niepożądane”);
- wystąpił kiedykolwiek **atak serca** lub **problemy z sercem**;

- stwierdzono **chorobę nerek**, lekarz prowadzący może zastosować dawkę mniejszą niż zwykle zalecana i zalecić regularne oznaczanie parametrów nerkowych we krwi w czasie leczenia. Jeśli lek ten jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną, lekarz powinien monitorować stan zdrowia osoby dorosłej lub dziecka ze względu na możliwość zmniejszenia się liczby czerwonych krwinek;
 - stwierdzono **marskość wątroby** lub inne **problemy z wątrobą** (inne niż zapalenie wątroby typu C);
 - wystąpiły objawy podobne jak w **przeziębieniu** lub innych zakażeniach dróg oddechowych, takie jak: **gorączka**, **kaszel** lub **trudności w oddychaniu**;
 - stwierdzono **cukrzycę** lub **wysokie ciśnienie krwi**, lekarz prowadzący może zalecić osobie dorosłej lub dziecku badanie okulistyczne;
 - stwierdzono jakąkolwiek poważną **chorobę wpływającą na oddychanie** lub **krew**;
 - występują choroby skóry, **łuszczyca** lub **sarkoidoza**, które mogą ulec zaostrzeniu podczas stosowania tego leku;
 - planowana jest **cięża**, należy przedyskutować to z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania tego leku;
 - przeprowadzono **przeszczep narządów**, zarówno nerki, jak i wątroby, leczenie interferonem może zwiększać ryzyko odrzutu; należy to przedyskutować z lekarzem prowadzącym;
 - prowadzone jest leczenie z powodu zakażenia wirusem **HIV** (patrz punkt „PegIntron a inne leki”);
 - występuje aktualnie lub wcześniej występowało zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, ponieważ lekarz może uważać za wskazane dokładniejsze monitorowanie stanu zdrowia pacjenta.
- Przypomnienie: należy przeczytać punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności” zamieszczony w ulotce dla pacjenta leku **rybawiryna** przed zastosowaniem jej w skojarzeniu z tym lekiem.

Problemy z zębami i jamą ustną były obserwowane u pacjentów otrzymujących ten lek w skojarzeniu z rybawiryną. Mogą powodować **chorobę dziąseł**, która może prowadzić do utraty zębów. Może pojawić się **suchość w jamie ustnej** lub **wymioty**, co może zniszczyć zęby. Ważne jest, aby dokładnie myć zęby dwa razy na dobę, płukać jamę ustną w przypadku wymiotów i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym.

Podczas leczenia, u niektórych pacjentów mogą wystąpić **problemy z widzeniem** lub, w rzadkich przypadkach, utrata zdolności widzenia. Lekarz powinien przeprowadzić dokładne badanie wzroku przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek zmian w widzeniu, należy poinformować o tym lekarza i poddać się natychmiastowemu i kompletnemu badaniu wzroku. Jeśli u pacjenta występują stany, które mogą prowadzić do problemów z widzeniem w przyszłości (np. cukrzyca lub wysokie ciśnienie krwi), pacjent powinien zostać poddany regularnym badaniom wzroku w trakcie leczenia. W przypadkach pogorszenia widzenia lub rozwoju nowych chorób narządu wzroku, leczenie należy przerwać.

W czasie stosowania leku PegIntron, lekarz prowadzący może zalecić pacjentowi picie dodatkowych porcji płynów, aby zapobiec spadkowi ciśnienia krwi.

Lekarz prowadzący przeprowadzi badanie krwi przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie jego trwania, aby upewnić się, czy leczenie jest bezpieczne i skuteczne.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania tego leku u pacjentów w wieku poniżej 3 lat.

PegIntron a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce, jeśli pacjent dorosły lub dziecko będące pod opieką osoby dorosłej:

- przyjmuje obecnie lub ostatnio jakiegokolwiek inne leki lub witaminy lub odżywki, również te leki, które wydawane są bez recepty.
- jest zakażony zarówno **ludzkim wirusem niedoboru odporności** (HIV- dodatni), jak i **wirusem zapalenia wątroby typu C** (HCV) oraz jest leczony lekami stosowanymi

w zakażeniu wirusem HIV [nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI) i (lub) poddawanych wysoce aktywnej terapii przeciwretrowirusowej (HAART)]. Lekarz będzie monitorował objawy tych chorób.

- Przyjmowanie tego leku w skojarzeniu z rybawiryną i lekami stosowanymi w zakażeniu wirusem HIV może zwiększać ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej, niewydolności wątroby, nieprawidłowości w obrazie krwi: zmniejszenia liczby krwinek czerwonych, krwinek białych oraz niezbędnych do krzepnięcia krwi komórek zwanych płytkami krwi. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby, poddawanych terapii HAART, może występować zwiększone ryzyko pogorszenia czynności wątroby, dlatego dołączenie tego leku w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną może zwiększać to ryzyko.
- U pacjentów leczonych jednocześnie **zydowudyną** lub **stawudyną**, nie można mieć całkowitej pewności, że rybawiryna nie zmieni działania tych leków. Dlatego u tych pacjentów wykonuje się regularne badania kontrolne krwi w celu stwierdzenia, czy nie dochodzi do nasilenia choroby. W przypadku stwierdzenia postępu zakażenia HIV lekarz podejmuje decyzję o potrzebie zmiany leczenia rybawiryną. Ponadto u pacjentów leczonych **zydowudyną** i tym lekiem w skojarzeniu z rybawiryną może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości (zmniejszonej liczby krwinek czerwonych), dlatego nie zaleca się stosowania zydowudyny i tego leku w skojarzeniu z rybawiryną.

Przypomnienie: należy przeczytać punkt „Inne leki” zamieszczony w ulotce dla pacjenta leku **rybawiryna** przed zastosowaniem jej w skojarzeniu z tym lekiem.

- przyjmuje **telbiwudynę**. Jeśli pacjent przyjmuje **telbiwudynę** razem z tym lekiem lub jakimkolwiek innym interferonem we wstrzyknięciach, zwiększa się ryzyko rozwoju neuropatii obwodowej [objawiającej się uczuciem drętwienia, mrowienia i (lub) pieczenia ramion i (lub) nóg]. Zmiany takie mogą być nawet poważniejsze. Dlatego nie należy stosować tego leku w tym samym czasie co telbiwudynę.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypomina się, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

W badaniach na ciężarnych zwierzętach, interferony powodowały czasami poronienie. Wpływ tego leku na przebieg ciąży u człowieka nie jest znany. Dziewczyny lub kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody kontroli urodzeń podczas stosowania tego leku.

Rybawiryna może spowodować ciężkie uszkodzenia u nienarodzonego dziecka. Dlatego też, zarówno pacjentka, jak i jej partner, powinni zachowywać **specjalne środki ostrożności** podczas kontaktów seksualnych, jeśli tylko istnieje jakakolwiek możliwość zajścia w ciążę:

- jeśli leczona **dziewczyna** lub **kobieta** w wieku rozrodczym przyjmuje rybawirynę: może przyjmować lek tylko w przypadku negatywnego testu ciążowego, który powinien być również wykonywany co miesiąc podczas całego leczenia i przez 4 miesiące od jego zakończenia. Pacjentka powinna stosować skuteczną metodę kontroli urodzeń podczas całego okresu przyjmowania rybawiryny i przez 4 miesiące po zakończeniu leczenia. Należy to omówić z lekarzem.

- jeśli **mężczyzna** przyjmuje rybawirynę: nie powinien mieć kontaktów seksualnych z kobietą ciężarną, chyba że **używa prezerwatywy**. Jeżeli partnerka leczonego mężczyzny nie jest w ciąży, ale jest w wieku rozrodczym, to musi w czasie leczenia partnera oraz przez 7 miesięcy po odstawieniu leku wykonywać co miesiąc testy ciążowe. Pacjent lub jego partnerka powinni stosować skuteczną metodę kontroli urodzeń podczas całego okresu stosowania rybawiryny i przez 7 miesięcy od jego zakończenia. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka u ludzi. Dlatego też, nie powinno się **karmić** dziecka **piersią** podczas stosowania tego leku. W przypadku wątpliwości należy poradzić się lekarza.

Przypomnienie: należy przeczytać punkt „Cięża i karmienie piersią” zamieszczony w ulotce dla pacjenta leku **rybawiryna** przed zastosowaniem jej w skojarzeniu z tym lekiem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jeżeli podczas leczenia lekiem PegIntron występuje uczucie zmęczenia, senności lub splątania, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

PegIntron zawiera sacharozę

Lek ten zawiera sacharozę. W przypadkach nietolerancji niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 0,7 ml, co znaczy, że jest praktycznie „wolny od sodu”.

3. Jak stosować PegIntron

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ogólne informacje dotyczące stosowania tego leku

Właściwą dawkę tego leku ustala lekarz na podstawie masy ciała osoby dorosłej lub dziecka. W razie konieczności dawka może być zmieniona w trakcie trwania leczenia.

Lek ten jest przeznaczony do podawania podskórnego. Oznacza to, że jest wstrzykiwany przez krótką igłę do tkanki tłuszczowej tuż pod skórą. Jeżeli pacjent sam wstrzykuje sobie lek musi zostać poinformowany jak przygotować i podać sobie zastrzyk. **Szczegółowe informacje dotyczące podawania podskórnego leku są przedstawione na końcu tej ulotki informacyjnej (patrz punkt „Jak samodzielnie wstrzykiwać PegIntron”).**

Woda do wstrzykiwań i PegIntron w postaci proszku są dostarczane w oddzielnych ampułkach. Dawkę do wstrzyknięcia przygotowuje się poprzez dodanie wody do wstrzykiwań do leku PegIntron w proszku tuż przed wstrzyknięciem leku i stosuje się go natychmiast. Należy obejrzeć roztwór, który przygotowano, przed zastosowaniem go. Roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny. Nie należy stosować roztworu, jeśli jest przebarwiony (zmienił swój oryginalny kolor) lub jeśli znajdują się w nim jakieś cząstki. Należy wyrzucić resztki roztworu, jaki pozostał w fiolce po tym, jak wstrzyknięto lek. Instrukcja usuwania resztek, patrz punkt 5 „Jak przechowywać PegIntron”.

Lek ten należy wstrzykiwać raz na tydzień, w tym samym dniu tygodnia. Wstrzykiwanie leku o tej samej porze dnia w każdym tygodniu pomaga nie zapomnieć o podaniu leku.

Lek ten należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie należy przekraczać zalecanej dawki. Podawanie leku należy kontynuować tak długo, jak zalecił lekarz.

Jeśli lekarz zaleci stosowanie tego leku z rybawiryną lub z rybawiryną i boceprewirem, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z treścią ulotki rybawiryny i boceprewiru.

Stosowanie u dorosłych – PegIntron w leczeniu skojarzonym

Lek ten podawany z rybawiryną w kapsułkach stosuje się w dawce 1,5 mikrograma na kilogram masy ciała raz w tygodniu. W przypadku choroby nerek, dawka może być zmniejszona w zależności od czynności nerek.

Stosowanie u dorosłych - PegIntron w monoterapii

Podczas leczenia tym lekiem w monoterapii, podaje się go zazwyczaj w dawce 0,5 lub 1,0 mikrograma na kilogram masy ciała raz na tydzień, przez 6 miesięcy do 1 roku. Jeśli u pacjenta występuje choroba nerek można zmniejszyć dawkę biorąc pod uwagę czynność nerek. Lekarz prowadzący zadecyduje o prawidłowej dawce dla pacjenta.

Dzieci w wieku 3 lat i powyżej oraz młodzież

PegIntron będzie podawany w skojarzeniu z rybawiryną. Dawka leku PegIntron zależy od wzrostu i masy ciała. Lekarz prowadzący zdecyduje o prawidłowej dawce dla pacjenta dorosłego lub dziecka będącego pod opieką osoby dorosłej. Czas trwania leczenia wynosi nie więcej niż 1 rok i zależy od opinii lekarza osoby dorosłej lub dziecka.

Wszyscy pacjenci

Jeżeli pacjent sam wstrzykuje sobie ten lek, to wcześniej powinien sprawdzić czy dawka leku podana na opakowaniu, które otrzymał, zgadza się z dawką zapisaną przez lekarza.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku PegIntron

Należy skontaktować się z lekarzem lub placówką służby zdrowia tak szybko, jak jest to możliwe.

Pominięcie zastosowania leku PegIntron

Należy przyjąć (zastosować) dawkę tego leku niezwłocznie po przypomnieniu sobie, ale tylko w ciągu 1-2 dni po zapomnianej dawce. Jeśli kolejna dawka leku ma być wkrótce podana, nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki leku, ale kontynuować leczenie jak dotychczas.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do farmaceuty lub lekarza pacjenta dorosłego lub dziecka będącego pod opieką osoby dorosłej.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Chociaż nie wszystkie z wymienionych działań niepożądanych mogą wystąpić, to jednak, gdy do nich dojdzie, może być konieczna pomoc lekarska. W przypadku, kiedy lek ten jest przyjmowany w monoterapii, niektóre z tych objawów mogą wystąpić rzadko, a niektóre w ogóle nie wystąpią.

Zaburzenia psychiczne i zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego:

U niektórych pacjentów leczonych tym lekiem w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną występowała depresja. W niektórych przypadkach pacjenci mieli myśli dotyczące zachowań zagrażających życiu innych, myśli samobójcze lub zachowywali się agresywnie (czasami zachowania te skierowane były wobec innych). Niektórzy pacjenci popełnili samobójstwo. W przypadku wystąpienia depresji, myśli samobójczych lub zmian w zachowaniu należy natychmiast szukać pomocy. Należy poprosić członka rodziny lub bliskiego przyjaciela, aby pomógł rozpoznać objawy depresji lub zmiany w zachowaniu.

Dzieci i młodzież są szczególnie wrażliwe na wystąpienie depresji w czasie stosowania tego leku i rybawiryny. Jeśli u dziecka wystąpią jakiekolwiek objawy nietypowego zachowania, uczucie depresji lub być zadania krzywdy sobie lub komuś, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się na ostry dyżur.

Wzrost i rozwój (dzieci i młodzież):

W okresie jednego roku leczenia tym lekiem w skojarzeniu z rybawiryną, u niektórych dzieci i nastolatków nie uzyskano oczekiwanego wzrostu lub przyrostu masy ciała. Niektóre dzieci nie osiągnęły przewidywanego wzrostu w okresie 1–5,5 lat po zakończeniu leczenia.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych podczas leczenia:

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- trudności w oddychaniu (w tym skrócenie oddechu),
- uczucie przygnębienia,
- trudności w zasypianiu, myśleniu lub koncentracji, zawroty głowy,

- ciężkie bóle lub skurcze w obrębie brzucha,
- gorączka lub dreszcze zaczynające się po kilku tygodniach leczenia,
- ból lub zapalenie mięśni (czasami ciężkie).

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 osób):

- ból w klatce piersiowej, zmiany rytmu serca,
- splątanie,
- trudności w byciu skupionym, uczucie drętwienia i mrowienia,
- ból w dole pleców lub boku, trudności w oddawaniu moczu lub niemożność oddawania moczu,
- problemy z oczami lub z widzeniem i słuchem,
- ciężkie lub bolesne zaczerwienienie skóry lub błon śluzowych,
- ciężkie krwawienia z nosa, dziąseł lub innych części ciała.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 100 osób):

- chęć samookaleczenia,
- omamy.

Rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 1000 osób):

- drgawki („napady”),
- krew lub skrzepy w stolcu (lub czarny, smolisty stolec).

Działania niepożądane o nieznanej częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- chęć zrobienia krzywdy innym.

Inne działania niepożądane, które obserwowane były u dorosłych pacjentów obejmują:

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- uczucie przygnębienia, drażliwość, trudności w zasypianiu lub w utrzymaniu ciągłości snu, uczucie lęku lub zdenerwowania, trudności w skupieniu uwagi, chwiejność nastroju,
- ból głowy, zawroty głowy, uczucie zmęczenia, napady dreszczy, gorączka, objawy grypopodobne, zakażenia wirusowe, osłabienie,
- trudności w oddychaniu, zapalenie gardła (ból gardła), kaszel,
- ból brzucha, wymioty, nudności, biegunka, utrata apetytu, zmniejszenie masy ciała, suchość w jamie ustnej,
- utrata włosów, świąd, suchość skóry, wysypka, podrażnienie lub zaczerwienienie skóry (i rzadko uszkodzenie skóry) w miejscu wstrzyknięcia,
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (co może spowodować uczucie zmęczenia, skrócenie oddechu, zawroty głowy), zmniejszenie liczby niektórych białych krwinek (co może zwiększać podatność na niektóre zakażenia),
- bóle stawów, mięśni, bóle mięśni i kości.

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 osób):

- zmniejszenie liczby krwinek odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi, zwanych płytkami krwi, które może spowodować skłonność do siniaków i nagłe krwawienie, nadmiar kwasu moczowego we krwi (jak w dnie moczanowej), małe stężenie wapnia we krwi, osłabienie czynności tarczycy (co może powodować uczucie zmęczenia, przygnębienia, zwiększenie wrażliwości na zimno i inne objawy), zwiększenie czynności tarczycy (co może spowodować nerwowość, nietolerancję ciepła i nadmierne pocenie się, zmniejszenie masy ciała, uczucie kołatania serca, drżenia), powiększenie gruczołów (powiększenie węzłów chłonnych), pragnienie,
- zmiany zachowania lub agresywne zachowanie (czasami skierowane przeciwko innym), pobudzenie, nerwowość, uczucie senności, trudności w zasypianiu, nietypowe sny, zmniejszenie aktywności, zmniejszenie zainteresowania seksem, problemy z erekcją, zwiększony apetyt, uczucie splątania, drżenia rąk, osłabienie koordynacji ruchów, zawroty głowy (uczucie wirowania), drętwienie, ból lub uczucie mrowienia, zwiększona lub

- zmniejszona wrażliwość na dotyk, napięcie mięśni, ból kończyn, zapalenie stawów, migrena, zwiększona potliwość,
- ból lub zakażenie oka, nieostre widzenie, suchość oczu lub nadmierne łzawienie, zmiany w słuchu/utrata słuchu, dzwonienie w uszach,
 - zapalenie zatok, zakażenia dróg oddechowych, uczucie zatkania nosa lub wyciek z nosa, trudności w mówieniu, krwawienie z nosa, opryszczka wargowa (opryszczka pospolita), zakażenia grzybicze lub bakteryjne, zakażenie ucha/ból ucha,
 - niestrawność (ból żołądka), zgaga, zaczerwienienie lub ból w jamie ustnej, uczucie pieczenia języka, zaczerwienienie lub krwawienie z dziąseł, zaparcia, gazy jelitowe (wzdęcia), wzdęcia, żylaki odbytu, ból języka, zmiana smaku, problemy z zębami, nadmierna utrata wody z organizmu, powiększenie wątroby,
 - łuszczyca, wrażliwość na słońce, wysypka plamista, zaczerwienienie lub uszkodzenie skóry, opuchlizna twarzy, opuchlizna rąk lub stóp, wyprysk (zmieniona zapalnie, zaczerwieniona, swędząca i sucha skóra, z możliwymi sączącymi się zmianami), trądzik, pokrzywka, nieprawidłowa struktura włosów, zaburzenia dotyczące paznokci, ból w miejscu wstęgnięcia,
 - zaburzone, nieregularne miesiączkowanie lub brak miesiączki, obfite i przedłużone krwawienia miesiączkowe, problemy dotyczące jajników lub pochwy, ból piersi, problemy seksualne, podrażnienie prostaty, zwiększona potrzeba oddawania moczu,
 - ból w klatce piersiowej, ból po prawej stronie żeber, uczucie osłabienia, niskie lub wysokie ciśnienie krwi, uczucie omdlenia, zaczerwienienie, kołatanie serca (mocne bicie serca), szybkie bicie serca.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 100 osób):

- samobójstwo, próba samobójcza, myśli samobójcze, atak paniki, złudzenia, omamy,
- reakcje nadwrażliwości na lek, atak serca, zapalenie trzustki, ból kości i cukrzyca,
- objaw „klebków waty” w oku (białe złogi na siatkówce).

Rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 1000 osób):

- cukrzycowa kwasica ketonowa (gromadzenie we substancji ketonowych we krwi w wyniku niekontrolowanej cukrzycy, powodujących zagrożenie życia),
- napady drgawkowe (drgawki) i zaburzenia dwubiegunowe (zaburzenia nastroju charakteryzujące się naprzemiennymi epizodami smutku i podniecenia),
- problemy z widzeniem, w tym zaburzenia widzenia, uszkodzenie siatkówki, zwężenie światła tętnicy siatkówkowej, zapalenie nerwu wzrokowego, opuchlizna oka,
- zastoinowa niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca, zapalenie osierdzia (stan zapalny błony otaczającej serce), zapalenie i zmiany zwyrodnieniowe tkanki mięśniowej i nerwów obwodowych, zaburzenia czynności nerek,
- sarkoidoza (choroba charakteryzująca się długotrwałą gorączką, zmniejszeniem masy ciała, bólami i obrzmieniem stawów, uszkodzeniami skóry i powiększeniem węzłów chłonnych).

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób):

- niedokrwistość aplastyczna, udar (epizody naczyniowo-mózgowe), martwica toksyczno-rozpryskowa naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy (wysypki o różnym stopniu nasilenia objawów, prowadzące nawet do śmierci, w przebiegu których dochodzi do powstawania oddzielających się od zmienionej skóry pęcherzy, które mogą wystąpić również w obrębie jamy ustnej, nosa, oczu oraz innych błon śluzowych).
- utrata przytomności występowała bardzo rzadko po zastosowaniu interferonów alfa, głównie u pacjentów w podeszłym wieku leczonych dużymi dawkami leku.

Działania niepożądane o nieznanej częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- czysta aplazja czerwonych krwinek (choroba, w której organizm hamuje lub zmniejsza wytwarzanie czerwonych krwinek). Powoduje to ostrą niedokrwistość, występowanie objawów nadmiernego zmęczenia i utraty energii.
- porażenie nerwu twarzonego (osłabienie lub opadanie dotyczące jednej strony twarzy), ciężkie reakcje alergiczne, takie jak obrzęk naczynioruchowy (alergiczna choroba skóry charakteryzująca się występowaniem ograniczonych obrzęków skóry oraz warstw podskórnych,

blon śluzowych, a czasami narządów wewnętrznych), mania (zwiększona aktywność i nadmiernie dobre samopoczucie), wysięk osierdziowy (gromadzenie płynu między osierdziem (błoną otaczającą serce) a sercem), zespół Vogta-Koyanagi-Harady (autoimmunologiczna choroba zapalna uszkadzająca oczy, skórę i błony uszu, mózg i rdzeń kręgowy), zmiana barwy języka.

- myśli dotyczące zachowań zagrażających życiu innych osób.
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc).
- tętnicze nadciśnienie płucne – poważne zwężenie naczyń krwionośnych w płucach skutkujące wysokim ciśnieniem krwi w naczyniach krwionośnych przenoszących krew z serca do płuc. Może ono wystąpić w szczególności u pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak zakażenie wirusem HIV lub poważne schorzenia wątroby (marskość wątroby). Działania niepożądane mogą wystąpić w różnych punktach czasowych w czasie trwania leczenia, zazwyczaj kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem PegIntron.
- reaktywacja zapalenia wątroby typu B u pacjentów równocześnie zakażonych HCV i HBV (nawrót zapalenia wątroby typu B).

W przypadku pacjentów **jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV otrzymujących terapię HAART**, dołączenie leczenia za pomocą tego leku i rybawiryny może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej, niewydolności wątroby i rozwoju nieprawidłowości w obrębie krwi (zmniejszenie liczby czerwonych krwinek przenoszących tlen, niektórych białych krwinek, odpowiedzialnych za zwalczanie zakażeń i krwinek odpowiedzialnych za procesy krzepnięcia, nazywanych płytkami krwi).

Poniżej przedstawione są inne działania niepożądane (niewymienione powyżej), które wystąpiły podczas leczenia skojarzonego tym lekiem i rybawiryną u dorosłych pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV otrzymujących terapię HAART:

- drożdżycy jamy ustnej (pleśniawki jamy ustnej),
- nieprawidłowy metabolizm tłuszczów,
- zmniejszenie limfocytów CD4,
- zmniejszenie apetytu,
- bóle pleców,
- zapalenie wątroby,
- bóle kończyn,
- i różne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych krwi.

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Poniższe działania niepożądane mogą wystąpić **u dzieci i młodzieży**:

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- utrata apetytu, zawroty głowy, bóle głowy, wymioty, nudności, ból żołądka,
- utrata włosów, suchość skóry, bóle stawów i mięśni, zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia,
- drażliwość, uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, bóle, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, osłabienie, zmniejszenie wskaźnika wzrostu (wzrostu i masy ciała w stosunku do wieku),
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, co może powodować zmęczenie, skrócenie oddechu, zawroty głowy.

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 osób):

- zakażenia grzybicze, przeziębienie, opryszczka wargowa, zapalenie gardła (ból gardła), zapalenie zatok, zapalenie ucha, kaszel, bóle gardła, uczucie zimna, ból oka,
- zmniejszenie liczby odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi komórek nazywanych płytkami krwi, co może powodować większą skłonność do siniaków i spontanicznych krwawień, powiększenie węzłów chłonnych (obrzęk węzłów chłonnych), nieprawidłowe wartości wskaźników czynności tarczycy we krwi, osłabienie czynności tarczycy, co może powodować uczucie zmęczenia, przygnębienia, zwiększoną wrażliwość na zimno i inne objawy,
- myśli lub próby samobójcze, agresywne zachowanie, pobudzenie, złość, wahania nastroju, nerwowość lub pobudzenie psychoruchowe, depresja, uczucie niepokoju, trudności

- z zasypianiem lub nadmierna senność, niestabilność emocjonalna, zmniejszenie jakości snu, senność, zaburzenia uwagi,
- zmiany smaku, biegunka, bóle żołądka, bóle w jamie ustnej,
- omdlenie, kołatanie serca (mocne bicie serca), przyspieszenie akcji serca, zaczerwienienie twarzy, krwawienie z nosa,
- ból w jamie ustnej, łuszczenie się warg i pęknięcie kącików ust, wysypka, zaczerwienienie skóry, świąd, wyprysk (zmieniona zapalnie, zaczerwieniona, swędząca i sucha skóra, z możliwymi sączącymi się zmianami), trądzik,
- ból pleców, bóle mięśni i kości, ból kończyn, uczucie suchości, ból, wysypka, podrażnienie lub świąd w miejscu wstrzyknięcia.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 100 osób):

- bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, częste oddawanie moczu, nadmiar białka w moczu, bolesne miesiaczkowanie,
- świąd w okolicy odbytu (owsiki lub glisty), zapalenie błony śluzowej wyściełającej żołądek i jelita, zapalenie dziąseł, powiększenie wątroby,
- nietypowe zachowania, zaburzenia emocjonalne, lęk, koszmary nocne, drżenia, zmniejszenie wrażliwości na dotyk, uczucie drętwienia lub mrowienia, ból promieniujący wzdłuż jednego lub więcej nerwów, senność,
- krwawienie z błon śluzowych wyściełających powierzchnię wewnętrzną powiek, świąd oczu, bóle oczu, nieostre widzenie, nietolerancja światła,
- spadek ciśnienia tętniczego, błądność skóry, dyskomfort w nosie, kichanie z nosa, świszczący oddech, trudności w oddychaniu, bóle i dyskomfort w klatce piersiowej,
- zaczerwienienie, obrzęk, ból skóry, pólpasiec, nadwrażliwość na słońce, wysypka z uniesionymi plamistymi zmianami, przebarwienie skóry, złuszczenie skóry, zmniejszenie tkanki mięśniowej, skurcze mięśni, ból twarzy, siniaki.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Przypomnienie dla dorosłych pacjentów z zaleceniem skojarzonej terapii tego leku z boceprewirem i rybawiryną: należy przeczytać punkt „Możliwe działania niepożądane” zamieszczony w Ulotkach dla pacjenta.

5. Jak przechowywać PegIntron

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po EXP.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Należy zużyć przyrządzony roztwór (roztwór przygotowany przez dodanie wody do wstrzykiwań do leku PegIntron w postaci proszku) niezwłocznie po jego sporządzeniu lub w ciągu 24 godzin, jeżeli będzie on przechowywany w lodówce (2°C - 8°C).

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się zmiany zabarwienia roztworu, który powinien być biały. Po rozpuszczeniu roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny. Nie należy stosować roztworu w przypadku, gdy jest przebarwiony lub, gdy obecne są w nim cząsteczki. Fiolki zawierające PegIntron są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane pozostałości leku należy wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek PegIntron

- Substancją czynną leku jest peginterferon alfa-2b.

PegIntron 50 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 50 mikrogramów peginterferonu alfa-2b w przeliczeniu na białko.

Z każdej fiolki otrzymuje się 50 mikrogramów/0,5 ml roztworu po rozpuszczeniu zgodnie z podanymi zaleceniami.

PegIntron 80 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 80 mikrogramów peginterferonu alfa-2b w przeliczeniu na białko.

Z każdej fiolki otrzymuje się 80 mikrogramów/0,5 ml roztworu po rozpuszczeniu zgodnie z podanymi zaleceniami.

PegIntron 100 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 100 mikrogramów peginterferonu alfa-2b w przeliczeniu na białko.

Z każdej fiolki otrzymuje się 100 mikrogramów/0,5 ml roztworu po rozpuszczeniu zgodnie z podanymi zaleceniami.

PegIntron 120 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 120 mikrogramów peginterferonu alfa-2b w przeliczeniu na białko.

Z każdej fiolki otrzymuje się 120 mikrogramów/0,5 ml roztworu po rozpuszczeniu zgodnie z podanymi zaleceniami.

PegIntron 150 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 150 mikrogramów peginterferonu alfa-2b w przeliczeniu na białko.

Z każdej fiolki otrzymuje się 150 mikrogramów/0,5 ml roztworu po rozpuszczeniu zgodnie z podanymi zaleceniami.

- Pozostałe składniki to:
Proszek: sodu wodorofosforan bezwodny; sodu diwodorofosforan dwuwodny; sacharoza i polisorbat 80.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek PegIntron i co zawiera opakowanie

Lek ten to proszek i rozpuszczalnik (płyn) do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały proszek w szklanej fiolce o pojemności 2 ml i przezroczysty, bezbarwny rozpuszczalnik w szklanej ampułce o pojemności 2 ml.

PegIntron dostępny jest w następujących opakowaniach:

- 1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i 1 ampulka z rozpuszczalnikiem do wstrzykiwań;
- 1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 ampulka z rozpuszczalnikiem do wstrzykiwań, 1 strzykawka, 2 igły do wstrzykiwań i 1 wacik;
- 4 fiolki z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i 4 ampułki z rozpuszczalnikiem do wstrzykiwań;
- 4 fiolki z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 4 ampułki z rozpuszczalnikiem do wstrzykiwań, 4 strzykawki, 8 igieł do wstrzykiwań i 4 waciki;

- 6 fiolek z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i 6 ampulek z rozpuszczalnikiem do wstrzykiwań;
- 12 fiolek z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 12 ampulek z rozpuszczalnikiem do wstrzykiwań, 12 strzykawek, 24 igły do wstrzykiwań i 12 wacików.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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 2 278 02 47
 msd_lietuva@merck.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

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 58182010
dpoc_czech@slovak@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

Jak samodzielnie wstrzykiwać PegIntron?

Fachowy personel medyczny powinien poinstruować, jak samodzielnie wstrzykiwać ten lek. Nie należy próbować wykonywać zastrzyku samodzielnie, dopóki nie jest się pewnym, że sposób i wymagania dotyczące samodzielnego wstrzykiwania sobie leku są zrozumiałe. Poniższa instrukcja wyjaśnia, jak samodzielnie wstrzykiwać ten lek. Instrukcję należy przeczytać uważnie i postępować zgodnie z nią, punkt po punkcie.

Przygotowanie

Przed rozpuszczeniem należy zgromadzić niezbędne przedmioty:

- fiolkę z lekiem PegIntron proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- ampułkę z wodą do wstrzykiwań do przyrządzania zastrzyków z lekiem PegIntron;
- 1 ml strzykawkę;
- długą igłę (na przykład $0,8 \times 40$ mm [21 rozmiar 1,5 cala]) w celu dodania wody do fiołki z lekiem PegIntron;
- krótką igłę (na przykład $0,3 \times 13$ mm [30 rozmiar 0,5 cala]) do wykonania zastrzyku podskórnego;
- wacik.

Dokładnie umyć ręce.

Rozpuszczanie leku PegIntron proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Przed rozpuszczeniem lek ten może mieć wygląd białej masy o kształcie kuleczki (całej lub pokruszonej) lub białego proszku.

Jeśli cała objętość rozpuszczalnika została połączona z całą ilością leku PegIntron w postaci proszku, roztwór będzie posiadać prawidłowe stężenie do odmierzenia dawki (np. oznaczona ilość jest zawarta w 0,5 ml).

W czasie przygotowania tego leku do wstrzykiwań oraz w czasie, gdy dawka jest odmierzana i wstrzykiwana, dochodzi do utraty niewielkiej objętości roztworu. Dlatego każda fiołka zawiera nadmiar rozpuszczalnika i proszku leku PegIntron, aby zapewnić podanie deklarowanej dawki w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań leku PegIntron.

- Zdjąć ochronną nasadkę z fiołki z lekiem PegIntron.
- Oczyszczyć wacikiem wierzch gumowego korka fiołki. Wacik można zachować do oczyszczenia skóry w okolicy wstrzyknięcia.
- Wyjąć strzykawkę z opakowania i **nie dotykać końcówki strzykawki**.
- Wziąć długą igłę i osadzić mocno na strzykawce.
- Zdjąć osłonę z igły bez dotykania igły i trzymać strzykawkę z igłą w ręce.
- Popukać lekko w górną część ampułki z rozpuszczalnikiem, aby upewnić się, że cały płyn znajduje się na dnie ampułki.
- Odlamać górną część ampułki z rozpuszczalnikiem.
- Włożyć igłę do ampułki z rozpuszczalnikiem i pobrać całą objętość rozpuszczalnika.
- Następnie przebić gumowy korek fiołki z lekiem PegIntron. Delikatnie zbliżyć końcówkę igły do szklanej ścianki fiołki bez dotykania rękami oczyszczonej górnej powierzchni fiołki.
- **POWOLI** wstrzyknąć rozpuszczalnik, kierując strumień płynu na szklaną ściankę. Najlepiej nie kierować strumienia rozpuszczalnika bezpośrednio na białą masę lub proszek oraz nie wstrzykiwać roztworu szybko, ponieważ może to spowodować powstanie dużej ilości bąbelków. Roztwór może być przez kilka minut nieprzejrzysty lub spieniony. Można się tego spodziewać i nie brać pod uwagę.
- Rozpuścić całą zawartość, kręcąc fiołką z lekiem PegIntron, wykonując delikatne ruchy obrotowe, pozostawiając w fiołce igłę z dołączoną strzykawką.
- **Nie wstrząsać fiołką**, ale delikatnie obrócić ją do góry dnem, aż cały proszek w górnej części fiołki rozpuści się.
- Teraz cała zawartość powinna być rozpuszczona.
- Postawić fiołkę na dnie i pozwolić bąbelkom znajdującym się w roztworze unieść się do góry. Gdy roztwór ustabilizuje się i wszystkie bąbelki uniosą się do górnej powierzchni, stanie się on przezroczysty, a na jego powierzchni będzie niewielka obwódka składająca się z małych

bąbelków. Roztwór należy użyć bezpośrednio po przygotowaniu. Jeśli nie może być użyty natychmiast, można go przechowywać w lodówce do 24 godzin.

Odmierzenie dawki leku PegIntron z rozpuszczonego proszku do wstrzykiwań

Jedną ręką przekręcić fiolkę i strzykawkę do góry dnem. Upewnić się, że czubek igły jest zanurzony w przygotowanym roztworze leku PegIntron. Drugą, wolną ręką pociągnąć za tłok. Tłok ciągnąć powoli, aby pobrać do strzykawki trochę więcej roztworu niż przepisał lekarz prowadzący.

Trzymać strzykawkę z igłą w fiolce skierowanej do góry dnem. Odłączyć strzykawkę od długiej igły i pozostawić igłę w fiolce. Nie dotykać końcówki strzykawki. Wziąć krótką igłę i osadzić mocno na strzykawce. Zdjąć osłonę igły i sprawdzić, czy w strzykawce nie ma bąbelków powietrza. Jeśli będą jakiegokolwiek bąbelki, należy odciągnąć nieco tłok strzykawki, popukać lekko w strzykawkę z igłą skierowaną ku górze i poczekać, aż bąbelki powietrza znikną. Nacisnąć tłok tak, aby odmierzyć odpowiednią dawkę. Ponownie włożyć osłonę na igłę i odłożyć strzykawkę z igłą na płaską powierzchnię.

Upewnić się, że roztwór ma temperaturę pokojową do 25°C. Jeśli roztwór jest zimny, ogrzać strzykawkę w dłoniach. Przed podaniem obejrzeć dokładnie otrzymany roztwór. Nie podawać go, jeśli stwierdzi się przebarwienie (zmianę oryginalnego koloru roztworu) albo zawartość stałych cząstek. Teraz można przystąpić do wstrzyknięcia dawki leku.

Wstrzyknięcie roztworu

Wybrać miejsce wstrzyknięcia. Najlepszymi miejscami do wstrzyknięcia są miejsca, gdzie między skórą a mięśniami występuje warstwa tłuszczu. Te miejsca to: udo, zewnętrzna powierzchnia ramienia (aby zrobić zastrzyk w tym miejscu może być potrzebna pomoc drugiej osoby) oraz brzuch (z wyjątkiem pępka i linii talii). Wyjątkowo szczupłe osoby mogą wykonać zastrzyk jedynie w udo lub w zewnętrzną powierzchnię ramienia.

Za każdym razem lek należy wstrzykiwać w inne miejsce.

Należy wyczyścić i zdezynfekować skórę, w miejscu, w które będzie podany zastrzyk. Poczekać, aż skóra przeschnie. Usunąć osłonę igły. Jedną ręką złapać wolny fałd skóry. Drugą ręką trzymać strzykawkę tak, jak się chwytą ołówek. Wbić igłę w uchwycony fałd skóry pod kątem około 45°. Gdy igła jest wbita puścić fałd skóry i użyć tej ręki do przytrzymania strzykawki. Bardzo powoli odciągnąć tłok jedną ręką. Jeśli w strzykawce pojawi się krew, znaczy to, że igła znalazła się w naczyniu krwionośnym. Nie wolno wstrzykiwać płynu w to miejsce. Należy wyjąć igłę i powtórzyć opisane powyżej czynności. Wstrzyknąć roztwór poprzez naciśnięcie tłoka strzykawki powoli do samego końca.

Wyciągnąć igłę prosto ze skóry. Jeśli potrzeba, miejsce wkłucia można przycisnąć małym bandażem lub sterylną gazą przez kilka sekund. Nie należy masować miejsca wykonania zastrzyku. Jeżeli wystąpi krwawienie, należy przykleić mały plaster.

Fiolka, ampulka i materiały do wykonania zastrzyku przeznaczone są do jednorazowego użytku i muszą zostać wyrzucone. Igły i strzykawkę należy wyrzucić, odpowiednio zabezpieczone do zamkniętego pojemnika.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

PegIntron 50 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

PegIntron 80 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

PegIntron 100 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

PegIntron 120 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

PegIntron 150 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym
peginterferon alfa-2b

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest PegIntron i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PegIntron
3. Jak stosować PegIntron
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać PegIntron
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest PegIntron i w jakim celu się go stosuje

Substancja czynna w tym leku to białko nazywane peginterferonem alfa-2b, które należy do grupy leków zwanych interferonami. Interferony są wytwarzane przez układ odpornościowy organizmu w celu zwalczania zakażeń i poważnych chorób. Lek ten wstrzykuje się do organizmu, by wspomagać czynność układu odpornościowego. Lek ten jest stosowany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, wirusowej choroby wątroby.

Dorośli

Skojarzenie tego leku z rybawiryną i boceprewirem jest zalecane w niektórych rodzajach przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (zwane również zakażeniem HCV) u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i powyżej. Leczenie można prowadzić u dorosłych, u których nie leczono wcześniej zakażenia HCV lub którzy wcześniej stosowali leki zwane interferonami oraz pegylowanymi interferonami.

Skojarzenie tego leku z rybawiryną jest zalecane u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, którzy wcześniej nie byli leczeni za pomocą tych leków. To obejmuje dorosłych jednocześnie zakażonych wirusem HIV (Human Immunodeficiency Virus - ludzki wirus niedoboru odporności), z klinicznie stabilną postacią choroby. Takie skojarzenie leków może być również stosowane w leczeniu dorosłych pacjentów, u których leczenie za pomocą interferonu alfa lub peginterferonu alfa w skojarzeniu z rybawiryną, lub interferonu alfa w monoterapii, zakończyło się niepowodzeniem.

Jeśli stan zdrowia pacjenta powoduje, że stosowanie rybawiryny staje się niebezpieczne lub, jeśli już wcześniej występowały u niego problemy podczas jej przyjmowania, lek ten powinien być stosowany w monoterapii.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dzieci i młodzież

Lek ten jest wskazany, w schemacie leczenia skojarzonego z rybawiryną, w leczeniu dzieci w wieku 3 lat i powyżej oraz młodzieży, wcześniej nieleczonych z powodu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PegIntron

Kiedy nie stosować leku PegIntron

Przed rozpoczęciem leczenia **należy poinformować lekarza**, jeśli u pacjenta dorosłego lub dziecka będącego pod opieką osoby dorosłej:

- stwierdzono **uczulenie** na peginterferon alfa-2b lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- stwierdzono **uczulenie** na którykolwiek interferon.
- stwierdzono ciężką **chorobę serca**.
- stwierdzono **chorobę serca**, która nie była prawidłowo leczona w ciągu ostatnich 6 miesięcy.
- stwierdzono ciężkie schorzenie powodujące osłabienie.
- stwierdzono autoimmunologiczne zapalenie wątroby lub jakiekolwiek inne zaburzenie czynności **układu immunologicznego**.
- stosowane są leki, które tłumią (osłabiają) naturalną aktywność układu odpornościowego.
- stwierdzono zaawansowaną, niepoddającą się leczeniu **chorobę wątroby** (inną niż zapalenie wątroby typu C).
- stwierdzono **chorobę tarczycy** niedającą się dobrze opanować lekami.
- stwierdzono **padaczkę**, chorobę powodującą występowanie drgawek (napady padaczkowe lub „skurcze”).
- stosowana jest **telbivudyna** (patrz punkt „PegIntron a inne leki”).

W przypadku występowania któregoś z powyższych warunków, pacjent dorosły lub dziecko będące pod opieką osoby dorosłej **nie może stosować** leku PegIntron.

Dodatkowo, dzieci i młodzież **nie mogą stosować** tego leku w przypadkach występowania u nich **ciężkich zaburzeń neurologicznych lub psychicznych**, takich jak **ciężka depresja** lub **myśli samobójcze**.

Przypomnienie: należy przeczytać również punkt „Kiedy nie stosować” zamieszczony w ulotce dla pacjenta leku **rybawiryna** i **boceprewir** przed zastosowaniem ich w skojarzeniu z tym lekiem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej (takiej jak trudności w oddychaniu, świszczący oddech lub pokrzywka) należy niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza.

Przed rozpoczęciem stosowania leku należy omówić to z lekarzem, jeśli u pacjenta dorosłego lub dziecka będącego pod opieką osoby dorosłej:

- stwierdzono ciężką **chorobę nerwową lub psychiczną**, bądź **nadużywanie w przeszłości substancji psychoaktywnych** (np. alkoholu lub niektórych leków);
Nie należy stosować tego leku u dzieci i młodzieży, u których istnieją lub istniały ostre stany psychiczne (patrz punkt powyżej „Kiedy nie stosować leku PegIntron”);
- jeżeli pacjent jest leczony z powodu **choroby psychicznej** lub był w przeszłości leczony z powodu jakichkolwiek innych chorób nerwowych lub psychicznych, w tym **depresji** (np. uczucie smutku,

- przygnębienia), bądź z powodu **zachowań samobójczych lub zagrażających otoczeniu** (patrz punkt 4: „Możliwe działania niepożądane”);
- wystąpił kiedykolwiek **atak serca** lub **problemy z sercem**;
 - stwierdzono **chorobę nerek**, lekarz prowadzący może zastosować dawkę mniejszą niż zwykle zalecana i zalecić regularne oznaczanie parametrów nerkowych we krwi w czasie leczenia. Jeśli lek ten jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną, lekarz powinien monitorować stan zdrowia osoby dorosłej lub dziecka ze względu na możliwość zmniejszenia się liczby czerwonych krwinek;
 - stwierdzono **marskość wątroby** lub inne **problemy z wątrobą** (inne niż zapalenie wątroby typu C);
 - wystąpiły objawy podobne jak w **przeziębieniu** lub innych zakażeniach dróg oddechowych, takie jak: **gorączka**, **kaszel** lub **trudności w oddychaniu**;
 - stwierdzono **cukrzycę** lub **wysokie ciśnienie krwi**, lekarz prowadzący może zalecić osobie dorosłej lub dziecku badanie okulistyczne;
 - stwierdzono jakąkolwiek poważną **chorobę wpływającą na oddychanie** lub **krew**;
 - występują choroby skóry, **łuszczyca** lub **sarkoidoza**, które mogą ulec zaostrzeniu podczas stosowania tego leku;
 - planowana jest **cięża**, należy przedyskutować to z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania tego leku;
 - przeprowadzono **przeszczep narządów**, zarówno nerki, jak i wątroby, leczenie interferonem może zwiększać ryzyko odrzutu; należy to przedyskutować z lekarzem prowadzącym;
 - prowadzone jest leczenie z powodu zakażenia wirusem **HIV** (patrz punkt „PegIntron a inne leki”);
 - występuje aktualnie lub wcześniej występowało zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, ponieważ lekarz może uważać za wskazane dokładniejsze monitorowanie stanu zdrowia pacjenta.

Przypomnienie: należy przeczytać punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności” zamieszczony w ulotce dla pacjenta leku **rybawiryna** przed zastosowaniem jej w skojarzeniu z tym lekiem.

Problemy z zębami i jamą ustną były obserwowane u pacjentów otrzymujących lek PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną. Mogą powodować **chorobę dziąseł**, która może prowadzić do utraty zębów. Może pojawić się **suchość w jamie ustnej** lub **wymioty**, co może zniszczyć zęby. Ważne jest, aby dokładnie myć zęby dwa razy na dobę, płukać jamę ustną w przypadku wymiotów i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym.

Podczas leczenia, u niektórych pacjentów mogą wystąpić **problemy z widzeniem** lub, w rzadkich przypadkach, utrata zdolności widzenia. Lekarz powinien przeprowadzić dokładne badanie wzroku przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek zmian w widzeniu, należy poinformować o tym lekarza i poddać się natychmiastowemu i kompletnemu badaniu wzroku. Jeśli u pacjenta występują stany, które mogą prowadzić do problemów z widzeniem w przyszłości (np. cukrzyca lub wysokie ciśnienie krwi), pacjent powinien zostać poddany regularnym badaniom wzroku w trakcie leczenia. W przypadkach pogorszenia widzenia lub rozwoju nowych chorób narządu wzroku, leczenie należy przerwać.

W czasie stosowania leku PegIntron, lekarz prowadzący może zalecić pacjentowi picie dodatkowych płynów, aby zapobiec spadkowi ciśnienia krwi.

Lekarz prowadzący przeprowadzi badanie krwi przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie jego trwania, aby upewnić się, czy leczenie jest bezpieczne i skuteczne.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania tego leku u pacjentów w wieku poniżej 3 lat.

PegIntron a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent dorosły lub dziecko będące pod opieką osoby dorosłej:

- przyjmuje obecnie lub ostatnio jakiegokolwiek inne leki lub witaminy lub odżywki, również te leki, które wydawane są bez recepty.
- jest zakażony zarówno **ludzkim wirusem niedoboru odporności** (HIV- dodatni), jak i **wirusem zapalenia wątroby typu C** (HCV) oraz jest leczony lekami stosowanymi w zakażeniu wirusem HIV [nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (**NRTI**) i (lub) poddawanych wysoce aktywnej terapii przeciwretrowirusowej (**HAART**)]. Lekarz będzie monitorował objawy tych chorób.
 - o Przyjmowanie tego leku w skojarzeniu z rybawiryną i lekami stosowanymi w zakażeniu wirusem HIV może zwiększać ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej, niewydolności wątroby, nieprawidłowości w obrazie krwi: zmniejszenia liczby krwinek czerwonych, krwinek białych oraz niezbędnych do krzepnięcia krwi komórek zwanych płytkami krwi. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby, poddawanych terapii HAART, może występować zwiększone ryzyko pogorszenia czynności wątroby, dlatego dołączenie tego leku w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną może zwiększać to ryzyko.
 - o U pacjentów leczonych jednocześnie **zydowudyną** lub **stawudyną** nie można mieć całkowitej pewności, że rybawiryna nie zmieni działania tych leków. Dlatego u tych pacjentów wykonuje się regularne badania kontrolne krwi w celu stwierdzenia, czy nie dochodzi do nasilenia choroby. W przypadku stwierdzenia postępu zakażenia HIV lekarz podejmuje decyzję o potrzebie zmiany leczenia rybawiryną. Ponadto, u pacjentów leczonych **zydowudyną** i tym lekiem w skojarzeniu z rybawiryną może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości (zmniejszonej liczby krwinek czerwonych), dlatego nie zaleca się stosowania zydowudyny i tego leku w skojarzeniu z rybawiryną.

Przypomnienie: należy przeczytać punkt „Inne leki” zamieszczony w ulotce dla pacjenta leku **rybawiryna** przed zastosowaniem jej w skojarzeniu z tym lekiem.

- przyjmuje **telbiwudynę**. Jeśli pacjent przyjmuje **telbiwudynę** razem z tym lekiem lub jakimkolwiek innym interferonem we wstrzyknięciach, zwiększa się ryzyko rozwoju neuropatii obwodowej [objawiającej się uczuciem drętwienia, mrowienia i (lub) pieczenia ramion i (lub) nóg]. Zmiany takie mogą być nawet poważniejsze. Dlatego nie należy stosować tego leku w tym samym czasie co telbiwudynę.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

W badaniach na ciężarnych zwierzętach, interferony powodowały czasami poronienie. Wpływ tego leku na przebieg ciąży u człowieka nie jest znany. Dziewczyny lub kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody kontroli urodzeń podczas stosowania tego leku.

Rybawiryna może spowodować ciężkie uszkodzenia u nienarodzonego dziecka. Dlatego też, zarówno pacjentka, jak i jej partner, powinni zachowywać **specjalne środki ostrożności** podczas kontaktów seksualnych, jeśli tylko istnieje jakakolwiek możliwość zajścia w ciążę:

jeśli leczona **dziewczyna** lub **kobieta** w wieku rozrodczym przyjmuje rybawirynę: może przyjmować lek tylko w przypadku negatywnego testu ciążowego, który powinien być również wykonywany co miesiąc podczas całego leczenia i przez 4 miesiące od jego zakończenia. Pacjentka powinna stosować skuteczną metodę kontroli urodzeń podczas całego okresu przyjmowania rybawiryny i przez 4 miesiące po zakończeniu leczenia. Należy to omówić z lekarzem.

- jeśli **mężczyzna** przyjmuje rybawirynę: nie powinien mieć kontaktów seksualnych z kobietą ciężarną, chyba że **używa prezerwatywy**. Jeżeli partnerka leczonego mężczyzny nie jest w ciąży, ale jest w wieku rozrodczym, to musi w czasie leczenia partnera oraz przez 7 miesięcy po odstawieniu leku wykonywać co miesiąc testy ciążowe. Pacjent lub jego partnerka powinni stosować skuteczną metodę kontroli urodzeń podczas całego

okresu stosowania rybawiryny i przez 7 miesięcy od jego zakończenia. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy lek przenika do mleka u ludzi. Dlatego też, nie powinno się **karmić** dziecka **piersią** podczas stosowania tego leku. W przypadku wątpliwości należy poradzić się lekarza.

Przypomnienie: należy przeczytać punkt „Ciąża i karmienie piersią” zamieszczony w ulotce dla pacjenta leku **rybawiryna** przed zastosowaniem jej w skojarzeniu z tym lekiem.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Jeżeli podczas leczenia tym lekiem występuje uczucie zmęczenia, senności lub splątania, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

PegIntron zawiera sacharozę

Lek ten zawiera sacharozę. W przypadkach nietolerancji niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 0,7 ml, co znaczy, że jest praktycznie „wolny od sodu”.

3. Jak stosować PegIntron

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ogólne informacje dotyczące stosowania tego leku

Właściwą dawkę tego leku ustala lekarz na podstawie masy ciała osoby dorosłej lub dziecka. W razie konieczności dawka może być zmieniona w trakcie trwania leczenia.

Lek ten jest przeznaczony do podawania podskórnego. Oznacza to, że jest wstrzykiwany przez krótką igłę do tkanki tłuszczowej tuż pod skórą. Jeżeli pacjent sam wstrzykuje sobie lek musi zostać poinformowany jak przygotować i podać sobie zastrzyk. **Szczegółowe informacje dotyczące podawania podskórnego leku są przedstawione na końcu tej ulotki informacyjnej (patrz ZAŁĄCZNIK DO ULOTKI DLA PACJENTA „Jak stosować PegIntron we wstrzykiwaczu półautomatycznym”).**

Dawkę do wstrzyknięcia przygotowuje się tuż przed wstrzyknięciem leku i stosuje się go natychmiast. Należy obejrzeć roztwór, który przygotowano, przed zastosowaniem go. Roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny. Nie należy stosować roztworu, jeśli jest przebarwiony (zmienił swój oryginalny kolor) lub jeśli znajdują się w nim jakieś cząstki. Należy wyrzucić resztki roztworu leku PegIntron jak pozostał we wstrzykiwaczu półautomatycznym (CLEARCLICK) po tym, jak wstrzyknął to lek. Instrukcja usuwania resztek, patrz punkt 5 „Jak przechowywać PegIntron”.

Lek ten należy wstrzykiwać raz na tydzień, w tym samym dniu tygodnia. Wstrzykiwanie leku o tej samej porze dnia w każdym tygodniu pomaga nie zapomnieć o podaniu leku.

Lek ten należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie należy przekraczać zalecanej dawki. Podawanie leku należy kontynuować tak długo, jak zalecił lekarz.

Jeśli lekarz zaleci stosowanie tego leku z rybawiryną lub z rybawiryną i boceprewirem, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z treścią ulotki rybawiryny i boceprewiru.

Stosowanie u dorosłych – PegIntron w leczeniu skojarzonym

Lek ten podawany z rybawiryną w kapsułkach stosuje się w dawce 1,5 mikrograma na kilogram masy ciała raz w tygodniu. W przypadku choroby nerek, dawka może być zmniejszona w zależności od czynności nerek.

Stosowanie u dorosłych - PegIntron w monoterapii

Podczas leczenia tym lekiem w monoterapii, podaje się go zazwyczaj w dawce 0,5 lub 1,0 mikrograma na kilogram masy ciała raz na tydzień, przez 6 miesięcy do 1 roku. Jeśli u pacjenta występuje choroba nerek można zmniejszyć dawkę biorąc pod uwagę czynność nerek. Lekarz prowadzący zadecyduje o prawidłowej dawce dla pacjenta.

Dzieci w wieku 3 lat i powyżej oraz młodzież

PegIntron będzie podawany w skojarzeniu z rybawiryną. Dawka leku PegIntron zależy od wzrostu i masy ciała. Lekarz prowadzący zadecyduje o prawidłowej dawce dla pacjenta dorosłego lub dziecka będącego pod opieką osoby dorosłej. Czas trwania leczenia wynosi nie więcej niż 1 rok i zależy od opinii lekarza osoby dorosłej lub dziecka.

Wszyscy pacjenci

Jeżeli pacjent sam wstrzykuje sobie ten lek, to wcześniej powinien sprawdzić czy dawka leku podana na opakowaniu, które otrzymał, zgadza się z dawką zapisaną przez lekarza.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku PegIntron

Należy skontaktować się z lekarzem lub placówką służby zdrowia tak szybko, jak jest to możliwe.

Pominięcie zastosowania leku PegIntron

Należy przyjąć (zastosować) dawkę tego leku niezwłocznie, przypomnieniu sobie, ale tylko w ciągu 1-2 dni po zapomnianej dawce. Jeśli kolejna dawka leku ma być wkrótce podana, nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki leku, ale kontynuować leczenie jak dotychczas.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do farmaceuty lub lekarza pacjenta dorosłego lub dziecka będącego pod opieką osoby dorosłej.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Chociaż nie wszystkie z wymienionych działań niepożądanych mogą wystąpić, to jednak, gdy do nich dojdzie, może być konieczna pomoc lekarska. W przypadku, kiedy lek ten jest przyjmowany w monoterapii, niektóre z tych objawów mogą wystąpić rzadko, a niektóre w ogóle nie wystąpią.

Zaburzenia psychiczne i zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego:

U niektórych pacjentów leczonych tym lekiem w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną występowała depresja. W niektórych przypadkach pacjenci mieli myśli dotyczące zachowań zagrażających życiu innych, myśli samobójcze lub zachowywali się agresywnie (czasami zachowania te sterowane były wobec innych). Niektórzy pacjenci popełnili samobójstwo. W przypadku wystąpienia depresji, myśli samobójczych lub zmian w zachowaniu należy natychmiast szukać pomocy. Należy poprosić członka rodziny lub bliskiego przyjaciela, aby pomógł rozpoznać objawy depresji lub zmiany w zachowaniu.

Dzieci i młodzież są szczególnie wrażliwe na wystąpienie depresji w czasie stosowania tego leku i rybawiryny. Jeśli u dziecka wystąpią jakiekolwiek objawy nietypowego zachowania, uczucie depresji lub chęć zadania krzywdy sobie lub komuś, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się na ostry dyżur.

Wzrost i rozwój (dzieci i młodzież):

W okresie jednego roku leczenia tym lekiem w skojarzeniu z rybawiryną, u niektórych dzieci

i nastolatków nie uzyskano oczekiwanego wzrostu lub przyrostu masy ciała. Niektóre dzieci nie osiągnęły przewidywanego wzrostu w okresie 1–5,5 lat po zakończeniu leczenia.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem jeśli wystąpi którekolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych podczas leczenia:

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- trudności w oddychaniu (w tym skrócenie oddechu),
- uczucie przygnębienia,
- trudności w zasypianiu, myśleniu lub koncentracji, zawroty głowy,
- ciężkie bóle lub skurcze w obrębie brzucha,
- gorączka lub dreszcze zaczynające się po kilku tygodniach leczenia,
- ból lub zapalenie mięśni (czasami ciężkie).

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 osób):

- ból w klatce piersiowej, zmiany rytmu serca,
- splątanie,
- trudności w byciu skupionym, uczucie drętwienia i mrowienia,
- ból w dole pleców lub boku, trudności w oddawaniu moczu lub niemożność oddawania moczu,
- problemy z oczami lub z widzeniem i słuchem,
- ciężkie lub bolesne zaczerwienienie skóry lub błon śluzowych,
- ciężkie krwawienia z nosa, dziąseł lub innych części ciała.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 100 osób):

- chęć samookaleczenia,
- omamy.

Rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 1000 osób):

- drgawki („napady”),
- krew lub skrzepy w stolcu (lub czarny, smolisty stolec).

Działania niepożądane o nieznanej częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- chęć zrobienia krzywdy innym.

Inne działania niepożądane, które obserwowane były u dorosłych pacjentów obejmują:

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- uczucie przygnębienia, drażliwość, trudności w zasypianiu lub w utrzymaniu ciągłości snu, uczucie lęku lub zdenerwowania, trudności w skupieniu uwagi, chwiejność nastroju,
- ból głowy, zawroty głowy, uczucie zmęczenia, napady dreszczy, gorączka, objawy grypopodobne, zakażenia wirusowe, osłabienie,
- trudności w oddychaniu, zapalenie gardła (ból gardła), kaszel,
- ból brzucha, wymioty, nudności, biegunka, utrata apetytu, zmniejszenie masy ciała, suchość w jamie ustnej,
- utrata włosów, świąd, suchość skóry, wysypka, podrażnienie lub zaczerwienienie skóry (i rzadko uszkodzenie skóry) w miejscu wstrzyknięcia,
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (co może spowodować uczucie zmęczenia, skrócenie oddechu, zawroty głowy), zmniejszenie liczby niektórych białych krwinek (co może zwiększać podatność na niektóre zakażenia),
- bóle stawów i mięśni, bóle mięśni i kości.

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 osób):

- zmniejszenie liczby krwinek odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi, zwanych płytkami krwi, które może spowodować skłonność do siniaków i nagłe krwawienie, nadmiar kwasu moczowego we krwi (jak w dniu moczanowej), małe stężenie wapnia we krwi,

- osłabienie czynności tarczycy (co może powodować uczucie zmęczenia, przygnębienia, zwiększenie wrażliwości na zimno i inne objawy), zwiększenie czynności tarczycy (co może spowodować nerwowość, nietolerancję ciepła i nadmierne pocenie się, zmniejszenie masy ciała, uczucie kołatania serca, drżenia), powiększenie gruczołów (powiększenie węzłów chłonnych), pragnienie,
- zmiany zachowania lub agresywne zachowanie (czasami skierowane przeciwko innym), pobudzenie, nerwowość, uczucie senności, trudności w zasypianiu, nietypowe sny, zmniejszenie aktywności, zmniejszenie zainteresowania seksem, problemy z erekcją, zwiększony apetyt, uczucie splątania, drżenia rąk, osłabienie koordynacji ruchów, zawroty głowy (uczucie wirowania), drętwienie, ból lub uczucie mrowienia, zwiększona lub zmniejszona wrażliwość na dotyk, napięcie mięśni, ból kończyn, zapalenie stawów, migrena, zwiększona potliwość,
- ból lub zakażenie oka, nieostre widzenie, suchość oczu lub nadmierne łzawienie, zmiany w słuchu/utrata słuchu, dzwonienie w uszach,
- zapalenie zatok, zakażenia dróg oddechowych, uczucie zatkania nosa lub wyciek z nosa, trudności w mówieniu, krwawienie z nosa, opryszczka wargowa (opryszczka pospólna), zakażenia grzybicze lub bakteryjne, zakażenie ucha/ból ucha,
- niestrawność (ból żołądka), zgaga, zaczerwienienie lub ból w jamie ustnej, uczucie pieczenia języka, zaczerwienienie lub krwawienie z dziąseł, zaparcia, gazy jelitowe (wzdęcia), wzdęcia, żylaki odbytu, ból języka, zmiana smaku, problemy z zębami, nadmierna utrata wody z organizmu, powiększenie wątroby,
- łuszczyca, wrażliwość na słońce, wysypka plamista, zaczerwienienie lub uszkodzenie skóry, opuchlizna twarzy, opuchlizna rąk lub stóp, wyprysk (zmieniona zapalnie, zaczerwieniona, swędząca i sucha skóra, z możliwymi sączącymi się zmianami), trądzik, pokrzywka, nieprawidłowa struktura włosów, zaburzenia dotyczące paznokci, ból w miejscu wstrzyknięcia,
- zaburzone, nieregularne miesiączkowanie lub brak miesiączki, obfite i przedłużone krwawienia miesiączkowe, problemy dotyczące jajników lub pęcherzy, ból piersi, problemy seksualne, podrażnienie prostaty, zwiększona potrzeba oddawania moczu,
- ból w klatce piersiowej, ból po prawej stronie łebka, uczucie osłabienia, niskie lub wysokie ciśnienie krwi, uczucie omdlenia, zaczerwienienie, kołatanie serca (mocne bicie serca), szybkie bicie serca.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 100 osób):

- samobójstwo, próba samobójcza, myśli samobójcze, atak paniki, złudzenia, omamy,
- reakcje nadwrażliwości na leki, atak serca, zapalenie trzustki, ból kości i cukrzyca,
- objaw „kłębków waty” w oku (białe złogi na siatkówce).

Rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 1000 osób):

- cukrzycowa kwasica ketonowa (gromadzenie się substancji ketonowych we krwi w wyniku niekontrolowanej cukrzycy, powodujących zagrożenie życia),
- napady drgawkowe (drgawki) i zaburzenia dwubiegunowe (zaburzenia nastroju charakteryzujące się naprzemiennymi epizodami smutku i podniecenia),
- problemy z widzeniem, w tym zaburzenia widzenia, uszkodzenie siatkówki, zwężenie światła tętnicy siatkówkowej, zapalenie nerwu wzrokowego, opuchlizna oka,
- zastoinowa niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca, zapalenie osierdzia (stan zapalny błony otaczającej serce), zapalenie i zmiany zwyrodnieniowe tkanki mięśniowej i nerwów obwodowych, zaburzenia czynności nerek,
- sarkoidoza (choroba charakteryzująca się długotrwałą gorączką, zmniejszeniem masy ciała, bólami i obrzmieniem stawów, uszkodzeniami skóry i powiększeniem węzłów chłonnych).

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób):

- niedokrwistość aplastyczna, udar (epizody naczyniowo-mózgowe), martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy (wysypki o różnym stopniu nasilenia objawów, prowadzące nawet do śmierci, w przebiegu których dochodzi do powstawania oddzielających się od zmienionej skóry pęcherzy, które mogą wystąpić również w obrębie jamy ustnej, nosa, oczu oraz innych błon śluzowych).

- utrata przytomności występowała bardzo rzadko po zastosowaniu interferonów alfa, głównie u pacjentów w podeszłym wieku leczonych dużymi dawkami leku.

Działania niepożądane o nieznanej częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- czysta aplazja czerwonych krwinek (choroba, w której organizm hamuje lub zmniejsza wytwarzanie czerwonych krwinek). Powoduje to ostrą niedokrwistość, występowanie objawów nadmiernego zmęczenia i utraty energii.
- porażenie nerwu twarzonego (osłabienie lub opadanie dotyczące jednej strony twarzy), ciężkie reakcje alergiczne, takie jak obrzęk naczynioruchowy (alergiczna choroba skóry charakteryzująca się występowaniem ograniczonych obrzęków skóry oraz warstw podskórnych błon śluzowych, a czasami narządów wewnętrznych), mania (zwiększona aktywność i nadmiernie dobre samopoczucie), wysięk osierdziowy (gromadzenie płynu między osierdziem (błoną otaczającą serce) a sercem), zespół Vogta-Koyanagi-Harady (autoimmunologiczna choroba zapalna uszkadzająca oczy, skórę i błony uszu, mózg i rdzeń kręgowy), zmiana barwy języka.
- myśli dotyczące zachowań zagrażających życiu innych osób.
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc).
- tętnicze nadciśnienie płucne – poważne zwężenie naczyń krwionośnych w płucach skutkujące wysokim ciśnieniem krwi w naczyniach krwionośnych przenoszących krew z serca do płuc. Może ono wystąpić w szczególności u pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak zakażenie wirusem HIV lub poważne schorzenia wątroby (marskość wątroby). Działania niepożądane mogą wystąpić w różnych punktach czasowych w czasie trwania leczenia, zazwyczaj kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem PegIntron.
- reaktywacja zapalenia wątroby typu B u pacjentów równocześnie zakażonych HCV i HBV (nawrót zapalenia wątroby typu B).

W przypadku pacjentów **jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV otrzymujących terapię HAART**, dołączenie leczenia za pomocą tego leku i rybawiryny może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej, niewydolności wątroby i rozwoju nieprawidłowości w obrazie krwi (zmniejszenie liczby czerwonych krwinek przenoszących tlen, niektórych białych krwinek, odpowiedzialnych za zwalczanie zakażeń i krwinek odpowiedzialnych za procesy krzepnięcia, nazywanych płytkami krwi).

Poniżej przedstawione są inne działania niepożądane (niewymienione powyżej), które wystąpiły podczas leczenia skojarzonego tym lekiem i rybawiryną u dorosłych pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV otrzymujących terapię HAART:

- drożdżyca jamy ustnej (pleśniawki jamy ustnej),
- nieprawidłowy metabolizm tłuszczów,
- zmniejszenie limfocytów CD4,
- zmniejszenie apetytu,
- bóle płciw,
- zapalenie wątroby,
- ból kończyn,
- i różne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych krwi.

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Poniższe działania niepożądane mogą wystąpić u dzieci i młodzieży:

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- utrata apetytu, zawroty głowy, bóle głowy, wymioty, nudności, ból żołądka,
- utrata włosów, suchość skóry, bóle stawów i mięśni, zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia,
- drażliwość, uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, bóle, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, osłabienie, zmniejszenie wskaźnika wzrostu (wzrostu i masy ciała w stosunku do wieku),
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, co może powodować zmęczenie, skrócenie oddechu, zawroty głowy.

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 osób):

- zakażenia grzybicze, przeziębienie, opryszczka wargowa, zapalenie gardła (ból gardła), zapalenie zatok, zapalenie ucha, kaszel, bóle gardła, uczucie zimna, ból oka,
- zmniejszenie liczby odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi komórek nazywanych płytkami krwi, co może powodować większą skłonność do siniaków i spontanicznych krwawień, powiększenie węzłów chłonnych (obrzęk węzłów chłonnych), nieprawidłowe wartości wskaźników czynności tarczycy we krwi, osłabienie czynności tarczycy, co może powodować uczucie zmęczenia, przygnębienia, zwiększoną wrażliwość na zimno i inne objawy,
- myśli lub próby samobójcze, agresywne zachowanie, pobudzenie, złość, wahania nastroju, nerwowość lub pobudzenie psychoruchowe, depresja, uczucie niepokoju, trudności z zasypianiem lub nadmierna senność, niestabilność emocjonalna, zmniejszenie jakości snu, senność, zaburzenia uwagi,
- zmiany smaku, biegunka, bóle żołądka, bóle w jamie ustnej,
- omdlenie, kołatanie serca (mocne bicie serca), przyspieszenie akcji serca, zaczerwienienie twarzy, krwawienie z nosa,
- ból w jamie ustnej, łuszczenie się warg i pękanie kącików ust, wysypka, zaczerwienienie skóry, świąd, wyprysk (zmieniona zapalnie, zaczerwieniona, swędząca i sucha skóra, z możliwymi sączącymi się zmianami), trądzik,
- ból pleców, bóle mięśni i kości, ból kończyn, uczucie suchości, ból, wysypka, podrażnienie lub świąd w miejscu wstrzyknięcia.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 100 osób):

- bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, częste oddawanie moczu, nadmiar białka w moczu, bolesne miesiączkowanie,
- świąd w okolicy odbytu (owsiki lub glisty), zapalenie błony śluzowej wyściełającej żołądek i jelita, zapalenie dziąseł, powiększenie wątroby,
- nietypowe zachowania, zaburzenia emocjonalne, lęk, koszmary nocne, drżenia, zmniejszenie wrażliwości na dotyk, uczucie drętwienia lub mrowienia, ból promieniujący wzdłuż jednego lub więcej nerwów, senność,
- krwawienie z błon śluzowych wyściełających powierzchnię wewnętrzną powiek, świąd oczu, bóle oczu, nieostre widzenie, nietolerancja światła,
- spadek ciśnienia tętniczego, bladość skóry, dyskomfort w nosie, wyciek z nosa, świszczący oddech, trudności w oddychaniu, bóle i dyskomfort w klatce piersiowej,
- zaczerwienienie, obrzęk, ból skóry, pólpasiec, nadwrażliwość na słońce, wysypka z uniesionymi plamistymi zmianami, przebarwienie skóry, złuszczenie skóry, zmniejszenie tkanki mięśniowej, skurcze mięśni, ból twarzy, siniaki.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakieś nowe objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić o tym lekarzowi lub farmaceutę. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Przypomnienie dla dorosłych pacjentów z zaleceniem skojarzonej terapii tego leku z boceprewirem i rybawiryną: należy przeczytać punkt „Możliwe działania niepożądane” zamieszczony w Ulotkach dla pacjenta.

5. Jak przechowywać PegIntron

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po EXP.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Należy zużyć przyrządzony roztwór (roztwór przygotowany przez wymieszanie proszku z płynem we wstrzykiwaczu półautomatycznym) niezwłocznie po jego sporządzeniu lub w ciągu 24 godzin, jeżeli będzie on przechowywany w lodówce (2°C - 8°C).

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się zmiany zabarwienia roztworu, który powinien być biały. Po rozpuszczeniu roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny. Nie należy stosować roztworu w przypadku, gdy jest przebarwiony lub, gdy obecne są w nim cząsteczki. Po podaniu leku PegIntron należy wyrzucić wstrzykiwacz półautomatyczny (CLEARCLICK) wraz z resztkami roztworu, które w nim pozostały.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek PegIntron

- Substancją czynną leku jest peginterferon alfa-2b.

PegIntron 50 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera 50 mikrogramów peginterferonu alfa-2b w przeliczeniu na białko.

Z każdego wstrzykiwacza półautomatycznego otrzymuje się 50 mikrogramów/0,5 ml roztworu po rozpuszczeniu zgodnie z podanymi zaleceniami.

PegIntron 80 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera 80 mikrogramów peginterferonu alfa-2b w przeliczeniu na białko.

Z każdego wstrzykiwacza półautomatycznego otrzymuje się 80 mikrogramów/0,5 ml roztworu po rozpuszczeniu zgodnie z podanymi zaleceniami.

PegIntron 100 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera 100 mikrogramów peginterferonu alfa-2b w przeliczeniu na białko.

Z każdego wstrzykiwacza półautomatycznego otrzymuje się 100 mikrogramów/0,5 ml roztworu po rozpuszczeniu zgodnie z podanymi zaleceniami.

PegIntron 120 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera 120 mikrogramów peginterferonu alfa-2b w przeliczeniu na białko.

Z każdego wstrzykiwacza półautomatycznego otrzymuje się 120 mikrogramów/0,5 ml roztworu po rozpuszczeniu zgodnie z podanymi zaleceniami.

PegIntron 150 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera 150 mikrogramów peginterferonu alfa-2b w przeliczeniu na białko.

Z każdego wstrzykiwacza półautomatycznego otrzymuje się 150 mikrogramów/0,5 ml roztworu po rozpuszczeniu zgodnie z podanymi zaleceniami.

- Pozostałe składniki to:
Proszek: sodu wodorofosforan bezwodny; sodu diwodorofosforan dwuwodny; sacharoza i polisorbat 80.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek PegIntron i co zawiera opakowanie

Lek ten to proszek i rozpuszczalnik (płyn) do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym (CLEARCLICK).

Biały proszek oraz przezroczysty i bezbarwny rozpuszczalnik znajdują się w dwukomorowym, szklanym wkładzie umieszczonym we wstrzykiwaczu półautomatycznym przeznaczonym do jednorazowego użycia.

PegIntron dostępny jest w następujących opakowaniach:

- 1 wstrzykiwacz półautomatyczny z proszkiem i rozpuszczalnikiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,
 1 igła („Wciskana igła”),
 2 waciki;
- 4 wstrzykiwacze półautomatyczne z proszkiem i rozpuszczalnikiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,
 4 igły („Wciskana igła”),
 8 wacików;
- 12 wstrzykiwaczy półautomatycznych z proszkiem i rozpuszczalnikiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,
 12 igieł („Wciskana igła”),
 24 waciki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgia/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Island

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ZAŁĄCZNIK DO ULOTKI DLA PACJENTA

Jak stosować PegIntron we wstrzykiwaczu półautomatycznym

W poniższej instrukcji wyjaśniono, w jaki sposób należy samodzielnie wykonać wstrzyknięcie przy użyciu wstrzykiwacza półautomatycznego. Należy uważnie przeczytać instrukcję i postępować zgodnie z nią, punkt po punkcie. Personel medyczny pokaże, jak należy użyć wstrzykiwacza. Nie należy samemu wykonywać wstrzyknięcia dopóki brak pewności, że wszystko jest całkowicie zrozumiałe. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny jest przeznaczony do jednorazowego użycia.

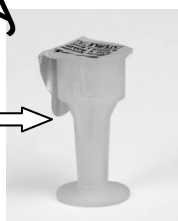
Jak się przygotować

- Należy znaleźć dobrze oświetloną, płaską i czystą powierzchnię roboczą, na przykład blat stołu.
- Następnie należy wyjąć z lodówki wstrzykiwacz półautomatyczny. Należy sprawdzić datę podaną na pudełku po EXP i upewnić się, czy nie upłynął termin ważności leku. Nie stosować leku, jeśli upłynął termin ważności.
- Należy wyjąć wstrzykiwacz półautomatyczny z pudełka.
- Następnie położyć go na płaskiej, czystej powierzchni i odczekać, aż uzyska temperaturę pokojową (ale nie wyższą niż 25°C). Może to zająć około 20 minut.
- Należy dokładnie umyć ręce ciepłą wodą i mydłem. Aby zmniejszyć ryzyko zakażenia, miejsce pracy, ręce oraz miejsce podania leku należy utrzymywać w czystości.

Potrzebne są następujące materiały znajdujące się w opakowaniu leku:

- wstrzykiwacz półautomatyczny (CLEARCLICK)
- igła („Wciskana igła”)
- 2 waciki nasączone alkoholem

„Wciskana igła”



1. Mieszanie

- Przytrzymać wstrzykiwacz półautomatyczny pionowo, pokrętłem do dołu.
- Należy ustawić pokrętło w pozycji „1” (patrz Rysunek 1). Można usłyszeć kliknięcie.



Rysunek 1

- NIE WOLNO MIESZAĆ ROZTWORU POTRZĄSAJĄC URZĄDZENIEM. Należy delikatnie odwrócić wstrzykiwacz, żeby wymieszać zawartość (patrz Rysunek 2).



Rysunek 2

- Należy spojrzeć w okienko. Przed użyciem roztwór powinien być bezbarwny i przejrzysty. Mogą pojawić się pęcherzyki powietrza, to jest normalne. Nie wolno używać leku, jeśli roztwór zmienił zabarwienie albo widoczne są w nim nierozpuszczone cząsteczki.

2. Zakładanie igły

- Należy ustawić pokrętkę w pozycji 0 (patrz Rysunek 3). Można usłyszeć kliknięcie.



Rysunek 3

Miejsce założenia igły na wstrzykiwaczu półautomatycznym należy przetrzeć wacikiem nasączonym alkoholem (patrz Rysunek 4).



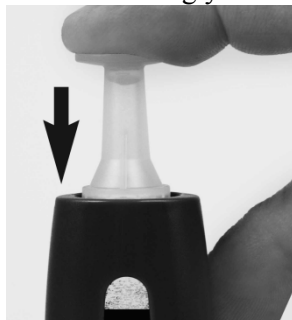
Rysunek 4

- Przed założeniem igły na wstrzykiwacz półautomatyczny należy zdjąć z nasadki igły („Wciskana igła”) zabezpieczenie z żółtego papieru (patrz Rysunek 5).



Rysunek 5

- Przytrzymując wstrzykiwacz w pozycji pionowej, należy mocno wcisnąć igłę (patrz Rysunek 6). Można usłyszeć cichy odgłos podczas wciskania igły.



Rysunek 6

- Należy zdjąć nasadkę igły. Można zauważyć niewielką ilość płynu wypływającego z igły (patrz Rysunek 7). Jest to normalne zjawisko.



Rysunek 7

3. Wybieranie dawki

- Przy użyciu pokrętki należy wybrać **zaleconą dawkę** (patrz Rysunek 8). Przekręcając pokrętkę, można usłyszeć klikanie. Uwaga: podczas wybierania dawki osłona igły automatycznie WYSUNIE SIĘ z trzaśnięciem (patrz Rysunek 9). Przed wykonaniem wstrzyknięcia można wybrać dowolną dawkę, kręcąc pokrętką w obie strony.



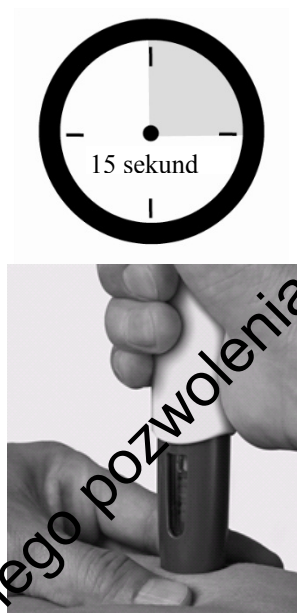
Rysunek 8



Rysunek 9

Pacjent jest gotowy do wykonania wstrzyknięcia

- Należy wybrać miejsce wstrzyknięcia na brzuchu lub na udzie. Należy unikać podawania zastrzyków w okolicy pępka i w talii. Osoby bardzo szczupłe powinny podawać zastrzyki wyłącznie w udo. Za każdym razem zastrzyk należy podawać w inne miejsce. Nie należy wstrzykiwać leku PegIntron w miejsca, gdzie skóra jest podrażniona, zaczerwieniona albo zakażona, gdzie widoczne są wylewy podskórne (siniaki), blizny, rozstępy lub zgrubienia.
- Skórę w miejscu wstrzyknięcia należy przetrzeć nowym wacikiem nasączonym alkoholem i poczekać aż wyschnie.
- Następnie należy chwycić fałd skóry w miejscu uprzednio oczyszczonym przed wstrzyknięciem.
- Wstrzykiwacz należy przycisnąć do skóry w sposób pokazany na Rysunku 10. Osłona odsunie się automatycznie, umożliwiając wstrzyknięcie leku przez igłę.
- Wstrzykiwacz należy przycisnąć do skóry przez 15 sekund.** Uwaga: W zależności od wybranej dawki wstrzykiwacz półautomatyczny będzie klikać nie dłużej niż przez 10 sekund. Dodatkowych 5 sekund gwarantuje, że dawka zostanie podana w całości. Uwaga: po odsunięciu wstrzykiwacza od skóry osłona igły zaskoczy na miejsce.



Rysunek 10: Wykonywanie wstrzyknięcia w udo

Utylizacja materiałów użytych do wykonania wstrzyknięcia

Wstrzykiwacz półautomatyczny, igła i wszystkie materiały wykorzystane do wykonania wstrzyknięcia są jednorazowego użytku i po podaniu zastrzyku muszą być wyrzucone. Zużyty wstrzykiwacz należy w bezpieczny sposób usunąć do zamkniętego pojemnika. Należy poprosić personel medyczny lub farmaceutę o odpowiedni pojemnik.