

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

PegIntron 50 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
PegIntron 80 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
PegIntron 100 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
PegIntron 120 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
PegIntron 150 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

PegIntron 50 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 50 mikrogramov peginterferónu alfa-2b, stanoveného ako bielkovinová báza.

Každá injekčná liekovka poskytne 50 mikrogramov/0,5 ml peginterferónu alfa-2b, ak sa rekonštituuje odporúčaným spôsobom.

PegIntron 80 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 80 mikrogramov peginterferónu alfa-2b, stanoveného ako bielkovinová báza.

Každá injekčná liekovka poskytne 80 mikrogramov/0,5 ml peginterferónu alfa-2b, ak sa rekonštituuje odporúčaným spôsobom.

PegIntron 100 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mikrogramov peginterferónu alfa-2b, stanoveného ako bielkovinová báza.

Každá injekčná liekovka poskytne 100 mikrogramov/0,5 ml peginterferónu alfa-2b, ak sa rekonštituuje odporúčaným spôsobom.

PegIntron 120 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 120 mikrogramov peginterferónu alfa-2b, stanoveného ako bielkovinová báza.

Každá injekčná liekovka poskytne 120 mikrogramov/0,5 ml peginterferónu alfa-2b, ak sa rekonštituuje odporúčaným spôsobom.

PegIntron 150 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 150 mikrogramov peginterferónu alfa-2b, stanoveného ako bielkovinová báza.

Každá injekčná liekovka poskytne 150 mikrogramov/0,5 ml peginterferónu alfa-2b, ak sa rekonštituuje odporúčaným spôsobom.

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

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

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá injekčná liekovka obsahuje 40 mg sacharózy na 0,5 ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Biely prášok.
Číre a bezfarebné rozpúšťadlo.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí (liečba tromi liečivami)

PegIntron je v kombinácii s ribavirínom a boceprevirom (liečba tromi liečivami) indikovaný na liečbu infekcie chronickej hepatitídy C (CHC) genotypu 1 dospelým pacientom (vo veku 18 rokov a starším) s kompenzovaným ochorením pečene, ktorí neboli predtým liečení alebo u ktorých predchádzajúca liečba zlyhala (pozri časť 5.1).

Pri použití PegIntronu v kombinácii s týmito liečivami si prečítajte súhrny charakteristických vlastností (SmPC) ribavirínu a bocepreviru.

Dospelí (liečba dvoma liečivami a monoterapiou)

PegIntron je indikovaný na liečbu dospelých pacientov (vo veku 18 rokov a starších) s CHC, ktorí sú pozitívni na vírusovú RNA hepatitídy C (HCV-RNA), vrátane pacientov s kompenzovanou cirhózou a/alebo koinfikovaných HIV v klinicky stabilnom stave (pozri časť 4.4).

PegIntron v kombinácii s ribavirínom (liečba dvoma liečivami) je indikovaný na liečbu infekcie CHC u dospelých pacientov, ktorí neboli predtým liečení, vrátane pacientov s HIV koinfekciou v klinicky stabilnom stave a u dospelých pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba kombinovanou terapiou interferónom alfa (pegylovaným alebo nepegylovaným) a ribavirínom alebo monoterapiou interferónom alfa (pozri časť 5.1).

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

Pri použití PegIntronu v kombinácii s ribavirínom si prečítajte súhrn charakteristických vlastností (SmPC) ribavirínu.

Pediatrická populácia (liečba dvoma liečivami)

PegIntron je indikovaný ako súčasť kombinovaného liečebného režimu s ribavirínom na liečbu detí vo veku 3 rokov a starších a dospievajúcich, ktorí majú chronickú hepatitídu C, predtým neliečenú, nemajú dekompenzáciu pečene a sú pozitívni na HCV-RNA.

Pri rozhodovaní, či liečbu posunúť do dospelosti, je dôležité zohľadniť, že kombinovaná liečba indukuje inhibičnú reakciu, ktorá môže byť u niektorých pacientov ireverzibilná. Rozhodovanie o liečbe sa má robiť individuálne pre každý prípad (pozri časť 4.4).

Pri použití PegIntronu v kombinácii s ribavirínom si prečítajte SmPC ribavirínu, kapsuly alebo perorálny roztok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

PegIntron sa musí podávať ako jedna subkutánna injekcia týždenne. Veľkosť dávky u dospelých závisí od toho, či sa jedná o kombinovanú liečbu (liečba dvoma liečivami alebo liečba tromi liečivami) alebo o monoterapiu.

Kombinovaná liečba s PegIntronom (liečba dvoma liečivami alebo liečba tromi liečivami)
Liečba dvoma liečivami (PegIntron s ribavirínom): týka sa všetkých dospelých a detských a dospievajúcich pacientov vo veku 3 rokov a starších.

Liečba tromi liečivami (PegIntron s ribavirínom a boceprevirom): týka sa dospelých pacientov s CHC genotypu 1.

Dospelí – dávka, ktorá sa má podávať

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

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

Tabuľka 1 – Dávkovanie pre kombinovanú liečbu*

Telesná hmotnosť (kg)	PegIntron		Kapsuly ribavirínu	
	Sila PegIntronu (µg/0,5 ml)	Podat' raz za týždeň (ml)	Celková denná dávka ribavirínu (mg)	Počet kapsúl (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1 000	5 ^b
76-80	120	0,5	1 000	5 ^b
81-85	120	0,5	1 200	6 ^c
86-105	150	0,5	1 200	6 ^c
> 105	150	0,5	1 400	7 ^d

a: 2 ráno, 2 večer

b: 2 ráno, 3 večer

c: 3 ráno, 3 večer

d: 3 ráno, 4 večer

* Podrobné informácie o dávke bocepreviru podávanej v liečbe s tromi liečivami, pozri SmPC bocepreviru.

Dospelí - dĺžka liečby predtým neliečení pacienti

Liečba tromi liečivami: pozri SmPC bocepreviru.

Liečba dvoma liečivami: predvídateľnosť trvalej virologickej odpovede - u pacientov infikovaných vírusom genotypu 1, ktorí nedosiahli nedetegovateľnú HCV-RNA alebo nepreukázali adekvátnu virologickú odpoveď v 4. alebo 12. týždni, je vysoko nepravdepodobné, že dosiahnu trvalú virologickú odpoveď a má sa u nich prehodnotiť vysadenie liečby (pozri tiež časť 5.1).

Genotyp 1:

- U pacientov, ktorí majú nedetegovateľnú HCV-RNA v 12. týždni liečby, má liečba pokračovať ďalších deväť mesiacov (t. j. celkovo 48 týždňov).
- Pacienti, ktorí majú detegovateľné, ale ≥ 2 log zníženie hladiny HCV-RNA v 12. týždni liečby oproti začiatku sa majú prehodnotiť v 24. týždni liečby a, ak je HCV-RNA nedetegovateľná, majú pokračovať v úplnom liečebnom cykle (t.j. celkovo 48 týždňov). Ak je však HCV-RNA v 24. týždni liečby stále detegovateľná, má sa zvážiť vysadenie liečby.
- V podskupine pacientov s infekciou genotypom 1 a nízkou vírusovou náložou (< 600 000 IU/ml), ktorí sa v 4. týždni liečby stanú HCV-RNA negatívni a sú naďalej HCV-RNA negatívni v 24. týždni, sa liečba môže buď ukončiť po tomto 24-týždňovom liečebnom cykle, alebo predĺžiť o ďalších 24 týždňov (t. j. celková dĺžka liečby 48 týždňov). Celková

dĺžka liečby 24 týždňov však môže byť spojená s vyšším rizikom relapsu ako 48 týždňov trvajúca liečba (pozri časť 5.1).

- Genotypy 2 alebo 3:
Odporúča sa, aby sa všetci pacienti liečili dvoma liečivami 24 týždňov; výnimkou sú pacienti s HCV/HIV koinfekciou, ktorí majú dostať 48-týždňovú liečbu.
- Genotyp 4:
Všeobecne sa pacienti infikovaní genotypom 4 považujú za ťažšie liečiteľných a obmedzené údaje zo štúdie (n = 66) naznačujú, že pre nich platí rovnaká dĺžka liečby dvoma liečivami ako pre genotyp 1.

Dospelí - dĺžka liečby - HCV/HIV koinfekcia

Liečba dvoma liečivami: odporúčaná dĺžka liečby pacientov s HCV/HIV koinfekciou je 48 týždňov s liečbou dvoma liečivami bez ohľadu na genotyp.

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

Dospelí - dĺžka liečby - opakovane liečení pacienti

Liečba tromi liečivami: pozri SmPC bocepreviru.

Liečba dvoma liečivami: predvídateľnosť trvalej virologickej odpovede - všetci pacienti bez ohľadu na genotyp, u ktorých bola v 12. týždni HCV-RNA v sére pod hranicou detekcie, majú dostávať liečbu dvoma liečivami 48-týždňov. U opakovane liečených pacientov, ktorí nedosiahli virologickú odpoveď (t.j. HCV-RNA pod hranicou detekcie) v 12. týždni, je nepravdepodobné, že dosiahnu trvalú virologickú odpoveď po 48-týždňovej liečbe (pozri tiež časť 5.1).

Dĺžka opakovanej liečby dlhšie ako 48 týždňov kombinovanou terapiou s pegylovaným interferénom alfa-2b a ribavirínom sa u pacientov s genotypom 1 nereagujúcich na liečbu neskúmala.

Pediatrická populácia (len liečba dvoma liečivami) - dávka, ktorá sa má podávať

Dávkovanie u detí vo veku 3 roky a starších a dospelých pacientov sa určuje podľa plochy povrchu tela pri PegIntrone a podľa telesnej hmotnosti pri ribaviríne. Odporúčaná dávka PegIntronu je 60 µg/m²/týždeň subkutánne v kombinácii s ribavirínom 15 mg/kg/deň perorálne v dvoch rozdelených dávkach s jedlom (ráno a večer).

Pediatrická populácia (len liečba dvoma liečivami) - dĺžka liečby

- Genotyp 1:
Odporúčaná dĺžka liečby dvoma liečivami je 1 rok. Extrapoláciou z klinických údajov o kombinovanej terapii so štandardným interferénom u pediatrických pacientov (negatívna prediktívna hodnota 96 % pre interferón alfa-2b/ribavirín), u pacientov, u ktorých sa nedosiahla virologická odpoveď po 12 týždňoch, sa trvalá virologická odpoveď dosiahne len veľmi nepravdepodobne. Preto sa odporúča, aby deti a dospelí pacienti, ktorí dostávajú kombináciu PegIntron/ribavirín, ukončili liečbu, ak v 12. týždni ich HCV-RNA poklesne o < 2 log₁₀ v porovnaní so stavom pred liečbou, alebo ak majú detegovateľnú HCV-RNA v 24. týždni liečby.
- Genotyp 2 alebo 3:
Odporúčaná dĺžka liečby dvoma liečivami je 24 týždňov.
- Genotyp 4:
Len 5 detí a dospelých s genotypom 4 sa liečilo v klinickom skúšaní s PegIntronom/ribavirínom. Odporúčaná dĺžka liečby dvoma liečivami je 1 rok. Odporúča sa, aby deti a dospelí pacienti, ktorí dostávajú kombináciu PegIntron/ribavirín, ukončili liečbu, ak v 12. týždni ich HCV-RNA poklesne o < 2 log₁₀ v porovnaní so stavom pred liečbou, alebo ak majú detegovateľnú HCV-RNA v 24. týždni liečby.

Monoterapia PegIntronom - Dospelí

Dávka, ktorá sa má podávať

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

Tabuľka 2 Dávkovanie pri monoterapii

Telesná hmotnosť (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	Sila PegIntronu (µg/0,5 ml)	Podat' raz za týždeň (ml)	Sila PegIntronu (µg/0,5 ml)	Podat' raz za týždeň (ml)
30 - 35	50*	0,15	80	0,4
36 - 45	50	0,2	50	0,4
46 - 56	50	0,25	50	0,5
57 - 72	80	0,2	80	0,4
73 - 88	50	0,4	80	0,5
89 - 106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Minimálny objem, ktorý je možné podať perom je 0,2 ml.

* Musí sa použiť injekčná liekovka.

** Pre pacientov > 120 kg sa dávka PegIntronu vypočíta na základe individuálnej telesnej hmotnosti pacienta. Môže to vyžadovať kombinácie rôznych síl dávok a objemov PegIntronu.

Dĺžka liečby

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

Úprava dávky pre všetkých pacientov (monoterapia a kombinovaná liečba)

Ak počas monoterapie PegIntronom alebo počas kombinovanej liečby vzniknú závažné nežiaduce reakcie alebo abnormality vo výsledkoch laboratórnych testov, dávkovanie PegIntronu a/alebo ribavirínu sa podľa potreby musí upraviť na čas, pokým nežiaduce reakcie neustúpia. Zníženie dávky bocepreviru sa neodporúča. Boceprevir sa nesmie podávať bez PegIntronu a ribavirínu.

Keďže dodržiavanie liečby môže byť dôležité pre jej výsledok, dávka PegIntronu a ribavirínu sa má čo najviac približovať odporúčanej štandardnej dávke. Návod na úpravu dávkovania bol vyvinutý počas klinických skúšaní.

Návod na redukciiu dávok pre kombinovanú liečbu

Tabuľka 2a Návod na úpravu dávky pre kombinovanú liečbu na základe laboratórnych parametrov

Laboratórne hodnoty	Znížte len dennú dávku ribavirínu (pozri poznámku 1), ak:	Znížte len dávku PegIntronu (pozri poznámku 2), ak:	Ukončíte kombinovanú liečbu, ak:
Hemoglobín	≥ 8,5 g/dl a < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Dospelí: Hemoglobín u pacientov s anamnézou	pokles hemoglobínu o ≥ 2 g/dl počas		< 12 g/dl po

stabilného ochorenia srdca	ktoréhokoľvek 4-týždňového obdobia v priebehu liečby (trvalé zníženie dávky)		4 týždňoch zníženej dávky
Deti a dospelávajúci: netýka sa			
Leukocyty	-	$\geq 1,0 \times 10^9/l$ a $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$
Neutrofily	-	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ a $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocyty	-	$\geq 25 \times 10^9/l$ a $< 50 \times 10^9/l$ (dospelí) $\geq 50 \times 10^9/l$ a $< 70 \times 10^9/l$ (deti a dospelávajúci)	$< 25 \times 10^9/l$ (dospelí) $< 50 \times 10^9/l$ (deti a dospelávajúci)
Bilirubín - priamy	-	-	$2,5 \times HHN$
Bilirubín - nepriamy	$> 5 \text{ mg/dl}$	-	$> 4 \text{ mg/dl}$ (počas 4 týždňov)
Kreatinín v sére	-	-	$> 2,0 \text{ mg/dl}$
Klírens kreatinínu	-	-	Ukončíte liečbu ribavirínom, ak $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$
Alanínaminotransferáza (ALT)	-	-	2 x hodnota pred liečbou a $> 10 \times HHN^*$
alebo Aspartátaminotransferáza (AST)	-	-	2 x hodnota pred liečbou a $> 10 \times HHN^*$

* Horná hranica normálu

Poznámka 1: U dospelých pacientov je 1. zníženie dávky ribavirínu o 200 mg/deň (s výnimkou pacientov, ktorí dostávajú 400 mg, u ktorých sa má dávka znížiť o 400 mg/deň). Ak je potrebné, 2. zníženie dávky ribavirínu je o ďalších 200 mg/deň. Pacienti, ktorí majú zníženú dávku ribavirínu na 600 mg denne, užívajú jednu 200 mg kapsulu ráno a dve 200 mg kapsuly večer.

U detských a dospelávajúcích pacientov je 1. zníženie dávky ribavirínu na 12 mg/kg/deň a 2. zníženie dávky ribavirínu je na 8 mg/kg/deň.

Poznámka 2: U dospelých pacientov je 1. zníženie dávky PegIntronu na 1 µg/kg/týždeň. Ak je potrebné, 2. zníženie dávky PegIntronu je na 0,5 µg/kg/týždeň. U pacientov s monoterapiou PegIntronom: pozri časť odporúčania na zníženie dávky pri monoterapii.

U detských a dospelávajúcích pacientov je 1. zníženie dávky PegIntronu na 40 µg/m²/týždeň, 2. zníženie dávky PegIntronu je na 20 µg/m²/týždeň.

Redukcia dávky PegIntronu u dospelých sa môže dosiahnuť redukciou predpísaného objemu alebo použitím lieku s nižšou silou tak, ako uvádza **tabuľka 2b**. Zníženie dávky PegIntronu u detí a dospelávajúcích sa uskutočňuje úpravou odporúčanej dávky v dvoch krokoch z pôvodnej začiatkovej dávky 60 µg/m²/týždeň na 40 µg/m²/týždeň a potom v prípade potreby na 20 µg/m²/týždeň.

Tabuľka 2b Zníženie dávky PegIntronu pri kombinovanej liečbe v dvoch krokoch u dospelých

Prvé zníženie dávky na PegIntron 1 µg/kg				Druhé zníženie dávky na PegIntron 0,5 µg/kg			
Telesná hmotnosť (kg)	Sila PegIntronu, (µg/0,5 ml)	Množstvo PegIntronu, ktoré sa má podať (µg)	Objem PegIntronu, ktorý sa má podať (ml)	Telesná hmotnosť (kg)	Sila PegIntronu (µg/0,5 ml)	Množstvo PegIntronu, ktoré sa má podať (µg)	Objem PegIntronu, ktorý sa má podať (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	0,25
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

Návod na redukciiu dávky pri monoterapii PegIntronom u dospelých

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

Tabuľka 3a Návod na modifikáciu dávky pre monoterapiu PegIntronom u dospelých na základe laboratórnych parametrov

Laboratórne hodnoty	Znížte dávku PegIntronu na polovičnú dávku, ak:	Prerušte podávanie PegIntronu, ak:
Neutrofily	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ a $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocyty	$\geq 25 \times 10^9/l$ a $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

U dospelých pacientov, ktorí používajú 0,5 µg/kg PegIntronu v monoterapii, sa zníženie dávky môže vykonať znížením predpísaného objemu o jednu polovicu tak, ako je zobrazené v **tabuľke 3b**.

Tabuľka 3b Schéma redukciiu dávky PegIntronu (0,25 µg/kg) pri monoterapii dávkou 0,5 µg/kg.

Telesná hmotnosť (kg)	Sila PegIntronu (µg/0,5 ml)	Množstvo PegIntronu, ktoré sa má podať (µg)	Objem PegIntronu, ktorý sa má podať (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

Minimálny objem, ktorý je možné podať perom je 0,2 ml.

* Musí sa použiť injekčná liekovka.

** Pre pacientov > 120 kg sa dávka PegIntronu vypočíta na základe individuálnej telesnej hmotnosti pacienta. Môže to vyžadovať kombinácie rôznych síl dávok a objemov PegIntronu.

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

Tabuľka 3c Schéma redukcie dávky (0,5 µg/kg) PegIntronu pri monoterapii dávkou 1,0 µg/kg u dospelých

Telesná hmotnosť (kg)	Sila PegIntronu (µg/0,5 ml)	Množstvo PegIntronu, ktoré sa má podať (µg)	Objem PegIntronu, ktorý sa má podať (ml)
30 - 35	50*	15	0,15
36 - 45	50	20	0,20
46 - 56	50	25	0,25
57 - 72	80	32	0,20
73 - 88	50	40	0,40
89 - 106	50	50	0,50
107 – 120**	80	64	0,40

Minimálny objem, ktorý je možné podať perom je 0,2 ml.

* Musí sa použiť injekčná liekovka.

** Pre pacientov > 120 kg sa dávka PegIntronu vypočíta na základe individuálnej telesnej hmotnosti pacienta. Môže to vyžadovať kombinácie rôznych síl dávok a objemov PegIntronu.

Osobitné skupiny pacientov

Použitie pri poruche funkcie obličiek

Monoterapia

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

Kombinovaná liečba

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

Porucha funkcie pečene

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

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov)

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

Pediatrická populácia

PegIntron sa môže používať v kombinácii s ribavirínom u pediatrických pacientov vo veku od 3 rokov a starších.

Spôsob podávania

PegIntron sa má podávať subkutánnou injekciou. Špeciálne informácie o zaobchádzaní s liekom, pozri časť 6.6. Pacienti si môžu PegIntron podať sami, ak ich lekár určí, že je to vhodné a pod dohľadom lekára podľa potreby.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo ktorýkoľvek interferón alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- Anamnéza závažného už existujúceho ochorenia srdca, vrátane nestabilizovaného alebo nekontrolovaného ochorenia srdca v uplynulých šiestich mesiacoch (pozri časť 4.4);
- Závažné, oslabujúce zdravotné ťažkosti;
- Autoimunitná hepatitída alebo anamnéza autoimunitného ochorenia;
- Závažná dysfunkcia pečene alebo dekompenzovaná cirhóza pečene;
- Už existujúce ochorenie štítnej žľazy, pokiaľ nie je kontrolované konvenčnou liečbou;
- Epilepsia a/alebo zhoršená funkcia centrálného nervového systému (CNS);
- HCV/HIV koinfikovaní pacienti s cirhózou a Childovým-Pughovým skóre ≥ 6 ;
- Kombinácia PegIntronu s telbivudínom.

Pediatrická populácia

- Závažné psychické ochorenie, či už prebiehajúce alebo v anamnéze, najmä závažná depresia, samovražedné myšlienky alebo pokus o samovraždu.

Kombinovaná liečba

Keď sa PegIntron podáva pacientom s chronickou hepatitídou C v kombinovanej liečbe, pozri tiež SmPC ribavirínu a bocepreviru.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Psychické poruchy a centrálny nervový systém (CNS)

U niektorých pacientov sa pozorovali závažné účinky na CNS, najmä depresia, samovražedné myšlienky a pokus o samovraždu, a to počas liečby PegIntronom, a tiež po jej ukončení, hlavne počas 6 mesiacov následného sledovania. Počas liečby interferónmi alfa boli pozorované aj iné účinky na CNS, vrátane agresívneho správania (niekedy namiereného proti druhým ako sú vražedné myšlienky), bipolárnych porúch, mánie, zmätkovitosti a zmien mentálneho stavu. Pacienti musia byť starostlivo sledovaní, či u nich nevznikajú akokoľvek prejavy alebo príznaky psychických porúch. Ak sa takéto príznaky objavujú, predpisujúci lekár si musí uvedomiť možnú závažnosť týchto nežiaducich účinkov a je potrebné zvážiť primeraný liečebný manažment. Ak psychické príznaky pretrvávajú alebo sa zhoršujú alebo sa zistia samovražedné myšlienky alebo pomýšľanie na vraždu, odporúča sa liečbu PegIntronom ukončiť a pacienta sledovať, a ak je to potrebné, začať psychiatrickú liečbu.

Pacienti so závažnými psychickými ochoreniami - prebiehajúcimi alebo v anamnéze

Ak sa považuje liečba peginterferónom alfa-2b za potrebnú u dospelých pacientov so závažnými psychickými ochoreniami, prebiehajúcimi alebo v anamnéze, má sa s ňou začať až po uistení sa o primeranom individualizovanom diagnostickom a terapeutickom zvládnutí psychického ochorenia.

Použitie PegIntronu u detí a dospievajúcich so závažnými psychickými ochoreniami, prebiehajúcimi alebo v anamnéze, je kontraindikované (pozri časť 4.3). U detí a dospievajúcich, liečených interferónom alfa-2b v kombinácii s ribavirínom, sa počas liečby a počas 6-mesačného následného pozorovania po liečbe, hlásili samovražedné myšlienky alebo pokusy o samovraždu častejšie než u dospelých pacientov (2,4 % oproti 1 %). Podobne ako u dospelých pacientov sa aj u detí a dospievajúcich vyskytli iné psychické nežiaduce udalosti (napr. depresia, emocionálna labilita a ospalosť).

Pacienti s užívaním/zneužívaním návykových látok

Pacienti infikovaní HCV, u ktorých sa súčasne vyskytuje porucha v súvislosti s užívaním návykových látok (alkohol, konope, atď.), majú zvýšené riziko rozvoja psychických porúch alebo zhoršenia už

existujúcich psychických porúch, keď sa liečia interferónom alfa. Ak je u týchto pacientov liečba interferónom alfa považovaná za nevyhnutnú, prítomnosť psychických komorbidít a potenciál pre ďalšie užívanie návykových látok majú byť dôkladne posúdené a primerane zvládnuté pred začatím liečby. Ak je to nevyhnutné, má sa na posúdenie, liečbu a sledovanie pacienta zväziť interdisciplinárny prístup vrátane poskytovateľa zdravotnej starostlivosti v odbore psychiatria alebo špecialistu na liečbu závislosti. Pacienti majú byť starostlivo sledovaní počas liečby a aj po skončení liečby. V prípade opätovného výskytu alebo rozvoja psychických porúch a užívania návykových látok sa odporúča včasná intervencia.

Rast a vývin (deti a dospievajúci)

Počas trvania liečby, trvajúcej až do 48 týždňov u pacientov vo veku 3 až 17 rokov, bola strata telesnej hmotnosti a inhibícia rastu častá. Dlhodobé údaje dostupné u detí liečených kombinovanou liečbou s pegylovaným interferónom/ribavirínom ukazujú na značnú retardáciu rastu. U tridsiatichdvoch percent (30/94) osôb sa 5 rokov po ukončení liečby preukázalo zníženie percentilu telesnej výšky pre daný vek o > 15 percentilov. (pozri časti 4.8 a 5.1).

Hodnotenie prínosu/rizika u detí pre každý prípad

Očakávaný prínos liečby sa má starostlivo zväziť vzhľadom na bezpečnostné zistenia pozorované u detí a dospievajúcich v klinických skúšaníach (pozri časti 4.8 a 5.1).

- Je dôležité zväziť, že kombinovaná liečba indukuje inhibíciu rastu, ktorá u niektorých pacientov viedla k zníženiu telesnej výšky.
- Toto riziko sa má zväziť vzhľadom na charakteristiku ochorenia dieťaťa, ako sú znaky progresie ochorenia (najmä fibróza), súbežné ochorenia, ktoré môžu negatívne ovplyvniť progresiu ochorenia (ako je koinfekcia HIV), ako aj prognostické faktory odpovede (HCV genotyp a záťaž vírusom).

Vždy, keď je to možné, má sa dieťa liečiť po náhlom nástupe v puberte, aby sa znížilo riziko inhibície rastu. Aj keď sú údaje obmedzené, v päťročnej dlhodobej observačnej štúdiu sa v sledovaní po ukončení liečby nezaznamenal žiadny dôkaz o dlhotrvajúcich účinkoch na pohlavné dospievanie.

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

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

Akútna precitlivosť

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

Kardiovaskulárny systém

Tak ako pri interferóne alfa-2b, dospelí pacienti s anamnézou kongestívneho zlyhania srdca, infarktu myokardu a/alebo s predchádzajúcimi alebo súčasnými poruchami rytmu, ktorí dostávajú PegIntron, vyžadujú starostlivé pozorovanie. Pacientom s už existujúcimi nepravidelnosťami srdca sa odporúča urobiť elektrokardiografické vyšetrenie pred začatím a počas liečby. Srdcové arytmie (primárne supraventrikulárne) zvyčajne odpovedajú na konvenčnú liečbu, ale môžu si vyžadovať aj ukončenie liečby PegIntronom. Nie sú žiadne údaje o deťoch alebo dospievajúcich s anamnézou ochorenia srdca.

Zlyhanie pečene

PegIntron zvyšuje riziko dekompenzácie pečene a úmrtia u pacientov s cirhózou. Tak ako pri všetkých interferónoch prerušte liečbu PegIntronom u pacientov, u ktorých dôjde k predĺženiu hodnôt

koagulačných parametrov, čo môže byť znakom dekompenzácie pečene. U pacientov s cirhózou sa majú starostlivo sledovať pečeňové enzýmy a funkcia pečene.

Pyrexia

Keďže pyrexia môže byť spojená so syndrómom podobným chrípke, bežne hláseným pri liečbe interferónom, musia sa vylúčiť iné príčiny pretrvávajúcej pyrexie.

Hydratácia

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

Pľúcne zmeny

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

Autoimunitné ochorenie

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

U pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom sa hlásili prípady Vogtovho-Koyanagiho-Haradovho (VKH) syndrómu. Ide o ťažké zápalové ochorenie postihujúce oči, sluchový aparát, mozgovomiešne blany a kožu. Pri podozrení na VKH syndróm sa má antivírusová liečba vysadiť a má sa zvážiť liečba kortikosteroidmi (pozri časť 4.8).

Očné zmeny

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

Zmeny funkcie štítnej žľazy

Zriedkavo sa u dospelých pacientov liečených interferónom alfa na chronickú hepatitídu C vyvinuli abnormality štítnej žľazy, buď hypotyreóza alebo hypertyreóza. Približne u 21 % detí liečených kombinovanou liečbou PegIntron/ribavirín sa vyvinulo zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). U ďalších približne 2 % došlo k prechodnému zníženiu pod dolnú hranicu normálu. Pred začatím liečby PegIntronom sa majú vyhodnotiť hladiny TSH a všetky pritom zistené abnormality štítnej žľazy sa musia liečiť konvenčnou liečbou. Ak sa u pacienta počas liečby rozvinú príznaky novej dysfunkcie štítnej žľazy, zistite hladinu TSH. Liečba PegIntronom môže pri dysfunkcii štítnej žľazy pokračovať, ak je liekmi možné udržať hodnoty TSH v normálnom rozmedzí. Deti a dospievajúci sa majú monitorovať každé 3 mesiace na znaky dysfunkcie štítnej žľazy (napr. TSH).

Poruchy metabolizmu

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

HCV/HIV koinfekcia

Mitochondriálna toxicita a laktátová acidóza

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

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

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

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

Hematologické abnormality u pacientov s HCV/HIV koinfekciou

Pacienti s HCV/HIV koinfekciou liečení peginterferónom alfa-2b/ribavirínom a HAART môžu byť, v porovnaní s pacientmi, ktorí majú monoinfekciu HCV, vo zvýšenej miere ohrození vývojom hematologických abnormalít (ako sú neutropénia, trombocytopénia a anémia). Aj keď sa to u väčšiny z nich dá zvládnuť redukciou dávky, v tejto populácii pacientov je potrebné vykonávať starostlivé sledovanie hematologických parametrov (pozri časť 4.2 a nižšie „Laboratórne vyšetrenia“ a časť 4.8). Pacienti, ktorí sa liečia PegIntronom a kombinovanou liečbou ribavirínom a zidovudínom majú zvýšené riziko vzniku anémie. Súbežné používanie tejto kombinácie so zidovudínom sa preto neodporúča (pozri časť 4.5).

Pacienti s nízkym počtom CD4

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

Oboznámte sa, prosím, aj s príslušným SmPC antiretrovírusových liekov, ktoré sa používajú súbežne s liečbou HCV, aby ste sa dozreli potrebné informácie a ako zvládať toxicitu špecifickú pre každý z liekov a možné prekrývajúce sa toxicity s PegIntronom a ribavirínom.

HCV/HBV koinfekcia

U pacientov koinfikovaných vírusmi hepatitídy B a C liečených interferónom sa hlásili prípady reaktivácie hepatitídy B (niektoré so závažnými následkami). Zdá sa, že frekvencia takejto reaktivácie je nízka.

Všetci pacienti sa musia pred začatím liečby hepatitídy C interferónom vyšetriť na prítomnosť hepatitídy B; pacienti koinfikovaní hepatitídou B a C sa potom musia monitorovať a liečiť v súlade so súčasnými klinickými usmerneniami.

Poruchy zubov a ďasien

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

Príjemcovia orgánových transplantátov

Bezpečnosť a účinnosť samotného PegIntronu alebo v kombinácii s ribavirínom v liečbe hepatitídy C nebola skúmaná u príjemcov orgánových transplantátov pečene alebo iných orgánov. Predbežné údaje

ukazujú, že liečba interferónom alfa môže byť spojená so zvýšeným výskytom odmietnutia štetu obličky. Hlásené bolo aj odmietnutie štetu pečene.

Iné

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

Laboratórne vyšetrenia

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

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

Laboratórne hodnotenia sa musia urobiť po 2 a 4 týždňoch liečby a potom pravidelne podľa klinickej potreby. HCV-RNA sa má počas liečby stanovovať periodicky (pozri časť 4.2).

Dlhodobá udržiavacia monoterapia

V klinickej štúdii sa preukázalo, že peginterferón alfa-2b v nízkej dávke ($0,5\,\mu\text{g}/\text{kg}/\text{týždeň}$) nie je účinný v dlhodobej udržiavacej monoterapii (v priemernej dĺžke trvania 2,5 roka) na prevenciu progresie ochorenia u pacientov bez odpovede s kompenzovanou cirrhózou. V porovnaní so skupinou bez liečby sa nepozoroval žiadny štatisticky významný účinok na čas do rozvoja prvého klinického príznaku (hepatálna dekompenzácia, hepatocelulárny karcinóm, smrť a/alebo transplantácia pečene). PegIntron sa preto nemá používať ako dlhodobá udržiavacia monoterapia.

Dôležité informácie o niektorých zložkách PegIntronu

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 0,7 ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Telbivudín

Klinické skúšanie skúmajúce kombináciu telbivudínu 600 mg denne s pegylovaným interferónom alfa-2a 180 mikrogramov raz týždenne formou subkutánneho podania ukázalo, že táto kombinácia je spojená so zvýšeným rizikom vzniku periférnej neuropatie. Mechanizmus vzniku týchto udalostí nie je známy (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5 v SmPC telbivudínu). Okrem toho, bezpečnosť a účinnosť telbivudínu v kombinácii s interferónmi na liečbu chronickej hepatitídy B neboli preukázané. Kombinácia PegIntronu s telbivudínom je preto kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Metadón

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

Účinok peginterferónu alfa-2b na súbežne podávané liečivá

Možná interakcia peginterferónu alfa-2b (PegIntron) so substrátmi metabolických enzýmov sa hodnotila v 3 klinických farmakologických štúdiách s viacnásobnou dávkou. V týchto štúdiách sa sledovali účinky režimov s viacnásobnou dávkou peginterferónu alfa-2b (PegIntron) u osôb s hepatitídou C (1,5 µg/týždeň) alebo u zdravých osôb (1 µg/týždeň alebo 3 µg/týždeň) (tabuľka 4). Klinicky významné farmakokinetické interakcie sa nepozorovali medzi peginterferónom alfa-2b (PegIntron) a tolbutamidom, midazolamom alebo dapsónom; preto, pri podávaní peginterferónu alfa-2b (PegIntron) s liečivami metabolizovanými CYP2C9, CYP3A4 a N-acetyltransferázou nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Súbežné podávanie peginterferónu alfa-2b (PegIntron) s kofeínom alebo dezipramínom mierne zvýšilo expozíciu kofeínu aj dezipramínu. Keď sa pacientom podáva PegIntron s liečivami metabolizovanými CYP1A2 alebo CYP2D6, nepredpokladá sa, že rozsah zníženia aktivity cytochrómu P 450 bude mať klinický dopad, okrem liečiv s úzkym terapeutickým rozmedzím (tabuľka 5).

Tabuľka 4 Účinok peginterferónu alfa-2b na súbežne podávané liečivá

Súbežne podávané liečivá	Dávka peginterferónu alfa-2b	Populácia štúdie	Pomer geometrických priemerov (Pomer s/bez peginterferónu alfa-2b)	
			AUC (90% CI)	C _{max} (90% CI)
Kofeín (substrát CYP1A2)	1,5 µg/kg/týždeň (4 týždne)	Osoby s chronickou hepatitídou C (N=22)	1,59 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 µg/kg/týždeň (4 týždne)	Zdravé osoby (N=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 µg/kg/týždeň (2 týždne)	Zdravé osoby (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamid (substrát CYP2C9)	1,5 µg/kg/týždeň (4 týždne)	Osoby s chronickou hepatitídou C (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	NA
	1 µg/kg/týždeň (4 týždne)	Zdravé osoby (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	NA
	3 µg/kg/týždeň (2 týždne)	Zdravé osoby (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Dextrometorfániumbromid (substrát CYP2D6 a CYP3A)	1,5 µg/kg/týždeň (4 týždne)	Osoby s chronickou hepatitídou C (N=22)	0,96## (0,73; 1,26)	NA
	1 µg/kg/týždeň (4 týždne)	Zdravé osoby (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	NA
Dezipramín (substrát CYP2D6)	3 µg/kg/týždeň (2 týždne)	Zdravé osoby (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Midazolam (substrát CYP3A4)	1,5 µg/kg/týždeň (4 týždne)	Osoby s chronickou hepatitídou C (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,33)
	1 µg/kg/týždeň (4 týždne)	Zdravé osoby (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 µg/kg/týždeň (2 týždne)	Zdravé osoby (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)

Súbežne podávané liečivá	Dávka peginterferónu alfa-2b	Populácia štúdie	Pomer geometrických priemerov (Pomer s/bez peginterferónu alfa-2b)	
			AUC (90% CI)	C _{max} (90% CI)
Dapsón (substrát N-acetyltransferázy)	1,5 µg/kg/týždeň (4 týždne)	Osoby s chronickou hepatítidou C (N=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

Vypočítané z údajov z moču zozbieraných počas 48-hodinového intervalu.

Vypočítané z údajov z moču zozbieraných počas 24-hodinového intervalu.

Tabuľka 5 Upozornenia pre súbežné podávanie (Pri súbežnom podávaní s nasledujúcimi liečivami sa má PegIntron podávať s opatrnosťou)

Liečivá	Prejavy, príznaky a liečba	Mechanizmus a rizikové faktory
Teofylín	Súbežné podávanie teofylínu s liekom PegIntron môže zvýšiť koncentrácie teofylínu v krvi. Pri súbežnom podávaní teofylínu s liekom PegIntron sa odporúča opatrnosť. Pri súbežnom podávaní s liekom PegIntron sa majú zohľadniť informácie uvedené v písomných informáciách liekov s liečivom teofylín.	Metabolizmus teofylínu je potlačený inhibičným účinkom lieku PegIntron na CYP1A2.
Tioridazín	Súbežné podávanie tioridazínu s liekom PegIntron môže zvýšiť koncentrácie tioridazínu v krvi. Pri súbežnom podávaní tioridazínu s liekom PegIntron sa odporúča opatrnosť. Pri súbežnom podávaní s liekom PegIntron sa majú zohľadniť informácie uvedené v písomných informáciách liekov s liečivom tioridazín.	Metabolizmus tioridazínu je potlačený inhibičným účinkom lieku PegIntron na CYP2D6.
Teofylín, antipyrín, warfarín	Pri podávaní v kombinácii s inými interferónmi sa hlásilo zvýšenie koncentrácií týchto liečiv v krvi, a preto je potrebná opatrnosť.	Metabolizmus iných liečiv v pečeni môže byť potlačený.
Zidovudín	Pri podávaní v kombinácii s inými interferónmi sa môže zosilniť supresívny účinok na funkciu kostnej drene a môže sa zhoršiť zníženie počtu krviniek, ako je zníženie počtu bielych krviniek.	Mechanizmus účinku nie je známy, ale predpokladá sa, že obe liečivá majú utlmujúce účinky na kostnú dreň.
Imunosupresívna liečba	Pri podávaní v kombinácii s inými interferónmi môže byť zoslabený účinok imunosupresívnej liečby u pacientov po transplantácii (obličiek, kostnej drene, atď.).	Predpokladá sa, že môže dôjsť k navodeniu odmietnutia transplantátu.

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

Nukleozidové analógy

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

Hlásila sa exacerbácia anémie spôsobená ribavirínom, ak bol zidovudín súčasťou použitej schémy na liečbu HIV, hoci presný mechanizmus zostáva neobjasnený. V dôsledku zvýšeného rizika anémie sa súbežné používanie ribavirínu so zidovudínom neodporúča (pozri časť 4.4). Je potrebné zvážiť nahradenie zidovudínu v schéme kombinovanej antiretrovirusovej liečby (ARV), ak už je naplánovaná. Toto by mohlo byť osobitne dôležité u pacientov so známou anémiou v anamnéze vyvolanou zidovudínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

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

Kombinovaná liečba s ribavirínom

Mimoriadna opatrnosť sa musí venovať zabráneniu otehotnenia pacientok alebo partneriek pacientov, ktorí používajú PegIntron v kombinácii s ribavirínom. Ženy v reprodukčnom veku musia počas liečby a 4 mesiace po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. Pacienti mužského pohlavia alebo ich partnerky musia počas liečby a počas 7 mesiacov po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu (pozri SmPC ribavirínu).

Gravidita

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

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

Kombinovaná liečba s ribavirínom

Ribavirín spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity, preto je liečba ribavirínom kontraindikovaná u žien, ktoré sú tehotné.

Dojčenie

Nie je známe, či sa zložky tohto lieku vylučujú do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť nežiaducich reakcií u dojčených detí sa dojčenie musí pred začatím liečby ukončiť.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa potenciálnych účinkov liečby PegIntronom na mužskú alebo ženskú fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov, u ktorých sa počas liečby PegIntronom objaví únava, ospalosť alebo zmätenosť, je potrebné upozorniť, že sa musia vyhýbať vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Dospelí

Liečba tromu liečivami

Pozri SmPC bocepreviru.

Liečba dvoma liečivami a monoterapia

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie spojené s liečbou, ktoré sa hlásili u dospelých počas klinických skúšaní s PegIntronom v kombinácii s ribavirínom, pozorované u viac než polovice osôb zaradených do štúdie, boli únava, bolesť hlavy a reakcia v mieste podania injekcie. Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sa hlásili u viac než 25 % osôb zahŕňali nauzeu, triašku, nespavosť, anémiu, pyrexiu, myalgiu, asténiu, bolesť, alopeciu, anorexiu, zníženie hmotnosti, depresiu, vyrážku a podráždenosť. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli väčšinou mierne až stredne závažné a boli kontrolovateľné bez potreby upravenia dávok alebo prerušenia liečby. Únava, alopecia, pruritus, nauzea, anorexia, znížená hmotnosť, podráždenosť a nespavosť sa vyskytujú v značne nižšej miere u pacientov liečených PegIntronom v monoterapii v porovnaní s tými, ktorí sa liečia kombinovanou liečbou (pozri tabuľku 6).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V klinických skúšaní alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh u pacientov liečených peginterferónom alfa-2b vrátane monoterapie PegIntronom alebo PegIntronom/ribavirínom sa u dospelých hlásili nasledovné nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou. Tieto účinky sú uvedené v **tabuľke 6** podľa triedy orgánových systémov a frekvencie (veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) alebo neznáme (z dostupných údajov).

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

Tabuľka 6 Nežiaduce reakcie hlásené u dospelých v klinických skúšaní alebo počas skúseností po uvedení lieku na trh u pacientov liečených peginterferónom alfa-2b vrátane monoterapie PegIntronom alebo PegIntronom + ribavirínom.

Infekcie a nákazy	
Veľmi časté:	Vírusová infekcia*, faryngitída*
Časté:	Bakteriálna infekcia (vrátane sepsy), mykotická infekcia, chrípka, infekcia horných dýchacích ciest, bronchitída, herpes simplex, sinusitída, otitis media, rinitída
Menej časté:	Infekcia v mieste podania injekcie, infekcia dolných dýchacích ciest
Neznáme:	Reaktivácia hepatitídy B u pacientov koinfikovaných HCV/HBV
Poruchy krvi a hematického systému	
Veľmi časté:	Anémia, neutropénia
Časté:	Hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopenia, lymfadenopatia
Veľmi zriedkavé:	Aplastická anémia
Neznáme:	Čistá aplázia červených krviniek
Poruchy imunitného systému	
Menej časté:	Precitlivenosť na liek
Zriedkavé:	Sarkoidóza
Neznáme:	Akútne reakcie z precitlivenosti vrátane angioedému, anafylaxie a anafylaktické reakcie vrátane anafylaktického šoku, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura, systémový lupus erythematosus
Poruchy endokrinného systému	
Časté:	Hypotyreóza, hypertyreóza
Poruchy metabolizmu a výživy	

Veľmi časté:	Anorexia
Časté:	Hypokalcémia, hyperurikémia, dehydratácia, zvýšená chuť do jedla
Menej časté:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridémia
Zriedkavé:	Diabetická ketoacidóza
Psychické poruchy	
Veľmi časté:	Depresia, úzkosť*, emočná labilita*, narušená koncentrácia, nespavosť
Časté:	Agresívne správanie, agitácia, hnev, zmena nálady, porucha správania, nervozita, porucha spánku, znížené libido, apatia, abnormálne sny, plač
Menej časté:	Samovražda, pokus o samovraždu, samovražedné myšlienky, psychoza, halucinácie, záchvat paniky
Zriedkavé:	Bipolárna porucha
Neznáme:	Pomýšľanie na vraždu, mánia
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	Bolesť hlavy, závraty
Časté:	Amnézia, poruchy pamäti, synkopa, migréna, ataxia, zmätenosť, neuralgia, parestézia, hypoestézia, hyperestézia, hypertónia, ospalosť, porucha pozornosti, tremor, dysgeúzia
Menej časté:	Neuropatia, periférna neuropatia
Zriedkavé:	Kŕč
Veľmi zriedkavé:	Cerebrovaskulárna hemorágia, cerebrovaskulárna ischémia, encefalopatia
Neznáme:	Ochrnutie tváre, mononeuropatie
Poruchy oka	
Časté:	Porucha zraku, rozmazané videnie, fotofóbia, konjunktivitída, podráždenie oka, porucha slznej žľazy, bolesť oka, suchosť oka
Menej časté:	Retinálne exsudáty
Zriedkavé:	Strata ostreho videnia alebo zorného poľa, retinálna hemorágia, retinopatia, oklúzia retinálnej artérie, oklúzia retinálnej žily, optická neuritída, papilloedém, makulárny edém
Neznáme:	Srôžne odlúpenie sietnice
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Zhoršenie/strata sluchu, tinitus, vertigo
Menej časté:	Bolesť ucha
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté:	Palpitácie, tachykardia
Menej časté:	Infarkt myokardu
Zriedkavé:	Kongestívne zlyhanie srdca, kardiomyopatia, arytmia, perikarditída
Veľmi zriedkavé:	Ischémia srdca
Neznáme:	Perikardiálna efúzia
Poruchy ciev	
Časté:	Hypotenzia, hypertenzia, nával horúčavy
Zriedkavé:	Vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté:	Dyspnoe*, kašeľ*
Časté:	Dysfónia, epistaxia, porucha dýchania, kongescia v dýchacích cestách, kongescia v sínusoch, nazálna kongescia, rinorea, zvýšená sekrécia v horných dýchacích cestách, faryngolaryngeálna bolesť
Veľmi zriedkavé:	Intersticiálne ochorenie pľúc

Neznáme:	Plúcna fibróza, plúcna arteriálna hypertenzia [#]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	Vracanie*, nauzea, abdominálna bolesť, hnačka, suché ústa*
Časté:	Dyspepsia, gastroezofágová refluxová choroba, stomatitída, ulcerácie v ústach, glosodýnia, gingiválne krvácanie, konstipácia, flatulencia, hemoroidy, cheilitída, abdominálna distenzia, gingivitída, glositída, poruchy zubov
Menej časté:	Pankreatitída, bolesť v ústach
Zriedkavé:	Ischemická kolitída
Veľmi zriedkavé:	Ulcerózna kolitída
Neznáme	Pigmentácia jazyka
Poruchy pečene a žľazových ciest	
Časté:	Hyperbilirubinémia, hepatomegália
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté:	Alopécia, pruritus*, suchá koža*, vyrážka*
Časté:	Psoriáza, fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, dermatitída, erytematózna vyrážka, ekzém, nočné potenie, hyperhidróza, akné, furunkulóza, erytém, urtikária, abnormálna štruktúra vlasov, porucha nechťov
Zriedkavé:	Sarkoidóza kože
Veľmi zriedkavé:	Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté:	Myalgia, artralgia, muskuloskeletálna bolesť
Časté:	Artritída, bolesť chrbtice, svalové spazmy, bolesť v končatine
Menej časté:	Bolesti kostí, svalová slabosť
Zriedkavé:	Rabdomyolýza, myozitída, reumatoidná artritída
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté:	Časté močenie, polyúria, abnormálny moč
Zriedkavé:	Zlyhanie obličiek, renálna nedostatočnosť
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Časté:	Amenorea, bolesť prsníkov, menorágia, porucha menštruácie, porucha vyvrátenia, vaginálna porucha, sexuálna dysfunkcia, prostatitída, erekčná dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Reakcia v mieste podania injekcie*, zápal v mieste podania injekcie, únava, asténia, podráždenosť, triaška, pyrexia, príznaky podobné chrípke, bolesť
Časté:	Bolesť na hrudníku, diskomfort na hrudníku, bolesť v mieste podania injekcie, malátnosť, edém tváre, periférny edém, abnormálne cítenie sa, smäd
Zriedkavé:	Nekróza v mieste podania injekcie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Zníženie telesnej hmotnosti

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

[#]Spoločnú informáciu o liekoch obsahujúcich interferón pozri nižšie v odseku o plúcnej arteriálnej hypertenzii.

Popis vybraných nežiaducich reakcií u dospelých

Väčšina prípadov neutropénie a trombocytopenie bola mierna (1. alebo 2. stupeň podľa WHO).

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

V klinickom skúšaní hlásilo približne 1,2 % pacientov liečených PegIntronom alebo interferónom alfa-2b v kombinácii s ribavirínom počas liečby život ohrozujúce psychické udalosti. Tieto udalosti zahŕňali samovražedné myšlienky a pokus o samovraždu (pozri časť 4.4).

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

Pri používaní liekov obsahujúcich interferón alfa sa pozorovali prípady pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH), najmä u pacientov s rizikovými faktormi pre PAH (ako je portálna hypertenzia, infekcia HIV cirhóza). Udalosti boli hlásené v rôznych časových bodoch, zvyčajne niekoľko mesiacov po začatí liečby interferónom alfa.

Zriedkavo boli pri interferónoch alfa hlásené očné poruchy, zahŕňajúce retinopatie (vrátane makulárneho edému), krvácania do sietnice, oklúziu sietnicovej artérie alebo žily, retinálne exsudáty, stratu zrakovej ostrosti alebo výpadok v zornom poli, neuritída zrakového nervu a papiledém (pozri časť 4.4).

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

HCV/HIV koinfikovaní pacienti

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Mitochondriálna toxicita

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

Laboratórne hodnoty u pacientov s HCV/HIV koinfekciou

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

Pokles CD4 lymfocytov

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

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

Pediatrická populácia

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinickom skúšaní so 107 deťmi a dospelými pacientmi (vo veku 3 až 17 rokov) liečených kombinovanou liečbou s PegIntronom a ribavirínom si úpravu dávky vyžadovalo 25 % pacientov, najčastejšie kvôli anémii, neutropénii a strate telesnej hmotnosti. Profil nežiaducich reakcií u detí a dospelých bol vo všeobecnosti podobný tomu, ktorý sa pozoroval u dospelých, i napriek tomu, že existuje obava špecifická pre deti a dospelých týkajúca sa inhibície rastu. Počas kombinovanej liečby trvajúcej až do 48 týždňov s PegIntronom a ribavirínom sa pozorovala inhibícia rastu, ktorá u niektorých pacientov viedla k zníženiu telesnej výšky. Strata telesnej hmotnosti a inhibícia rastu boli počas liečby veľmi časté (na konci liečby bol priemerný pokles percentilu telesnej hmotnosti o 15 percentilov a percentilu telesnej výšky o 8 percentilov oproti počiatočnému stavu) a rýchlosť rastu bola inhibovaná (< 3. percentil u 70 % pacientov).

Na konci 24. týždňa sledovania po liečbe bol priemerný pokles percentilov oproti východiskovej hodnote o 3 percentily pri telesnej hmotnosti a 7 percentilov pri telesnej výške a u 20 % detí pokračovala inhibícia rastu (rýchlosť rastu < 3. percentil). 94 zo 107 detí bolo zaradených do 5-ročného dlhodobého sledovania po liečbe. Účinky na rast boli slabšie u detí liečených 24 týždňov ako u detí liečených 48 týždňov. Od začiatku liečby do ukončenia dlhodobého sledovania po liečbe bolo zníženie percentilu telesnej výšky pre daný vek u detí liečených 24 týždňov o 1,3 percentilov a u detí liečených 48 týždňov o 9,0 percentilov. Dvadsaťštyri percent detí (11/46) liečených 24 týždňov a 40 % detí (19/48) liečených 48 týždňov malo od začiatku liečby do ukončenia 5-ročného dlhodobého sledovania po liečbe zníženie percentilu telesnej výšky pre daný vek o > 15 percentilov oproti východiskovým hodnotám percentilov na začiatku liečby. U jedenástich percent detí (5/46) liečených 24 týždňov a u 13 % detí (6/48) liečených 48 týždňov sa na konci 5-ročného dlhodobého sledovania po liečbe pozorovalo zníženie percentilov o > 30 percentilov telesnej výšky pre daný vek oproti východiskovým hodnotám na začiatku liečby. Telesná hmotnosť: od začiatku liečby do ukončenia dlhodobého sledovania po liečbe sa znížil percentil telesnej hmotnosti pre daný vek u detí liečených 24 týždňov o 1,3 percentilov a u detí liečených 48 týždňov o 5,5 percentilov. Index telesnej hmotnosti (BMI): od začiatku liečby do ukončenia dlhodobého sledovania po liečbe sa znížil percentil BMI pre daný vek u detí liečených 24 týždňov o 1,8 percentilov a u detí liečených 48 týždňov o 7,5 percentilov. Pokles priemerného percentilu telesnej výšky v 1. roku dlhodobého sledovania bol najvýraznejší u detí v prepubertálnom veku. Zníženie výšky, hmotnosti a skóre BMI Z pozorované počas fázy liečby oproti bežnej populácii sa v oboch na konci dlhodobého sledovania po liečbe nevrátilo u detí liečených 48-týždňovou liečbou na úroveň pôvodných hodnôt (pozri časť 4.4).

Vo fáze liečby tejto štúdie boli najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie u všetkých osôb pyrexia (80 %), bolesť hlavy (62 %), neutropénia (33 %), únava (30 %), anorexia (29 %) a erytém v mieste podania injekcie (29 %). Iba jedna osoba ukončila liečbu kvôli nežiaducej reakcii (trombocytopénia). Väčšina nežiaducich reakcií hlásených v štúdii bola mierna alebo stredne závažná. Závažné nežiaduce reakcie sa hlásili u 7 % (8/107) zo všetkých osôb a zahŕňali bolesť v mieste podania injekcie (1 %), bolesť v končatine (1 %), bolesť hlavy (1 %), neutropéniu (1 %) a pyrexiu (4 %). Významné nežiaduce reakcie vyžadujúce si nalievavú liečbu, ktoré sa objavili v tejto populácii pacientov, boli nervozita (8 %), agresivita (3 %), hnev (2 %), depresia/depresívna nálada (4 %) a hypotyreóza (3 %) a 5 pacientov podstúpilo liečbu levotyroxínom kvôli hypotyreóze/zvýšenej hladine TSH.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

V štúdii s deťmi a dospelými pacientmi, liečenými PegIntronom v kombinácii s ribavirínom, sa v súvislosti s liečbou hlásili nasledovné nežiaduce reakcie. Tieto reakcie sú vymenované v **tabuľke 7** podľa triedy orgánových systémov a frekvencie (veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až < 1/10), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až < 1/100), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) alebo neznáme (z dostupných údajov).

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

Tabuľka 7 Nežiaduce reakcie hlásené veľmi často, často a menej často v klinickom skúšaní s deťmi a dospelými pacientmi liečenými PegIntronom v kombinácii s ribavirínom.

Infekcie a nákazy	
Časté:	Mykotická infekcia, chrípka, herpes úst, otitis media, streptokoková faryngitída, nazofaryngitída, sinusitída
Menej časté:	Pneumónia, askarióza, enterobióza, herpes zoster, celulitída, infekcia močového traktu, gastroenteritída
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté:	Anémia, leukopénia, neutropénia
Časté:	Trombocytopénia, lymfadenopatia
Poruchy endokrinného systému	
Časté:	Hypotyreóza
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté:	Anorexia, znížená chuť do jedla
Psychické poruchy	
Časté:	Samovražedné myšlienky, pokus o samovraždu ^s , depresia, agresivita, náchyllosť k afektom, hnev, agitácia, anxieta, zmeny nálady, nepokoj, nervozita, insomnia
Menej časté:	Abnormálne správanie, depresívna nálada, emocionálna porucha, strach, nočné mory
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	Bolesť hlavy, závraty
Časté:	Dysgeúzia, synkopa, porucha pozornosti, ospalosť, nekvalitný spánok
Menej časté:	Neuralgia, letargia, parestézia, hypoestézia, psychomotorická hyperaktivita, tras
Poruchy oka	
Časté:	Bolesť oka
Menej časté:	Hemorágia spojovky, pruritus oka, keratitída, rozmazané videnie, fotofóbia
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté:	Palpitácie, tachykardia
Poruchy ciev	
Časté:	Sčervenanie
Menej časté:	Hypotenzia, bledosť
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté:	Kašeľ, epistaxa, faryngolaryngeálna bolesť
Menej časté:	Dýchavičnosť, diskomfort v nose, rinorea

Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	Abdominálna bolesť, horná abdominálna bolesť, vracanie, nauzea
Časté:	Hnačka, aftózna stomatitída, cheilóza, ulcerácia v ústach, žalúdočné ťažkosti, bolesť v ústach
Menej časté:	Dyspepsia, gingivitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Menej časté:	Hepatomegália
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté:	Alopécia, suchá koža
Časté:	Pruritus, vyrážka, erytematózna vyrážka, ekzém, alergia, erytém
Menej časté:	Fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, odlupovanie kože, porucha pigmentácie, atopická dermatitída, odlišne sfarbená koža
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté:	Myalgia, artralgia
Časté:	Muskuloskeletálna bolesť, bolesť v končatine, bolesť chrbta
Menej časté:	Svalová kontrakcia, kŕče svalov
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté:	Proteinúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté:	Ženy: bolestivá menštruácia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Erytém v mieste podania injekcie, únava, pyrexia, stuhnutosť, choroba podobná chrípke, asténia, bolesť, malátnosť, podráždenosť
Časté:	Reakcia v mieste podania injekcie, pruritus v mieste podania injekcie, vyrážka v mieste podania injekcie, suchosť v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie, pocit chladu
Menej časté:	Bolesť na hrudníku, diskomfort na hrudníku, bolesť tváre
Laboratorne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Spomalenie rýchlosti rastu (znížená výška a/alebo telesná hmotnosť pre daný vek)
Časté:	Zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, zvýšenie hladiny tyreoglobulínu
Menej časté:	Pozitívne antityreoidálne protilátky
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Menej časté:	Kontúzia

[§]skupinový účinok liekov obsahujúcich interferón alfa – hlásený pri štandardnej liečbe interferónmi u dospelých a pediatrických pacientov; pri PegIntrone hlásený u dospelých pacientov.

Popis vybraných nežiaducich reakcií u detí a dospelých

Väčšina zmien laboratórnych hodnôt v klinickom skúšaní s PegIntronom/ribavirínom bola mierna alebo stredne závažná. Zníženie hemoglobínu, bielych krviniek, krvných doštičiek, neutrofilov a zvýšenie bilirubínu si môže vyžadovať zníženie dávky alebo trvalé ukončenie liečby (pozri časť 4.2). Zatiaľ čo boli počas klinického skúšania pozorované zmeny v laboratórnych hodnotách u niektorých pacientov liečených PegIntronom použitým v kombinácii s ribavirínom sa hodnoty vrátili na začiatkové hladiny počas niekoľkých týždňov po ukončení liečby.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Hlásili sa dávky až do 10,5-násobku určenej dávky. Maximálna hlásená denná dávka je 1200 µg na jeden deň. Vo všeobecnosti sú pozorované nežiaduce udalosti v prípadoch predávkovania týkajúcich sa PegIntronu zhodné so známym profilom bezpečnosti PegIntronu. Závažnosť udalostí sa však môže zvýšiť. Štandardné metódy na zvýšenie eliminácie lieku, napr. dialýza, sa nepovažujú ako prospešné. Nie je dostupné žiadne špecifické antidotum pre PegIntron. V prípadoch predávkovania sa preto odporúča symptomatická liečba a starostlivé pozorovanie pacienta. Ak je dostupné, predpisujúcim lekárom sa odporúča konzultácia s národným toxikologickým centrom (NTC).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, interferóny, ATC kód: L03AB10.

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

Mechanizmus účinku

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

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

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

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

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť – dospelí

Liečba troma liečivami s PegIntronom, ribavirínom a boceprevirom

Pozri SmPC bocepreviru.

Monoterapia s PegIntronom a liečba dvoma liečivami s PegIntronom a ribavirínom

Predtým neliečení pacienti

Vykonal sa dve kľúčové skúšania, jedno (C/I97-010) s monoterapiou PegIntronom; druhé (C/I98-580) s terapiou PegIntronom v kombinácii s ribavirínom. Pacienti vhodní pre zaradenie do týchto skúšaní mali chronickú hepatitídu C potvrdenú pozitívnou HCV-RNA vyšetrenú reťazovou polymerázovou reakciou (polymerase chain reaction - PCR) (> 30 IU/ml), výsledok biopsie pečene zodpovedajúci histologickej diagnóze chronickej hepatitídy nespôsobenej inou príčinou a abnormálnu sérovú ALT.

V skúšaní s monoterapiou PegIntronom bolo celkove zaradených 526 pacientov s chronickou hepatitídou C bez predchádzajúcej liečby. Pacienti sa liečili PegIntronom (0,5; 1,0 alebo 1,5 mikrogramu/kg/týždeň) počas jedného roku a následne boli sledovaní ešte šesť mesiacov. Navyše, pre porovnanie dostávalo 303 pacientov interferón alfa-2b (3 milióny medzinárodných jednotiek [MIU] 3-krát týždenne). Táto štúdia ukázala, že PegIntron bol účinnejší ako interferón alfa-2b (**tabuľka 8**).

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

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

V tomto skúšaní bola kombinácia PegIntronu (1,5 mikrogramu/kg/týždeň) a ribavirínu významne účinnejšia ako kombinácia interferónu alfa-2b a ribavirínu (**tabuľka 8**) zvlášť u pacientov infikovaných genotypom 1 (**tabuľka 9**). Trvalá odpoveď bola stanovovaná výskytom odpovede na liečbu šesť mesiacov po jej ukončení.

Genotyp HCV a záťaž vírusom tesne pred začiatkom liečby sú prognostické faktory, o ktorých je známe, že ovplyvňujú častosť odpovede. V tomto skúšaní sa však ukázalo, že častosť odpovede je závislá aj na dávke ribavirínu, ktorý sa podával v kombinácii s PegIntronom alebo s interferónom alfa-2b. Bez ohľadu na genotyp a záťaž vírusom, bola u pacientov, ktorí dostávali > 10,6 mg/kg ribavirínu (dávka 800 mg u typického 75 kg pacienta), častosť odpovede významne vyššia ako u pacientov, ktorí dostávali ≤ 10,6 mg/kg ribavirínu (**tabuľka 9**). U pacientov, ktorí dostávali > 13,2 mg/kg ribavirínu, bola častosť odpovede ešte vyššia.

Tabuľka 8 Trvalá virologická odpoveď (% HCV negatívnych pacientov)

	Monoterapia PegIntronom				PegIntron + ribavirín		
Liečebný režim	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Počet pacientov	304	297	315	303	511	514	505
Odpoveď na konci liečby	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %

Trvalá odpoveď	23 %*	25 %	18 %	12 %	54 %**	47 %	47 %
-----------------------	--------------	-------------	-------------	-------------	---------------	-------------	-------------

P 1,5 PegIntron 1,5 mikrogramu/kg
 P 1,0 PegIntron 1,0 mikrogramu/kg
 P 0,5 PegIntron 0,5 mikrogramu/kg
 I Interferón alfa-2b 3 milióny IU
 P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrogramu/kg) + ribavirín (800 mg)
 P 0,5/R PegIntron (1,5 až 0,5 mikrogramu/kg) + ribavirín (1 000/1 200 mg)
 I/R Interferón alfa-2b (3 milióny IU) + ribavirín (1 000/1 200 mg)
 * $p < 0,001$ P 1,5 oproti I
 ** $p = 0,0143$ P 1,5/R oproti I/R

Tabuľka 9 Podiely trvalej odpovede pri kombinácii PegIntron + ribavirín (podľa dávky ribavirínu, genotypu a vírusovej nálože)

Genotyp HCV	Dávka ribavirínu (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Všetky genotypy	Všetci	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotyp 1	Všetci	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotyp 1 ≤ 600 000 IU/ml	Všetci	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotyp 1 > 600 000 IU/ml	Všetci	39 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	24 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	Všetci	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

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

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

V jednom skúšaní dostávalo 224 pacientov s genotypom 2 alebo 3 PegIntron v dávke 1,5 mikrogramu/kg subkutánne jedenkrát týždenne v kombinácii s 800 mg - 1 400 mg ribavirínu p. o. (na základe telesnej hmotnosti, iba traja pacienti s hmotnosťou > 105 kg dostávali dávku 1 400 mg); pacienti boli liečení 6 mesiacov (**tabuľka 10**). Dvadsaťštyri % pacientov malo premostujúcu fibrózu alebo cirhózu pečene (Knodell 3/4).

Tabuľka 10 Virologická odpoveď na konci liečby, trvalá virologická odpoveď a relaps podľa genotypu HCV a vírusovej nálože*

	PegIntron 1,5 µg/kg raz týždenne plus ribavirín 800 – 1 400 mg/deň		
	Odpoveď na konci liečby	Trvalá virologická odpoveď	Relaps
Všetky osoby	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600 000 IU/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)

> 600 000 IU/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600 000 IU/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 IU/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Každá osoba, ktorá mala pri návšteve v 12. týždni sledovania nedetegovateľnú hladinu HCV-RNA a pri návšteve v 24. týždni sledovania mala chýbajúce údaje, bola považovaná za osobu s trvalou odpoveďou. Každá osoba, u ktorej chýbali údaje v 12. týždni sledovania a neskôr, sa pokladala za neodpovedajúcu v 24. týždni sledovania.

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

V neporovnávacom skúšaní 235 pacientov s genotypom 1 a nízkou vírusovou náložou (< 600 000 IU/ml) dostávalo PegIntron 1,5 mikrogramu/kg subkutánne raz týždenne v kombinácii s ribavirínom v dávke upravenej podľa telesnej hmotnosti. Celkový podiel trvalej odpovede bol po 24-týždňovej liečbe 50 %. Štyridsaťjeden percent osôb (97/235) malo v 4. a v 24. týždni liečby nedetegovateľné plazmatické hladiny HCV-RNA. V tejto podskupine bol podiel trvalej virologickej odpovede 92 % (89/97). Vysoký podiel trvalej odpovede v tejto podskupine pacientov sa zistil pri predbežnej analýze (n = 49) a bol prospektívne potvrdený (n = 48). Obmedzené údaje z minulosti ukazujú, že 48-týždňová liečba môže byť spojená s vyšším podielom trvalej odpovede (11/11) a s nižším rizikom relapsu (0/11 v porovnaní so 7/96 po 24-týždňovej liečbe).

Rozsiahle randomizované klinické skúšanie porovnávalo bezpečnosť a účinnosť liečby počas 48 týždňov dvoch režimov PegIntron/ribavirín [PegIntron 1,5 µg/kg a 1 µg/kg subkutánne raz týždenne, oba v kombinácii s ribavirínom 800 až 1 400 mg p.o. denne (v dvoch rozdelených dávkach)] a peginterferónu alfa-2a 180 µg subkutánne raz týždenne s ribavirínom 1 000 až 1 200 mg p.o. denne (v dvoch rozdelených dávkach) s 3 070 predtým neliečenými dospelými s chronickou hepatitídou C s genotypom 1. Odpoveď na liečbu sa merala prostredníctvom trvalej virologickej odpovede (Sustained Virologic Response – SVR), ktorá je definovaná ako nedetegovateľná HCV-RNA v 24. týždni po liečbe (pozri **tabuľku 11**).

Tabuľka 11 Virologická odpoveď v 12. týždni liečby, odpoveď na konci liečby, percento relapsov* a trvalá virologická odpoveď (SVR)

Liečebná skupina	% (počet) pacientov		
	PegIntron 1,5 µg/kg + ribavirín	PegIntron 1 µg/kg + ribavirín	peginterferón alfa-2a 180 µg + ribavirín
Nedetegovateľná HCV-RNA v 12. týždni liečby	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Odpoveď na konci liečby	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Relaps	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (406/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
SVR u pacientov s nedetegovateľnou HCV-RNA v 12. týždni liečby	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

(HCV-RNA PCR skúška, s dolnou hranicou kvantifikácie 27 IU/ml)

Nedosiahnutie včasnej virologickej odpovede v 12. týždni liečby (detegovateľná HCV-RNA s a < 2 log₁₀ znížením od začiatku) bolo kritériom na vysadenie liečby.

Vo všetkých troch liečebných skupinách mala trvalá virologická odpoveď podobné hodnoty. U pacientov afro-amerického pôvodu (ktorý je známy ako slabý prognostický faktor eradikácie HCV) viedla kombinovaná liečba s PegIntronom (1,5 µg/kg)/ribavirínom k vyššej hodnote trvalej virologickej odpovede v porovnaní s dávkou PegIntronu 1 µg/kg. Pri dávke PegIntronu 1,5 µg/kg a ribaviríne boli hodnoty trvalej virologickej odpovede nižšie u pacientov s cirhózou, u pacientov s normálnymi hladinami ALT, u pacientov s počiatočnou vírusovou náložou > 600 000 IU/ml a u pacientov starších ako 40 rokov. Belosi mali v porovnaní s afro-američanmi vyššiu hodnotu trvalej

virologickej odpovede. U pacientov s nedetegovateľnou HCV-RNA na konci liečby bol podiel relapsu 24 %.

Predvídateľnosť trvalej virologickej odpovede - Predtým neliečení pacienti: Virologická odpoveď v 12. týždni sa definuje ako zníženie vírusovej nálože o najmenej 2-log alebo nedetegovateľné hladiny HCV-RNA. Virologická odpoveď v 4. týždni sa definuje ako zníženie vírusovej nálože o najmenej 1-log alebo nedetegovateľné hladiny HCV-RNA. Tieto časové body (4. týždeň liečby a 12. týždeň liečby) sa ukázali ako vhodné na predvídanie trvalej odpovede (tabuľka 12).

Tabuľka 12 Prediktívna hodnota virologickej odpovede počas liečby pri kombinovanej terapii PegIntron 1,5 µg/kg/ ribavirín 800-1 400 mg

	Negatívna			Pozitívna		
	Žiadna odpoveď v týždni liečby	Žiadna trvalá odpoveď	Negatívna prediktívna hodnota	Odpoveď v týždni liečby	Trvalá odpoveď	Pozitívna prediktívna hodnota
Genotyp 1*						
V 4. týždni*** (n=950)						
negatívna HCV-RNA	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
negatívna HCV-RNA alebo ≥ 1 log zníženie vírusovej nálože	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
V 12. týždni*** (n=915)						
negatívna HCV-RNA	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
negatívna HCV-RNA alebo ≥ 2 log zníženie vírusovej nálože	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Genotypy 2, 3**						
V 12. týždni (n= 215)						
negatívna HCV-RNA alebo ≥ 2 log zníženie vírusovej nálože	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

*Genotyp 1 dostáva 48-týždňovú liečbu

**Genotypy 2, 3 dostávajú 24-týždňovú liečbu

***Prezentované výsledky sú z jedného časového bodu. Pacient môže chýbať alebo môže mať odlišný výsledok v 4. týždni alebo v 12. týždni.

† V protokole sa použili tieto kritériá: Ak bola HCV-RNA v 12. týždni pozitívna a jej zníženie bolo < 2 log₁₀ od začiatku, pacient ukončil liečbu. Ak bola HCV-RNA v 12. týždni pozitívna a jej zníženie bolo ≥ 2 log₁₀ od začiatku, potom sa HCV-RNA znovu stanovila v 24. týždni a ak bola pozitívna, pacient liečbu ukončil.

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

Pacienti s HCV/HIV koinfekciou

U pacientov koinfikovaných vírusmi HIV a HCV sa uskutočnili dve skúšania. Odpoveď na liečbu v oboch týchto skúšaniach je uvedená v **tabuľke 13**. Štúdia 1 (RIBAVIC; P01017) bola randomizovaná, multicentrická štúdia, do ktorej bolo zaradených 412 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C a HIV koinfekciou. Pacienti boli randomizovaní buď na liečbu PegIntronom (1,5 µg/kg/týždeň) plus ribavirínom (800 mg/deň), alebo na liečbu interferónom alfa-2b (3 MIU TIW) plus ribavirínom (800 mg/deň); liečba trvala 48 týždňov s následným sledovaním 6 mesiacov. Štúdia 2 (P02080) bola randomizovaná štúdia v jednom centre, do ktorej bolo zaradených 95 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C a HIV koinfekciou. Pacienti boli randomizovaní buď na liečbu PegIntronom (100 alebo 150 µg/týždeň na základe telesnej hmotnosti) plus ribavirínom (800 - 1 200 mg/deň na základe telesnej hmotnosti), alebo na liečbu interferónom alfa-2b (3 MIU TIW) plus ribavirínom (800 - 1 200 mg/deň na základe telesnej hmotnosti). Dĺžka liečby bola 48 týždňov s následným sledovaním 6 mesiacov, s výnimkou pacientov infikovaných genotypmi 2 alebo 3 a s vírusovou náložou < 800 000 IU/ml (Amplicor), ktorí boli liečení 24 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním.

Tabuľka 13 Trvalá virologická odpoveď po liečbe PegIntronom v kombinácii s ribavirínom u pacientov s HCV/HIV koinfekciou na základe genotypu

	Štúdia 1 ¹			Štúdia 2 ²		
	PegIntron (1,5 µg/kg/týždeň) + ribavirín (800 mg)	Interferón alfa-2b (3 MIU TIW) + ribavirín (800 mg)	hodnota p ^a	PegIntron (100 alebo 150 µg/týždeň) + ribavirín (800 - 1 200 mg) ^d	Interferón alfa-2b (3 MIU TIW) + ribavirín (800 - 1 200 mg) ^d	hodnota p ^b
Spolu	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milión medzinárodných jednotiek; TIW = trikrát týždenne.

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

b: hodnota p založená na chi-square teste.

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

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

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

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

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

Opakovaná liečba PegIntronom/ribavirínom po zlyhaniach predchádzajúcej liečby

V rámci nekomparatívneho skúšania bolo 2 293 pacientov so stredne závažnou až závažnou fibrózou, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba kombináciou interferónu alfa s ribavirínom, opakovane liečených podkožne podaným PegIntronom v dávke 1,5 mikrogramu/kg raz týždenne v kombinácii s ribavirínom, ktorého dávka bola upravená podľa telesnej hmotnosti. Zlyhanie predchádzajúcej liečby bolo definované ako relaps alebo žiadna odpoveď (pozitivita HCV-RNA na konci najmenej 12-týždňovej liečby).

Pacienti, u ktorých bola zaznamenaná negativita na HCV-RNA v 12. týždni liečby pokračovali v liečbe počas 48 týždňov a ich stav sa sledoval ešte 24 týždňov po liečbe. Odpoveď v 12. týždni bola definovaná ako nedetegovateľná hladina HCV-RNA po 12 týždňoch liečby. Trvalá virologická odpoveď (SVR) je definovaná ako nedetegovateľná HCV-RNA počas 24 týždňov po liečbe (tabuľka 14).

Tabuľka 14 Podiely odpovedí na opakovanú liečbu po zlyhaniach predchádzajúcej liečby

Pacienti s nedetegovateľnou hladinou HCV-RNA v 12. týždni a SVR po opakovanej liečbe					
	interferón alfa/ribavirín		peginterferón alfa/ribavirín		Celková populácia*
	Reakcia v 12. týždni % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Reakcia v 12. týždni % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Celkovo	38,6 (549/1 423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2 293) 19,5; 23,9
Predchádzajúca odpoveď					
Relaps	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotyp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (158/553)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1 385) 11,2; 15,9
Genotyp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1 242) 7,7; 12,1
Genotyp 2/3	87,9 (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					
1	30,2 (343/1 135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1 846) 12,5; 16,7
2/3					
2	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4					
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
Skóre METAVIR fibrózy					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192)	29,7 (116/390)	44,8 (52/116)	16,5 (159/966)

		40,2; 58,8		32,9; 56,7	13,4; 19,5
Východisková vírusová nálož					
HVL (>600 000 IU/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1 441) 14,1; 19,1
LVL (≤600 000 IU/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Pacienti bez odpovede na liečbu (non-responder) definovaní sérovou/plazmatickou pozitívitou HCV-RNA na konci najmenej 12-týždňovej liečby.

Plazmatická hladina HCV-RNA sa stanovuje v centrálnom laboratóriu experimentálnou kvantitatívnou polymerázovou reťazovou reakciou.

*Populácia so zámerom k liečbe zahŕňa 7 pacientov, u ktorých nemohla byť predchádzajúca liečba potvrdená najmenej 12 týždňov.

Celkovo sa týmto experimentálnym vyšetrením v 12. týždni liečby zistili nedetegovateľné plazmatické hladiny HCV-RNA u približne 36 % (821/2 286) pacientov (limit detekcie 125 IU/ml). V tejto podskupine sa zaznamenal 56 % (463/823) podiel trvalej virologickej odpovede. U pacientov, u ktorých predtým zlyhala liečba nepegylovanými interferónmi či pegylovanými interferónmi pri negativite v 12. týždni, sa zaznamenali v prvom prípade 59 % a v druhom prípade 57 % podiely trvalej virologickej odpovede. V skupine 480 pacientov s > 2 log vírusovej redukcie a s nedetegovateľným vírusom v 12. týždni, pokračovalo v liečbe celkovo 188 pacientov. U týchto pacientov bola SVR 12 %.

U pacientov nereagujúcich na predchádzajúcu liečbu pegylovanými interferónmi alfa/ribavirínom (non-responders) bola nižšia pravdepodobnosť dosiahnuť odpoveď v 12. týždni na opakovanú liečbu ako u pacientov nereagujúcich na predchádzajúcu liečbu nepegylovanými interferónmi alfa/ribavirínom (12,4 % oproti 28,6 %). Ak sa však v 12. týždni dosiahla odpoveď, bol tam malý rozdiel v SVR bez ohľadu na predchádzajúcu liečbu alebo predchádzajúcu odpoveď.

Údaje týkajúce sa účinnosti dlhodobej liečby - dospievajúci

567 pacientov po liečbe PegIntronom (s ribavirínom alebo bez neho) v predchádzajúcej štúdii bolo zaradených do veľkej dlhodobej nadväzujúcej štúdie. Cieľom štúdie bolo hodnotenie stálosti trvalej virologickej odpovede (SVR) a stanovenie vplyvu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky. 327 pacientov dokončilo minimálne 5-ročné dlhodobé následné sledovanie a iba u 3 z 366 pacientov s trvalou odpoveďou došlo počas štúdie k relapsu.

Kaplanov-Meierov odhad trvalej odpovede počas 5 rokov je pre všetkých pacientov 99 % (95 % CI: 98-100 %). SVR (sustained virologic response - trvalá virologická odpoveď) po liečbe chronickej HCV PegIntronom (s ribavirínom alebo bez neho) vedie k dlhodobému odstráneniu vírusu, čo má za následok vymiznutie infekcie pečene a klinické „vyliečenie“ chronickej HCV. Toto však nevylučuje objavenie sa hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane karcinómu pečene).

Klinická účinnosť a bezpečnosť – pediatrická populácia

Deti a dospievajúci vo veku 3 až 17 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detegovateľnou HCV-RNA boli zaradení do multicentrického klinického skúšania a liečení ribavirínom v dávke 15 mg/kg denne a PegIntronom v dávke 60 µg/m² raz týždenne počas 24 alebo 48 týždňov na základe HCV genotypu a počiatočnej hodnoty vírusovej nálož. Všetci pacienti boli sledovaní 24 týždňov po liečbe. Z celkového počtu 107 pacientov, ktorí podstúpili liečbu, bolo 52 % žien, 48 % mužov, 89 % belochov, 67 % s HCV genotypom 1 a 63 % mladších ako 12 rokov.

Zaradená populácia pozostávala najmä z detí s miernou až stredne závažnou hepatitídou C. Kvôli chýbajúcim údajom u detí so závažnou progresiou ochorenia a kvôli potenciálu nežiaducich účinkov sa má v tejto populácii starostlivo zvážiť pomer prospechu a rizika kombinácie PegIntronu s ribavirínom (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8). Výsledky štúdie sú zhrnuté v **tabuľke 15**.

Tabuľka 15 Podiely trvalej virologickej odpovede (n^{a,b} (%)) u predtým neliečených detí a dospievajúcich podľa genotypu a dĺžky liečby – všetky osoby n = 107

	24 týždňov	48 týždňov
Všetky genotypy	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-

Genotyp 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Odpoveď na liečbu sa definuje ako neprítomnosť detegovateľnej HCV-RNA 24 týždňov po liečbe, dolná hranica detekcie = 125 IU/ml.

b: n = počet respondentov/počet osôb s daným genotypom a stanovenou dĺžkou liečby

c: Pacienti s genotypom 3 a nízkou hodnotou vírusovej nálože (< 600 000 IU/ml) podstúpili 24-týždňovú liečbu, zatiaľ čo pacienti s genotypom 3 a vysokou hodnotou vírusovej nálože (≥ 600 000 IU/ml) podstúpili 48-týždňovú liečbu.

Údaje týkajúce sa dlhodobej účinnosti – pediatrická populácia

Do päťročnej dlhodobej observačnej štúdie bolo zaradených 94 pediatrických pacientov s chronickou hepatitídou C po liečbe v multicentrickom skúšaní. Z týchto pacientov malo šesťdesiattri trvalú odpoveď. Cieľom štúdie bolo ročné hodnotenie trvania trvalej virologickej odpovede (sustained virologic response, SVR) a posúdenie dopadu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky u pacientov, ktorí mali trvalú odpoveď 24 týždňov po liečbe po 24 alebo 48 týždňovej liečbe peginterferónom alfa-2b a ribavirínom. Na konci 5. roku ukončilo štúdiu 85 % (80/94) všetkých zaradených pacientov a 86 % (54/63) pacientov s trvalou odpoveďou. Počas 5-ročného dlhodobého sledovania nedošlo u žiadneho pediatrického pacienta s SVR k relapsu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

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

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

Porucha funkcie obličiek

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

Po viacrovných dávkach PegIntronu (1,0 mikrogram/kg podávaný subkutánne každý týždeň počas 4 týždňov) u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 - 49 ml/min) je klírens PegIntronu znížený priemerne o 17 % a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 - 29 ml/min) priemerne o 44 %, v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Na základe údajov s jednorazovou dávkou, bol klírens podobný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, ktorí neboli dialyzovaní, a u pacientov, ktorí dialyzovaní boli. Dávka PegIntronu pre monoterapiu sa má u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek redukovať (pozri časti 4.2 a 4.4). Pacienti s klírensom kreatinínu < 50 ml/min sa nesmú liečiť PegIntronom v kombinácii s ribavirínom (liečba dvoma liečivami alebo liečba tromi liečivami) (pozri časť 4.3).

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

Porucha funkcia pečene

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

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov)

Farmakokinetika PegIntronu po jednorazovej subkutánnej dávke 1,0 mikrogram/kg nebola ovplyvnená vekom. Tieto údaje naznačujú, že so zvyšujúcim sa vekom nie je úprava dávky PegIntronu potrebná.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické vlastnosti PegIntronu a ribavirínu (kapsuly a perorálny roztok) pri opakovanom podávaní deťm a dospelajúcim pacientom s chronickou hepatitídou C sa hodnotili počas klinického skúšania. U deťm a dospelajúcich pacientov, ktorí užívali PegIntron v dávke 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{týždeň}$, upravenej podľa povrchu tela, sa predpokladá, že logaritmus zmeneného stupňa expozície počas dávkových intervalov bude o 58 % (90 % CI: 141-177 %) vyšší než sa pozorovalo u dospelých, ktorí užívali 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{týždeň}$.

Interferón neutralizujúce faktory

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

Prestup do seminálnej tekutiny

Skúmal sa seminálny prestup ribavirínu. Koncentrácia ribavirínu v seminálnej tekutine je približne dvojnásobne vyššia v porovnaní so sérom. Po pohlavnom styku s liečeným pacientom sa však u partnerky systémová expozícia ribavirínu odhaduje a zostáva veľmi obmedzená v porovnaní s terapeutickou koncentráciou ribavirínu v plazme.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

PegIntron

V štúdiách toxicity u opíc neboli zistené žiadne iné nežiaduce udalosti ako v klinických skúšaniach. Tieto štúdie mali kvôli výskytu protilátok proti interferónu u väčšiny opíc obmedzené trvanie štyri týždne.

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

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

PegIntron s ribavirínom

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

Nevykonal sa žiadne štúdie na nedospelých zvieratách, aby sa zistili účinky liečby PegIntronom na rast, vývin, pohlavné dozrievanie a správanie. Výsledky predklinickej juvenilnej toxicity preukázali

malé, od dávky závislé zníženie celkového rastu novonarodených potkanov, ktorí dostávali ribavirín (ak sa PegIntron podáva spolu s ribavirínom, pozri časť 5.3 SmPC lieku Rebetol).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

hydrogenfosforečnan sodný bezvodý
dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
sacharóza
polysorbát 80

Rozpúšťadlo

voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa musí rekonštituovať len dodávaným rozpúšťadlom (pozri časť 6.6). Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Pred rekonštitúciou

3 roky.

Po rekonštitúcii

Bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita počas používania 24 hodín pri 2°C – 8°C.

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok sa dodáva v 2 ml injekčnej liekovke (z kremičitého skla typu I) s butylovou gumovou zátkou v hliníkovom vyklápacom tesnení a s polypropylénovým krytom. Rozpúšťadlo sa dodáva v 2 ml ampulke (z kremičitého skla typu I).

PegIntron sa dodáva ako:

- 1 injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok a 1 ampulka s rozpúšťadlom na parenterálne použitie;
- 1 injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok, 1 ampulka s rozpúšťadlom na parenterálne použitie, 1 injekčná striekačka, 2 injekčné ihly a 1 čistiaci tampón;
- 4 injekčné liekovky s práškom na injekčný roztok a 4 ampulky s rozpúšťadlom na parenterálne použitie;
- 4 injekčné liekovky s práškom na injekčný roztok, 4 ampulky s rozpúšťadlom na parenterálne použitie, 4 injekčné striekačky, 8 injekčných ihli a 4 čistiace tampóny;
- 6 injekčných liekoviek s práškom na injekčný roztok a 6 ampuliek s rozpúšťadlom na parenterálne použitie;

- 12 injekčných liekoviek s práškom na injekčný roztok, 12 ampuliek s rozpúšťadlom na parenterálne použitie, 12 injekčných striekačiek, 24 injekčných ihlů a 12 čistiacich tampónov.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

PegIntron 50 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah každej injekčnej liekovky sa rekonštituuje s 0,7 ml vody na injekcie, aby sa mohlo podať až 0,5 ml roztoku. Malé množstvo sa stratí pri príprave PegIntronu na injekčné podanie, keď sa dávka meria a injikuje. Z tohto dôvodu každá injekčná liekovka obsahuje nadbytočné množstvo rozpúšťadla aj prášku PegIntronu, čím sa zaistí podanie nominálnej dávky v 0,5 ml injekčného roztoku PegIntron. Rekonštituovaný roztok má koncentráciu 50 mikrogramov/0,5 ml.

PegIntron 80 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah každej injekčnej liekovky sa rekonštituuje s 0,7 ml vody na injekcie, aby sa mohlo podať až 0,5 ml roztoku. Malé množstvo sa stratí pri príprave PegIntronu na injekčné podanie, keď sa dávka meria a injikuje. Z tohto dôvodu každá injekčná liekovka obsahuje nadbytočné množstvo rozpúšťadla aj prášku PegIntronu, čím sa zaistí podanie nominálnej dávky v 0,5 ml injekčného roztoku PegIntron. Rekonštituovaný roztok má koncentráciu 80 mikrogramov/0,5 ml.

PegIntron 100 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah každej injekčnej liekovky sa rekonštituuje s 0,7 ml vody na injekcie, aby sa mohlo podať až 0,5 ml roztoku. Malé množstvo sa stratí pri príprave PegIntronu na injekčné podanie, keď sa dávka meria a injikuje. Z tohto dôvodu každá injekčná liekovka obsahuje nadbytočné množstvo rozpúšťadla aj prášku PegIntronu, čím sa zaistí podanie nominálnej dávky v 0,5 ml injekčného roztoku PegIntron. Rekonštituovaný roztok má koncentráciu 100 mikrogramov/0,5 ml.

PegIntron 120 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah každej injekčnej liekovky sa rekonštituuje s 0,7 ml vody na injekcie, aby sa mohlo podať až 0,5 ml roztoku. Malé množstvo sa stratí pri príprave PegIntronu na injekčné podanie, keď sa dávka meria a injikuje. Z tohto dôvodu každá injekčná liekovka obsahuje nadbytočné množstvo rozpúšťadla aj prášku PegIntronu, čím sa zaistí podanie nominálnej dávky v 0,5 ml injekčného roztoku PegIntron. Rekonštituovaný roztok má koncentráciu 120 mikrogramov/0,5 ml.

PegIntron 150 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah každej injekčnej liekovky sa rekonštituuje s 0,7 ml vody na injekcie, aby sa mohlo podať až 0,5 ml roztoku. Malé množstvo sa stratí pri príprave PegIntronu na injekčné podanie, keď sa dávka meria a injikuje. Z tohto dôvodu každá injekčná liekovka obsahuje nadbytočné množstvo rozpúšťadla aj prášku PegIntronu, čím sa zaistí podanie nominálnej dávky v 0,5 ml injekčného roztoku PegIntron. Rekonštituovaný roztok má koncentráciu 150 mikrogramov/0,5 ml.

Pomocou sterilnej injekčnej striekačky a injekčnej ihly sa injikuje 0,7 ml vody na injekcie do injekčnej liekovky PegIntron. Prášok sa úplne rozpustí, ak jemne potrasiete. Príslušná dávka sa potom môže natiahnuť sterilnou injekčnou striekačkou a podať. Kompletné inštrukcie sú uvedené v prílohe k príručnej informácii pre používateľa.

Ako pri všetkých parenterálnych liekoch, pred podaním sa má rekonštituovaný roztok vizuálne skontrolovať. Rekonštituovaný roztok má byť čirý a bezfarebný. Ak má rekonštituovaný roztok zmenenú farbu alebo sú v ňom prítomné pevné častice, nesmie sa použiť. Akýkoľvek nepoužitý materiál sa má zlikvidovať.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

PegIntron 50 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

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

PegIntron 80 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

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

PegIntron 100 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

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

PegIntron 120 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

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

PegIntron 150 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. mája 2000

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. mája 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

PegIntron 50 mikrogramov, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere
Každé naplnené pero obsahuje 50 mikrogramov peginterferónu alfa-2b, stanoveného ako bielkovinová báza.

Každé naplnené pero poskytuje 50 mikrogramov peginterferónu alfa-2b/0,5 ml, ak sa rekonštituuje odporúčaným spôsobom.

PegIntron 80 mikrogramov, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere
Každé naplnené pero obsahuje 80 mikrogramov peginterferónu alfa-2b, stanoveného ako bielkovinová báza.

Každé naplnené pero poskytuje 80 mikrogramov peginterferónu alfa-2b/0,5 ml, ak sa rekonštituuje odporúčaným spôsobom.

PegIntron 100 mikrogramov, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere
Každé naplnené pero obsahuje 100 mikrogramov peginterferónu alfa-2b, stanoveného ako bielkovinová báza.

Každé naplnené pero poskytuje 100 mikrogramov peginterferónu alfa-2b/0,5 ml, ak sa rekonštituuje odporúčaným spôsobom.

PegIntron 120 mikrogramov, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere
Každé naplnené pero obsahuje 120 mikrogramov peginterferónu alfa-2b, stanoveného ako bielkovinová báza.

Každé naplnené pero poskytuje 120 mikrogramov peginterferónu alfa-2b/0,5 ml, ak sa rekonštituuje odporúčaným spôsobom.

PegIntron 150 mikrogramov, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere
Každé naplnené pero obsahuje 150 mikrogramov peginterferónu alfa-2b, stanoveného ako bielkovinová báza.

Každé naplnené pero poskytuje 150 mikrogramov peginterferónu alfa-2b/0,5 ml, ak sa rekonštituuje odporúčaným spôsobom.

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

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

Pomocné látky so známym účinkom:

Každé naplnené pero obsahuje 40 mg sacharózy na 0,5 ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere.

Biely prášok.
Číre a bezfarebné rozpúšťadlo.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí (liečba tromi liečivami)

PegIntron je v kombinácii s ribavirínom a boceprevirom (liečba tromi liečivami) indikovaný na liečbu infekcie chronickej hepatitídy C (CHC) genotypu 1 dospelým pacientom (vo veku 18 rokov a starším) s kompenzovaným ochorením pečene, ktorí neboli predtým liečení alebo u ktorých predchádzajúca liečba zlyhala (pozri časť 5.1).

Pri použití PegIntronu v kombinácii s týmito liečivami si prečítajte súhrny charakteristických vlastností (SmPC) ribavirínu a bocepreviru.

Dospelí (liečba dvoma liečivami a monoterapiou)

PegIntron je indikovaný na liečbu dospelých pacientov (vo veku 18 rokov a starších) s CHC, ktorí sú pozitívni na vírusovú RNA hepatitídy C (HCV-RNA), vrátane pacientov s kompenzovanou cirhózou a/alebo koinfikovaných HIV v klinicky stabilnom stave (pozri časť 4.4).

PegIntron v kombinácii s ribavirínom (liečba dvoma liečivami) je indikovaný na liečbu infekcie CHC u dospelých pacientov, ktorí neboli predtým liečení, vrátane pacientov s HIV koinfekciou v klinicky stabilnom stave a u dospelých pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba kombinovanou terapiou interferónom alfa (pegylovaným alebo nepegylovaným) a ribavirínom alebo monoterapiou interferónom alfa (pozri časť 5.1).

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

Pri použití PegIntronu v kombinácii s ribavirínom si prečítajte súhrn charakteristických vlastností (SmPC) ribavirínu.

Pediatrická populácia (liečba dvoma liečivami)

PegIntron je indikovaný ako súčasť kombinovaného liečebného režimu s ribavirínom na liečbu detí vo veku 3 rokov a starších a dospievajúcich, ktorí majú chronickú hepatitídu C, predtým neliečenú, nemajú dekompenzáciu pečene a sú pozitívni na HCV-RNA.

Pri rozhodovaní, či liečbu posunúť do dospelosti, je dôležité zohľadniť, že kombinovaná liečba indukuje inhibičnú reakciu, ktorá môže byť u niektorých pacientov ireverzibilná. Rozhodovanie o liečbe sa má robiť individuálne pre každý prípad (pozri časť 4.4).

Pri použití PegIntronu v kombinácii s ribavirínom si prečítajte SmPC ribavirínu, kapsuly alebo perorálny roztok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

PegIntron sa musí podávať ako jedna subkutánna injekcia týždenne. Veľkosť dávky u dospelých závisí od toho, či sa jedná o kombinovanú liečbu (liečba dvoma liečivami alebo liečba tromi liečivami) alebo o monoterapiu.

Kombinovaná liečba s PegIntronom (liečba dvoma liečivami alebo liečba troma liečivami)
Liečba dvoma liečivami (PegIntron s ribavirínom): týka sa všetkých dospelých a detských a dospievajúcich pacientov vo veku 3 rokov a starších.

Liečba troma liečivami (PegIntron s ribavirínom a boceprevirom): týka sa dospelých pacientov s CHC genotypu 1.

Dospelí – dávka, ktorá sa má podávať

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

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

Tabuľka 1 – Dávkovanie pre kombinovanú liečbu*

Telesná hmotnosť (kg)	PegIntron		Kapsuly ribavirínu	
	Sila PegIntronu (µg/0,5 ml)	Podat' raz za týždeň (ml)	Celková denná dávka ribavirínu (mg)	Počet kapsúl (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1 000	5 ^b
76-80	120	0,5	1 000	5 ^b
81-85	120	0,5	1 200	6 ^c
86-105	150	0,5	1 200	6 ^c
> 105	150	0,5	1 400	7 ^d

a: 2 ráno, 2 večer

b: 2 ráno, 3 večer

c: 3 ráno, 3 večer

d: 3 ráno, 4 večer

* Podrobné informácie o dávke bocepreviru podávanej v liečbe s tromi liečivami, pozri SmPC bocepreviru.

Dospelí - dĺžka liečby - predtým neliečení pacienti

Liečba troma liečivami: pozri SmPC bocepreviru.

Liečba dvoma liečivami: predvídateľnosť trvalej virologickej odpovede - u pacientov infikovaných vírusom genotypu 1, ktorí nedosiahli nedetegovateľnú HCV-RNA alebo nepreukázali adekvátnu virologickú odpoveď v 4. alebo 12. týždni, je vysoko nepravdepodobné, že dosiahnu trvalú virologickú odpoveď a má sa u nich prehodnotiť vysadenie liečby (pozri tiež časť 5.1).

Genotyp 1:

- U pacientov, ktorí majú nedetegovateľnú HCV-RNA v 12. týždni liečby, má liečba pokračovať ďalších deväť mesiacov (t. j. celkovo 48 týždňov).
- Pacienti, ktorí majú detegovateľné, ale ≥ 2 log zníženie hladiny HCV-RNA v 12. týždni liečby oproti začiatku sa majú prehodnotiť v 24. týždni liečby a, ak je HCV-RNA nedetegovateľná, majú pokračovať v úplnom liečebnom cykle (t.j. celkovo 48 týždňov). Ak je však HCV-RNA v 24. týždni liečby stále detegovateľná, má sa zvážiť vysadenie liečby.
- V podskupine pacientov s infekciou genotypom 1 a nízkou vírusovou náložou (< 600 000 IU/ml), ktorí sa v 4. týždni liečby stanú HCV-RNA negatívni a sú naďalej HCV-RNA negatívni v 24. týždni, sa liečba môže buď ukončiť po tomto 24-týždňovom liečebnom cykle, alebo predĺžiť o ďalších 24 týždňov (t. j. celková dĺžka liečby 48 týždňov). Celková

dĺžka liečby 24 týždňov však môže byť spojená s vyšším rizikom relapsu ako 48 týždňov trvajúca liečba (pozri časť 5.1).

- Genotypy 2 alebo 3:
Odporúča sa, aby sa všetci pacienti liečili dvoma liečivami 24 týždňov; výnimkou sú pacienti s HCV/HIV koinfekciou, ktorí majú dostať 48-týždňovú liečbu.
- Genotyp 4:
Všeobecne sa pacienti infikovaní genotypom 4 považujú za ťažšie liečiteľných a obmedzené údaje zo štúdie (n = 66) naznačujú, že pre nich platí rovnaká dĺžka liečby dvoma liečivami ako pre genotyp 1.

Dospelí - dĺžka liečby - HCV/HIV koinfekcia

Liečba dvoma liečivami: odporúčaná dĺžka liečby pacientov s HCV/HIV koinfekciou je 48 týždňov s liečbou dvoma liečivami bez ohľadu na genotyp.

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

Dospelí - dĺžka liečby - opakovane liečení pacienti

Liečba tromi liečivami: pozri SmPC bocepreviru.

Liečba dvoma liečivami: predvídateľnosť trvalej virologickej odpovede - všetci pacienti bez ohľadu na genotyp, u ktorých bola v 12. týždni HCV-RNA v sére pod hranicou detekcie, majú dostávať liečbu dvoma liečivami 48-týždňov. U opakovane liečených pacientov, ktorí nedosiahli virologickú odpoveď (t.j. HCV-RNA pod hranicou detekcie) v 12. týždni, je nepravdepodobné, že dosiahnu trvalú virologickú odpoveď po 48-týždňovej liečbe (pozri tiež časť 5.1).

Dĺžka opakovanej liečby dlhšie ako 48 týždňov kombinovanou terapiou s pegylovaným interferénom alfa-2b a ribavirínom sa u pacientov s genotypom 1 nereagujúcich na liečbu neskúmala.

Pediatrická populácia (len liečba dvoma liečivami) - dávka, ktorá sa má podávať

Dávkovanie u detí vo veku 3 roky a starších a dospelých pacientov sa určuje podľa plochy povrchu tela pri PegIntrone a podľa telesnej hmotnosti pri ribaviríne. Odporúčaná dávka PegIntronu je 60 µg/m²/týždeň subkutánne v kombinácii s ribavirínom 15 mg/kg/deň perorálne v dvoch rozdelených dávkach s jedlom (ráno a večer).

Pediatrická populácia (len liečba dvoma liečivami) - dĺžka liečby

- Genotyp 1:
Odporúčaná dĺžka liečby dvoma liečivami je 1 rok. Extrapoláciou z klinických údajov o kombinovanej terapii so štandardným interferénom u pediatrických pacientov (negatívna prediktívna hodnota 96 % pre interferón alfa-2b/ribavirín), u pacientov, u ktorých sa nedosiahla virologická odpoveď po 12 týždňoch, sa trvalá virologická odpoveď dosiahne len veľmi nepravdepodobne. Preto sa odporúča, aby deti a dospelí pacienti, ktorí dostávajú kombináciu PegIntron/ribavirín, ukončili liečbu, ak v 12. týždni ich HCV-RNA poklesne o < 2 log₁₀ v porovnaní so stavom pred liečbou, alebo ak majú detegovateľnú HCV-RNA v 24. týždni liečby.
- Genotyp 2 alebo 3:
Odporúčaná dĺžka liečby dvoma liečivami je 24 týždňov.
- Genotyp 4:
Len 5 detí a dospelých s genotypom 4 sa liečilo v klinickom skúšaní s PegIntronom/ribavirínom. Odporúčaná dĺžka liečby dvoma liečivami je 1 rok. Odporúča sa, aby deti a dospelí pacienti, ktorí dostávajú kombináciu PegIntron/ribavirín, ukončili liečbu, ak v 12. týždni ich HCV-RNA poklesne o < 2 log₁₀ v porovnaní so stavom pred liečbou, alebo ak majú detegovateľnú HCV-RNA v 24. týždni liečby.

Monoterapia PegIntronom - Dospelí

Dávka, ktorá sa má podávať

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

Tabuľka 2 Dávkovanie pri monoterapii

Telesná hmotnosť (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	Sila PegIntronu (µg/0,5 ml)	Podat' raz za týždeň (ml)	Sila PegIntronu (µg/0,5 ml)	Podat' raz za týždeň (ml)
30 - 35	50*	0,15	80	0,4
36 - 45	50	0,2	50	0,4
46 - 56	50	0,25	50	0,5
57 - 72	80	0,2	80	0,4
73 - 88	50	0,4	80	0,5
89 - 106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Minimálny objem, ktorý je možné podať perom je 0,2 ml.

* Musí sa použiť injekčná liekovka.

** Pre pacientov > 120 kg sa dávka PegIntronu vypočíta na základe individuálnej telesnej hmotnosti pacienta. Môže to vyžadovať kombinácie rôznych síl dávok a objemov PegIntronu.

Dĺžka liečby

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

Úprava dávky pre všetkých pacientov (monoterapia a kombinovaná liečba)

Ak počas monoterapie PegIntronom alebo počas kombinovanej liečby vzniknú závažné nežiaduce reakcie alebo abnormality vo výsledkoch laboratórnych testov, dávkovanie PegIntronu a/alebo ribavirínu sa podľa potreby musí upraviť na čas, pokým nežiaduce reakcie neustúpia. Zníženie dávky bocepreviru sa nedoporučuje. Boceprevir sa nesmie podávať bez PegIntronu a ribavirínu.

Keďže dodržanie liečby môže byť dôležité pre jej výsledok, dávka PegIntronu a ribavirínu sa má čo najviac približovať odporúčanej štandardnej dávke. Návod na úpravu dávkovania bol vyvinutý počas klinických skúšaní.

Návod na redukciiu dávok pre kombinovanú liečbu

Tabuľka 2a Návod na úpravu dávky pre kombinovanú liečbu na základe laboratórnych parametrov

Laboratórne hodnoty	Znížte len dennú dávku ribavirínu (pozri poznámku 1), ak:	Znížte len dávku PegIntronu (pozri poznámku 2), ak:	Ukončíte kombinovanú liečbu, ak:
Hemoglobín	≥ 8,5 g/dl a < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Dospelí: Hemoglobín u pacientov s anamnézou	pokles hemoglobínu o ≥ 2 g/dl počas		< 12 g/dl po

stabilného ochorenia srdca	ktoréhokoľvek 4-týždňového obdobia v priebehu liečby (trvalé zníženie dávky)		4 týždňoch zníženej dávky
Deti a dospelávajúci: netýka sa			
Leukocyty	-	$\geq 1,0 \times 10^9/l$ a $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$
Neutrofily	-	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ a $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocyty	-	$\geq 25 \times 10^9/l$ a $< 50 \times 10^9/l$ (dospelí) $\geq 50 \times 10^9/l$ a $< 70 \times 10^9/l$ (deti a dospelávajúci)	$< 25 \times 10^9/l$ (dospelí) $< 50 \times 10^9/l$ (deti a dospelávajúci)
Bilirubín - priamy	-	-	$2,5 \times HHN$
Bilirubín - nepriamy	$> 5 \text{ mg/dl}$	-	$> 4 \text{ mg/dl}$ (počet > 1 týždňov)
Kreatinín v sére	-	-	$> 2,0 \text{ mg/dl}$
Klírens kreatinínu	-	-	Ukončíte liečbu ribavirínom, ak $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$
Alanínaminotransferáza (ALT)	-	-	2 x hodnota pred liečbou a $> 10 \times HHN^*$
alebo Aspartátaminotransferáza (AST)	-	-	2 x hodnota pred liečbou a $> 10 \times HHN^*$

* Horná hranica normálu

Poznámka 1: U dospelých pacientov je 1. zníženie dávky ribavirínu o 200 mg/deň (s výnimkou pacientov, ktorí dostávajú 400 mg, u ktorých sa má dávka znížiť o 400 mg/deň). Ak je potrebné, 2. zníženie dávky ribavirínu je o ďalších 200 mg/deň. Pacienti, ktorí majú zníženú dávku ribavirínu na 600 mg denne, užívajú jednu 200 mg kapsulu ráno a dve 200 mg kapsuly večer.

U detských a dospelávajúcích pacientov je 1. zníženie dávky ribavirínu na 12 mg/kg/deň a 2. zníženie dávky ribavirínu je na 8 mg/kg/deň.

Poznámka 2: U dospelých pacientov je 1. zníženie dávky PegIntronu na 1 $\mu\text{g/kg/týždeň}$. Ak je potrebné, 2. zníženie dávky PegIntronu je na 0,5 $\mu\text{g/kg/týždeň}$. U pacientov s monoterapiou PegIntronom: pozri časť odporúčania na zníženie dávky pri monoterapii.

U detských a dospelávajúcích pacientov je 1. zníženie dávky PegIntronu na 40 $\mu\text{g/m}^2/\text{týždeň}$, 2. zníženie dávky PegIntronu je na 20 $\mu\text{g/m}^2/\text{týždeň}$.

Redukcia dávky PegIntronu u dospelých sa môže dosiahnuť redukciou predpísaného objemu alebo použitím lieku s nižšou silou tak, ako uvádza **tabuľka 2b**. Zníženie dávky PegIntronu u detí a dospelávajúcích sa uskutočňuje úpravou odporúčanej dávky v dvoch krokoch z pôvodnej začiatkovej dávky 60 $\mu\text{g/m}^2/\text{týždeň}$ na 40 $\mu\text{g/m}^2/\text{týždeň}$ a potom v prípade potreby na 20 $\mu\text{g/m}^2/\text{týždeň}$.

Tabuľka 2b Zníženie dávky PegIntronu pri kombinovanej liečbe v dvoch krokoch u dospelých

Prvé zníženie dávky na PegIntron 1 µg/kg				Druhé zníženie dávky na PegIntron 0,5 µg/kg			
Telesná hmotnosť (kg)	Sila PegIntronu, (µg/0,5 ml)	Množstvo PegIntronu, ktoré sa má podať (µg)	Objem PegIntronu, ktorý sa má podať (ml)	Telesná hmotnosť (kg)	Sila PegIntronu (µg/0,5 ml)	Množstvo PegIntronu, ktoré sa má podať (µg)	Objem PegIntronu, ktorý sa má podať (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	0,25
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

Návod na redukciiu dávky pri monoterapii PegIntronom u dospelých

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

Tabuľka 3a Návod na modifikáciu dávky pre monoterapiu PegIntronom u dospelých na základe laboratórnych parametrov

Laboratórne hodnoty	Znížte dávku PegIntronu na polovičnú dávku, ak:	Prerušte podávanie PegIntronu, ak:
Neutrofily	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ a $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocyty	$\geq 25 \times 10^9/l$ a $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

U dospelých pacientov, ktorí používajú 0,5 µg/kg PegIntronu v monoterapii, sa zníženie dávky môže vykonať znížením predpísaného objemu o jednu polovicu tak, ako je zobrazené v **tabuľke 3b**.

Tabuľka 3b Schéma redukcie dávky PegIntronu (0,25 µg/kg) pri monoterapii dávkou 0,5 µg/kg.

Telesná hmotnosť (kg)	Sila PegIntronu (µg/0,5 ml)	Množstvo PegIntronu, ktoré sa má podať (µg)	Objem PegIntronu, ktorý sa má podať (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

Minimálny objem, ktorý je možné podať perom je 0,2 ml.

* Musí sa použiť injekčná liekovka.

** Pre pacientov > 120 kg sa dávka PegIntronu vypočíta na základe individuálnej telesnej hmotnosti pacienta. Môže to vyžadovať kombinácie rôznych síl dávok a objemov PegIntronu.

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

Tabuľka 3c Schéma redukcie dávky (0,5 µg/kg) PegIntronu pri monoterapii dávkou 1,0 µg/kg u dospelých

Telesná hmotnosť (kg)	Sila PegIntronu (µg/0,5 ml)	Množstvo PegIntronu, ktoré sa má podať (µg)	Objem PegIntronu, ktorý sa má podať (ml)
30 - 35	50*	15	0,15
36 - 45	50	20	0,20
46 - 56	50	25	0,25
57 - 72	80	32	0,20
73 - 88	50	40	0,40
89 - 106	50	50	0,50
107 – 120**	80	64	0,40

Minimálny objem, ktorý je možné podať perom je 0,2 ml.

* Musí sa použiť injekčná liekovka.

** Pre pacientov > 120 kg sa dávka PegIntronu vypočíta na základe individuálnej telesnej hmotnosti pacienta. Môže to vyžadovať kombinácie rôznych síl dávok a objemov PegIntronu.

Osobitné skupiny pacientov

Použitie pri poruche funkcie obličiek

Monoterapia

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

Kombinovaná liečba

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

Porucha funkcie pečene

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

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov)

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

Pediatrická populácia

PegIntron sa môže používať v kombinácii s ribavirínom u pediatrických pacientov vo veku od 3 rokov a starších.

Spôsob podávania

PegIntron sa má podávať subkutánnou injekciou. Špeciálne informácie o zaobchádzaní s liekom, pozri časť 6.6. Pacienti si môžu PegIntron podať sami, ak ich lekár určí, že je to vhodné a pod dohľadom lekára podľa potreby.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo ktorýkoľvek interferón alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- Anamnéza závažného už existujúceho ochorenia srdca, vrátane nestabilizovaného alebo nekontrolovaného ochorenia srdca v uplynulých šiestich mesiacoch (pozri časť 4.4);
- Závažné, oslabujúce zdravotné ťažkosti;
- Autoimunitná hepatitída alebo anamnéza autoimunitného ochorenia;
- Závažná dysfunkcia pečene alebo dekompenzovaná cirhóza pečene;
- Už existujúce ochorenie štítnej žľazy, pokiaľ nie je kontrolované konvenčnou liečbou;
- Epilepsia a/alebo zhoršená funkcia centrálného nervového systému (CNS);
- HCV/HIV koinfikovaní pacienti s cirhózou a Childovým-Pughovým skóre ≥ 6 ;
- Kombinácia PegIntronu s telbivudínom.

Pediatrická populácia

- Závažné psychické ochorenie, či už prebiehajúce alebo v anamnéze, najmä závažná depresia, samovražedné myšlienky alebo pokus o samovraždu.

Kombinovaná liečba

Keď sa PegIntron podáva pacientom s chronickou hepatitídou C v kombinovanej liečbe, pozri tiež SmPC ribavirínu a bocepreviru.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Psychické poruchy a centrálny nervový systém (CNS)

U niektorých pacientov sa pozorovali závažné účinky na CNS, najmä depresia, samovražedné myšlienky a pokus o samovraždu, a to počas liečby PegIntronom, a tiež po jej ukončení, hlavne počas 6 mesiacov následného sledovania. Počas liečby interferónmi alfa boli pozorované aj iné účinky na CNS, vrátane agresívneho správania (niekedy namiereného proti druhým ako sú vražedné myšlienky), bipolárnych porúch, mánie, zmätkovitosti a zmien mentálneho stavu. Pacienti musia byť starostlivo sledovaní, či u nich nevznikajú akokoľvek prejavy alebo príznaky psychických porúch. Ak sa takéto príznaky objavujú, predpisujúci lekár si musí uvedomiť možnú závažnosť týchto nežiaducich účinkov a je potrebné zvážiť primeraný liečebný manažment. Ak psychické príznaky pretrvávajú alebo sa zhoršujú alebo sa zistia samovražedné myšlienky alebo pomýšľanie na vraždu, odporúča sa liečbu PegIntronom ukončiť a pacienta sledovať, a ak je to potrebné, začať psychiatrickú liečbu.

Pacienti so závažnými psychickými ochoreniami - prebiehajúcimi alebo v anamnéze

Ak sa považuje liečba peginterferónom alfa-2b za potrebnú u dospelých pacientov so závažnými psychickými ochoreniami, prebiehajúcimi alebo v anamnéze, má sa s ňou začať až po uistení sa o primeranom individualizovanom diagnostickom a terapeutickom zvládnutí psychického ochorenia.

Použitie PegIntronu u detí a dospievajúcich so závažnými psychickými ochoreniami, prebiehajúcimi alebo v anamnéze, je kontraindikované (pozri časť 4.3). U detí a dospievajúcich, liečených interferónom alfa-2b v kombinácii s ribavirínom, sa počas liečby a počas 6-mesačného následného pozorovania po liečbe, hlásili samovražedné myšlienky alebo pokusy o samovraždu častejšie než u dospelých pacientov (2,4 % oproti 1 %). Podobne ako u dospelých pacientov sa aj u detí a dospievajúcich vyskytli iné psychické nežiaduce udalosti (napr. depresia, emocionálna labilita a ospalosť).

Pacienti s užívaním/zneužívaním návykových látok

Pacienti infikovaní HCV, u ktorých sa súčasne vyskytuje porucha v súvislosti s užívaním návykových látok (alkohol, konope, atď.), majú zvýšené riziko rozvoja psychických porúch alebo zhoršenia už

existujúcich psychických porúch, keď sa liečia interferónom alfa. Ak je u týchto pacientov liečba interferónom alfa považovaná za nevyhnutnú, prítomnosť psychických komorbidít a potenciál pre ďalšie užívanie návykových látok majú byť dôkladne posúdené a primerane zvládnuté pred začatím liečby. Ak je to nevyhnutné, má sa na posúdenie, liečbu a sledovanie pacienta zväziť interdisciplinárny prístup vrátane poskytovateľa zdravotnej starostlivosti v odbore psychiatria alebo špecialistu na liečbu závislosti. Pacienti majú byť starostlivo sledovaní počas liečby a aj po skončení liečby. V prípade opätovného výskytu alebo rozvoja psychických porúch a užívania návykových látok sa odporúča včasná intervencia.

Rast a vývin (deti a dospelávajúci)

Počas trvania liečby, trvajúcej až do 48 týždňov u pacientov vo veku 3 až 17 rokov, bola strata telesnej hmotnosti a inhibícia rastu častá. Dlhodobé údaje dostupné u detí liečených kombinovanou liečbou s pegylovaným interferónom/ribavirínom ukazujú na značnú retardáciu rastu. U tridsiatichdvoch percent (30/94) osôb sa 5 rokov po ukončení liečby preukázalo zníženie percentilu telesnej výšky pre daný vek o > 15 percentilov. (pozri časti 4.8 a 5.1).

Hodnotenie prínosu/rizika u detí pre každý prípad

Očakávaný prínos liečby sa má starostlivo zväziť vzhľadom na bezpečnostné zistenia pozorované u detí a dospelávajúcích v klinických skúšaniach (pozri časti 4.8 a 5.1).

- Je dôležité zväziť, že kombinovaná liečba indukuje inhibíciu rastu, ktorá u niektorých pacientov viedla k zníženiu telesnej výšky.
- Toto riziko sa má zväziť vzhľadom na charakteristiku ochorenia dieťaťa, ako sú znaky progresie ochorenia (najmä fibróza), súbežné ochorenia, ktoré môžu negatívne ovplyvniť progresiu ochorenia (ako je koinfekcia HIV), ako aj prognostické faktory odpovede (HCV genotyp a záťaž vírusom).

Vždy, keď je to možné, má sa dieťa liečiť po náhlom nástupe v puberte, aby sa znížilo riziko inhibície rastu. Aj keď sú údaje obmedzené, v päťročnej dlhobehnej observačnej štúdiu sa v sledovaní po ukončení liečby nezaznamenal žiadny dôkaz o dlhodobých účinkoch na pohlavné dospelovanie.

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

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

Akútna precitlivosť

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

Kardiovaskulárny systém

Tak ako pri interferóne alfa-2b, dospelí pacienti s anamnézou kongestívneho zlyhania srdca, infarktu myokardu a/alebo s predchádzajúcimi alebo súčasnými poruchami rytmu, ktorí dostávajú PegIntron, vyžadujú starostlivé pozorovanie. Pacientom s už existujúcimi nepravidelnosťami srdca sa odporúča urobiť elektrokardiografické vyšetrenie pred začatím a počas liečby. Srdcové arytmie (primárne supraventrikulárne) zvyčajne odpovedajú na konvenčnú liečbu, ale môžu si vyžadovať aj ukončenie liečby PegIntronom. Nie sú žiadne údaje o deťoch alebo dospelávajúcích s anamnézou ochorenia srdca.

Zlyhanie pečene

PegIntron zvyšuje riziko dekompenzácie pečene a úmrtia u pacientov s cirhózou. Tak ako pri všetkých interferónoch prerušte liečbu PegIntronom u pacientov, u ktorých dôjde k predĺženiu hodnôt

koagulačných parametrov, čo môže byť znakom dekompenzácie pečene. U pacientov s cirhózou sa majú starostlivo sledovať pečeňové enzýmy a funkcia pečene.

Pyrexia

Keďže pyrexia môže byť spojená so syndrómom podobným chrípke, bežne hláseným pri liečbe interferónom, musia sa vylúčiť iné príčiny pretrvávajúcej pyrexie.

Hydratácia

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

Pľúcne zmeny

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

Autoimunitné ochorenie

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

U pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom sa hlásili prípady Vogtovho-Koyanagiho-Haradovho (VKH) syndrómu. Ide o ťažké zápalové ochorenie postihujúce oči, sluchový aparát, mozgovomiešne blany a kožu. Pri podozrení na VKH syndróm sa má antivírusová liečba vysadiť a má sa zvážiť liečba kortikosteroidmi (pozri časť 4.8).

Očné zmeny

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

Zmeny funkcie štítnej žľazy

Zriedkavo sa u dospelých pacientov liečených interferónom alfa na chronickú hepatitídu C vyvinuli abnormality štítnej žľazy, buď hypotyreóza alebo hypertyreóza. Približne u 21 % detí liečených kombinovanou liečbou PegIntron/ribavirín sa vyvinulo zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). U ďalších približne 2 % došlo k prechodnému zníženiu pod dolnú hranicu normálu. Pred začatím liečby PegIntronom sa majú vyhodnotiť hladiny TSH a všetky pritom zistené abnormality štítnej žľazy sa musia liečiť konvenčnou liečbou. Ak sa u pacienta počas liečby rozvinú príznaky novej dysfunkcie štítnej žľazy, zistite hladinu TSH. Liečba PegIntronom môže pri dysfunkcii štítnej žľazy pokračovať, ak je liekmi možné udržať hodnoty TSH v normálnom rozmedzí. Deti a dospievajúci sa majú monitorovať každé 3 mesiace na znaky dysfunkcie štítnej žľazy (napr. TSH).

Poruchy metabolizmu

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

HCV/HIV koinfekcia

Mitochondriálna toxicita a laktátová acidóza

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

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

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

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

Hematologické abnormality u pacientov s HCV/HIV koinfekciou

Pacienti s HCV/HIV koinfekciou liečení peginterferónom alfa-2b/ribavirínom a HAART môžu byť, v porovnaní s pacientmi, ktorí majú monoinfekciu HCV, vo zvýšenej miere ohrození vývojom hematologických abnormalít (ako sú neutropénia, trombocytopénia a anémia). Aj keď sa to u väčšiny z nich dá zvládnuť redukciou dávky, v tejto populácii pacientov je potrebné vykonávať starostlivé sledovanie hematologických parametrov (pozri časť 4.2 a nižšie „Laboratórne vyšetrenia“ a časť 4.8). Pacienti, ktorí sa liečia PegIntronom a kombinovanou liečbou ribavirínom a zidovudínom majú zvýšené riziko vzniku anémie. Súbežné používanie tejto kombinácie so zidovudínom sa preto neodporúča (pozri časť 4.5).

Pacienti s nízkym počtom CD4

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

Oboznámte sa, prosím, aj s príslušným SmPC antiretrovírusových liekov, ktoré sa používajú súbežne s liečbou HCV, aby ste sa dozreli potrebné informácie a ako zvládať toxicity špecifické pre každý z liekov a možné prekrývajúce sa toxicité s PegIntronom a ribavirínom.

HCV/HBV koinfekcia

U pacientov koinfikovaných vírusmi hepatitídy B a C liečených interferónom sa hlásili prípady reaktivácie hepatitídy B (niektoré so závažnými následkami). Zdá sa, že frekvencia takejto reaktivácie je nízka.

Všetci pacienti sa musia pred začatím liečby hepatitídy C interferónom vyšetriť na prítomnosť hepatitídy B. Pacienti koinfikovaní hepatitídou B a C sa potom musia monitorovať a liečiť v súlade so súčasnými klinickými usmerneniami.

Poruchy zubov a ďasien

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

Príjemcovia orgánových transplantátov

Bezpečnosť a účinnosť samotného PegIntronu alebo v kombinácii s ribavirínom v liečbe hepatitídy C nebola skúmaná u príjemcov orgánových transplantátov pečene alebo iných orgánov. Predbežné údaje

ukazujú, že liečba interferónom alfa môže byť spojená so zvýšeným výskytom odmietnutia štetu obličky. Hlásené bolo aj odmietnutie štetu pečene.

Iné

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

Laboratórne vyšetrenia

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

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

Laboratórne hodnotenia sa musia urobiť po 2 a 4 týždňoch liečby a potom pravidelne podľa klinickej potreby. HCV-RNA sa má počas liečby stanovovať periodicky (pozri časť 4.2).

Dlhodobá udržiavacia monoterapia

V klinickej štúdii sa preukázalo, že peginterferón alfa-2b v nízkej dávke ($0,5\,\mu\text{g}/\text{kg}/\text{týždeň}$) nie je účinný v dlhodobej udržiavacej monoterapii (v priemernej dĺžke trvania 2,5 roka) na prevenciu progresie ochorenia u pacientov bez odpovede s kompenzovanou cirrhózou. V porovnaní so skupinou bez liečby sa nepozoroval žiadny štatisticky významný účinok na čas do rozvoja prvého klinického príznaku (hepatálna dekompenzácia, hepatocelulárny karcinóm, smrť a/alebo transplantácia pečene). PegIntron sa preto nemá používať ako dlhodobá udržiavacia monoterapia.

Dôležité informácie o niektorých zložkách PegIntronu

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 0,7 ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Telbivudín

Klinické skúšanie skúmajúce kombináciu telbivudínu 600 mg denne s pegylovaným interferónom alfa-2a 180 mikrogramov raz týždenne formou subkutánneho podania ukázalo, že táto kombinácia je spojená so zvýšeným rizikom vzniku periférnej neuropatie. Mechanizmus vzniku týchto udalostí nie je známy (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5 v SmPC telbivudínu). Okrem toho, bezpečnosť a účinnosť telbivudínu v kombinácii s interferónmi na liečbu chronickej hepatitídy B neboli preukázané. Kombinácia PegIntronu s telbivudínom je preto kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Metadón

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

Účinok peginterferónu alfa-2b na súbežne podávané liečivá

Možná interakcia peginterferónu alfa-2b (PegIntron) so substrátmi metabolických enzýmov sa hodnotila v 3 klinických farmakologických štúdiách s viacnásobnou dávkou. V týchto štúdiách sa sledovali účinky režimov s viacnásobnou dávkou peginterferónu alfa-2b (PegIntron) u osôb s hepatitídou C (1,5 µg/týždeň) alebo u zdravých osôb (1 µg/týždeň alebo 3 µg/týždeň) (tabuľka 4). Klinicky významné farmakokinetické interakcie sa nepozorovali medzi peginterferónom alfa-2b (PegIntron) a tolbutamidom, midazolamom alebo dapsónom; preto, pri podávaní peginterferónu alfa-2b (PegIntron) s liečivami metabolizovanými CYP2C9, CYP3A4 a N-acetyltransferázou nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Súbežné podávanie peginterferónu alfa-2b (PegIntron) s kofeínom alebo dezipramínom mierne zvýšilo expozíciu kofeínu aj dezipramínu. Keď sa pacientom podáva PegIntron s liečivami metabolizovanými CYP1A2 alebo CYP2D6, nepredpokladá sa, že rozsah zníženia aktivity cytochrómu P 450 bude mať klinický dopad, okrem liečiv s úzkym terapeutickým rozmedzím (tabuľka 5).

Tabuľka 4 Účinok peginterferónu alfa-2b na súbežne podávané liečivá

Súbežne podávané liečivá	Dávka peginterferónu alfa-2b	Populácia štúdie	Pomer geometrických priemerov (Pomer s/bez peginterferónu alfa-2b)	
			AUC (90% CI)	C _{max} (90% CI)
Kofeín (substrát CYP1A2)	1,5 µg/kg/týždeň (4 týždne)	Osoby s chronickou hepatitídou C (N=22)	1,59 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 µg/kg/týždeň (4 týždne)	Zdravé osoby (N=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 µg/kg/týždeň (2 týždne)	Zdravé osoby (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamid (substrát CYP2C9)	1,5 µg/kg/týždeň (4 týždne)	Osoby s chronickou hepatitídou C (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	NA
	1 µg/kg/týždeň (4 týždne)	Zdravé osoby (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	NA
	3 µg/kg/týždeň (2 týždne)	Zdravé osoby (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Dextrometorfániumbromid (substrát CYP2D6 a CYP3A)	1,5 µg/kg/týždeň (4 týždne)	Osoby s chronickou hepatitídou C (N=22)	0,96### (0,73; 1,26)	NA
	1 µg/kg/týždeň (4 týždne)	Zdravé osoby (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	NA
Dezipramín (substrát CYP2D6)	3 µg/kg/týždeň (2 týždne)	Zdravé osoby (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Midazolam (substrát CYP3A4)	1,5 µg/kg/týždeň (4 týždne)	Osoby s chronickou hepatitídou C (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,33)
	1 µg/kg/týždeň (4 týždne)	Zdravé osoby (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 µg/kg/týždeň (2 týždne)	Zdravé osoby (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)

Súbežne podávané liečivá	Dávka peginterferónu alfa-2b	Populácia štúdie	Pomer geometrických priemerov (Pomer s/bez peginterferónu alfa-2b)	
			AUC (90% CI)	C _{max} (90% CI)
Dapsón (substrát N-acetyltransferázy)	1,5 µg/kg/týždeň (4 týždne)	Osoby s chronickou hepatítidou C (N=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

Vypočítané z údajov z moču zozbieraných počas 48-hodinového intervalu.

Vypočítané z údajov z moču zozbieraných počas 24-hodinového intervalu.

Tabuľka 5 Upozornenia pre súbežné podávanie (Pri súbežnom podávaní s nasledujúcimi liečivami sa má PegIntron podávať s opatrnosťou)

Liečivá	Prejavy, príznaky a liečba	Mechanizmus a rizikové faktory
Teofylín	Súbežné podávanie teofylínu s liekom PegIntron môže zvýšiť koncentrácie teofylínu v krvi. Pri súbežnom podávaní teofylínu s liekom PegIntron sa odporúča opatrnosť. Pri súbežnom podávaní s liekom PegIntron sa majú zohľadniť informácie uvedené v písomných informáciách liekov s liečivom teofylín.	Metabolizmus teofylínu je potlačený inhibičným účinkom lieku PegIntron na CYP1A2.
Tioridazín	Súbežné podávanie tioridazínu s liekom PegIntron môže zvýšiť koncentrácie tioridazínu v krvi. Pri súbežnom podávaní tioridazínu s liekom PegIntron sa odporúča opatrnosť. Pri súbežnom podávaní s liekom PegIntron sa majú zohľadniť informácie uvedené v písomných informáciách liekov s liečivom tioridazín.	Metabolizmus tioridazínu je potlačený inhibičným účinkom lieku PegIntron na CYP2D6.
Teofylín, antipyrín, warfarín	Pri podávaní v kombinácii s inými interferónmi sa hlásilo zvýšenie koncentrácií týchto liečiv v krvi, a preto je potrebná opatrnosť.	Metabolizmus iných liečiv v pečeni môže byť potlačený.
Zidovudín	Pri podávaní v kombinácii s inými interferónmi sa môže zosilniť supresívny účinok na funkciu kostnej drene a môže sa zhoršiť zníženie počtu krviniek, ako je zníženie počtu bielych krviniek.	Mechanizmus účinku nie je známy, ale predpokladá sa, že obe liečivá majú utlmujúce účinky na kostnú dreň.
Imunosupresívna liečba	Pri podávaní v kombinácii s inými interferónmi môže byť zoslabený účinok imunosupresívnej liečby u pacientov po transplantácii (obličiek, kostnej drene, atď.).	Predpokladá sa, že môže dôjsť k navodeniu odmietnutia transplantátu.

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

Nukleozidové analógy

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

Hlásila sa exacerbácia anémie spôsobená ribavirínom, ak bol zidovudín súčasťou použitej schémy na liečbu HIV, hoci presný mechanizmus zostáva neobjasnený. V dôsledku zvýšeného rizika anémie sa súbežné používanie ribavirínu so zidovudínom neodporúča (pozri časť 4.4). Je potrebné zvážiť nahradenie zidovudínu v schéme kombinovanej antiretrovirusovej liečby (ARV), ak už je naplánovaná. Toto by mohlo byť osobitne dôležité u pacientov so známou anémiou v anamnéze vyvolanou zidovudínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

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

Kombinovaná liečba s ribavirínom

Mimoriadna opatnosť sa musí venovať zabráneniu otehotnenia pacientok alebo partneriek pacientov, ktorí používajú PegIntron v kombinácii s ribavirínom. Ženy v reprodukčnom veku musia počas liečby a 4 mesiace po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. Pacienti mužského pohlavia alebo ich partnerky musia počas liečby a počas 7 mesiacov po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu (pozri SmPC ribavirínu).

Gravidita

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

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

Kombinovaná liečba s ribavirínom

Ribavirín spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity, preto je liečba ribavirínom kontraindikovaná u žien, ktoré sú tehotné.

Dojčenie

Nie je známe, či sa zložky tohto lieku vylučujú do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť nežiaducich reakcií u dojčených detí sa dojčenie musí pred začatím liečby ukončiť.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa potenciálnych účinkov liečby PegIntronom na mužskú alebo ženskú fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov, u ktorých sa počas liečby PegIntronom objaví únava, ospalosť alebo zmätenosť, je potrebné upozorniť, že sa musia vyhýbať vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Dospelí

Liečba tromu liečivami

Pozri SmPC bocepreviru.

Liečba dvoma liečivami a monoterapia

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie spojené s liečbou, ktoré sa hlásili u dospelých počas klinických skúšaní s PegIntronom v kombinácii s ribavirínom, pozorované u viac než polovice osôb zaradených do štúdie, boli únava, bolesť hlavy a reakcia v mieste podania injekcie. Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sa hlásili u viac než 25 % osôb zahŕňali nauzeu, triašku, nespavosť, anémiu, pyrexiu, myalgiu, asténiu, bolesť, alopeciu, anorexiu, zníženie hmotnosti, depresiu, vyrážku a podráždenosť. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli väčšinou mierne až stredne závažné a boli kontrolovateľné bez potreby upravenia dávok alebo prerušenia liečby. Únava, alopecia, pruritus, nauzea, anorexia, znížená hmotnosť, podráždenosť a nespavosť sa vyskytujú v značne nižšej miere u pacientov liečených PegIntronom v monoterapii v porovnaní s tými, ktorí sa liečia kombinovanou liečbou (pozri **tabuľku 6**).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V klinických skúšaní alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh u pacientov liečených peginterferónom alfa-2b vrátane monoterapie PegIntronom alebo PegIntronom/ribavirínom sa u dospelých hlásili nasledovné nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou. Tieto účinky sú uvedené v **tabuľke 6** podľa triedy orgánových systémov a frekvencie (veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) alebo neznáme (z dostupných údajov).

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

Tabuľka 6 Nežiaduce reakcie hlásené u dospelých v klinických skúšaní alebo počas skúseností po uvedení lieku na trh u pacientov liečených peginterferónom alfa-2b vrátane monoterapie PegIntronom alebo PegIntronom + ribavirínom.

Infekcie a nákazy	
Veľmi časté:	Vírusová infekcia*, faryngitída*
Časté:	Bakteriálna infekcia (vrátane sepsy), mykotická infekcia, chrípka, infekcia horných dýchacích ciest, bronchitída, herpes simplex, sinusitída, otitis media, rinitída
Menej časté:	Infekcia v mieste podania injekcie, infekcia dolných dýchacích ciest
Neznáme:	Reaktivácia hepatitídy B u pacientov koinfikovaných HCV/HBV
Poruchy krvi a hematického systému	
Veľmi časté:	Anémia, neutropénia
Časté:	Hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopénia, lymfadenopatia
Veľmi zriedkavé:	Aplastická anémia
Neznáme:	Čistá aplázia červených krviniek
Poruchy imunitného systému	
Menej časté:	Precitlivenosť na liek
Zriedkavé:	Sarkoidóza
Neznáme:	Akútne reakcie z precitlivenosti vrátane angioedému, anafylaxie a anafylaktické reakcie vrátane anafylaktického šoku, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura, systémový lupus erythematosus
Poruchy endokrinného systému	
Časté:	Hypotyreóza, hypertyreóza
Poruchy metabolizmu a výživy	

Veľmi časté:	Anorexia
Časté:	Hypokalcémia, hyperurikémia, dehydratácia, zvýšená chuť do jedla
Menej časté:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridémia
Zriedkavé:	Diabetická ketoacidóza
Psychické poruchy	
Veľmi časté:	Depresia, úzkosť*, emočná labilita*, narušená koncentrácia, nespavosť
Časté:	Agresívne správanie, agitácia, hnev, zmena nálady, porucha správania, nervozita, porucha spánku, znížené libido, apatia, abnormálne sny, plač
Menej časté:	Samovražda, pokus o samovraždu, samovražedné myšlienky, psychoza, halucinácie, záchvat paniky
Zriedkavé:	Bipolárna porucha
Neznáme:	Pomýšľanie na vraždu, mánia
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	Bolesť hlavy, závraty
Časté:	Amnézia, poruchy pamäti, synkopa, migréna, ataxia, zmatenosť, neuralgia, parestézia, hypoestézia, hyperestézia, hypertónia, ospalosť, porucha pozornosti, tremor, dysgeúzia
Menej časté:	Neuropatia, periférna neuropatia
Zriedkavé:	Kŕč
Veľmi zriedkavé:	Cerebrovaskulárna hemorágia, cerebrovaskulárna ischemia, encefalopatia
Neznáme:	Ochrnutie tváre, mononeuropatie
Poruchy oka	
Časté:	Porucha zraku, rozmazané videnie, fotofóbia, konjunktivitída, podráždenie oka, porucha slznej žľazy, bolesť oka, suchosť oka
Menej časté:	Retinálne exsudáty
Zriedkavé:	Strata ostrého videnia alebo zorného poľa, retinálna hemorágia, retinopatia, oklúzia retinálnej artérie, oklúzia retinálnej žily, optická neuritída, papiloedém, makulárny edém
Neznáme:	Srôžne odlúpenie sietnice
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Zhoršenie/strata sluchu, tinitus, vertigo
Menej časté:	Bolesť ucha
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté:	Palpitácie, tachykardia
Menej časté:	Infarkt myokardu
Zriedkavé:	Kongestívne zlyhanie srdca, kardiomyopatia, arytmia, perikarditída
Veľmi zriedkavé:	Ischemia srdca
Neznáme:	Perikardiálna efúzia
Poruchy ciev	
Časté:	Hypotenzia, hypertenzia, nával horúčavy
Zriedkavé:	Vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté:	Dyspnoe*, kašeľ*
Časté:	Dysfónia, epistaxia, porucha dýchania, kongescia v dýchacích cestách, kongescia v sínusoch, nazálna kongescia, rinorea, zvýšená sekrécia v horných dýchacích cestách, faryngolaryngeálna bolesť
Veľmi zriedkavé:	Intersticiálne ochorenie pľúc

Neznáme:	Plúcna fibróza, plúcna arteriálna hypertenzia [#]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	Vracanie*, nauzea, abdominálna bolesť, hnačka, suché ústa*
Časté:	Dyspepsia, gastroezofágová refluxová choroba, stomatitída, ulcerácie v ústach, glosodýnia, gingiválne krvácanie, konstipácia, flatulencia, hemoroidy, cheilitída, abdominálna distenzia, gingivitída, glositída, poruchy zubov
Menej časté:	Pankreatitída, bolesť v ústach
Zriedkavé:	Ischemická kolitída
Veľmi zriedkavé:	Ulcerózna kolitída
Neznáme	Pigmentácia jazyka
Poruchy pečene a žľových ciest	
Časté:	Hyperbilirubinémia, hepatomegália
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté:	Alopécia, pruritus*, suchá koža*, vyrážka*
Časté:	Psoriáza, fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, dermatitída, erytematózna vyrážka, ekzém, nočné potenie, hyperhidróza, akné, furunkulóza, erytém, urtikária, abnormálna štruktúra vlasov, porucha nechťov
Zriedkavé:	Sarkoidóza kože
Veľmi zriedkavé:	Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté:	Myalgia, artralgia, muskuloskeletálna bolesť
Časté:	Artritída, bolesť chrbtice, svalové spazmy, bolesť v končatine
Menej časté:	Bolesti kostí, svalová slabosť
Zriedkavé:	Rabdomyolýza, myozitída, reumatoidná artritída
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté:	Časté močenie, polyúria, abnormálny moč
Zriedkavé:	Zlyhanie obličiek, renálna nedostatočnosť
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Časté:	Amenorea, bolesť prsníkov, menorágia, porucha menštruácie, porucha vyvrátenia, vaginálna porucha, sexuálna dysfunkcia, prostatitída, erekčná dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Reakcia v mieste podania injekcie*, zápal v mieste podania injekcie, únava, asténia, podráždenosť, triaška, pyrexia, príznaky podobné chrípke, bolesť
Časté:	Bolesť na hrudníku, diskomfort na hrudníku, bolesť v mieste podania injekcie, malátnosť, edém tváre, periférny edém, abnormálne cítenie sa, smäd
Zriedkavé:	Nekróza v mieste podania injekcie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Zníženie telesnej hmotnosti

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

[#]Spoločnú informáciu o liekoch obsahujúcich interferón pozri nižšie v odseku o plúcnej arteriálnej hypertenzii.

Popis vybraných nežiaducich reakcií u dospelých

Väčšina prípadov neutropénie a trombocytopenie bola mierna (1. alebo 2. stupeň podľa WHO).

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

V klinickom skúšaní hlásilo približne 1,2 % pacientov liečených PegIntronom alebo interferónom alfa-2b v kombinácii s ribavirínom počas liečby život ohrozujúce psychické udalosti. Tieto udalosti zahŕňali samovražedné myšlienky a pokus o samovraždu (pozri časť 4.4).

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

Pri používaní liekov obsahujúcich interferón alfa sa pozorovali prípady pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH), najmä u pacientov s rizikovými faktormi pre PAH (ako je portálna hypertenzia, infekcia HIV cirhóza). Udalosti boli hlásené v rôznych časových bodoch, zvyčajne niekoľko mesiacov po začatí liečby interferónom alfa.

Zriedkavo boli pri interferónoch alfa hlásené očné poruchy, zahŕňajúce retinopatie (vrátane makulárneho edému), krvácania do sietnice, oklúziu sietnicovej artérie alebo žily, retinálne exsudáty, stratu zrakovej ostrosti alebo výpadok v zornom poli, neuritída zrakového nervu a papiledém (pozri časť 4.4).

V súvislosti s interferónmi alfa bola hlásená široká škála autoimunitných porúch a porúch súvisiacich s imunitným systémom, vrátane porúch štítnej žľazy, systémového lupus erythematosus, reumatoidnej artritídy (novej alebo zhoršenia existujúcej), idiopatickej a trombotickej trombocytopenickej purpury, vaskulitídy, neuropatií, zahŕňajúcich mononeuropatie a Vogtov-Koyanagino-Haradov syndróm (pozri tiež časť 4.4).

HCV/HIV koinfikovaní pacienti

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Mitochondriálna toxicita

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

Laboratórne hodnoty u pacientov s HCV/HIV koinfekciou

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

Pokles CD4 lymfocytov

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

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

Pediatrická populácia

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinickom skúšaní so 107 deťmi a dospelými pacientmi (vo veku 3 až 17 rokov) liečených kombinovanou liečbou s PegIntronom a ribavirínom si úpravu dávky vyžadovalo 25 % pacientov, najčastejšie kvôli anémii, neutropénii a strate telesnej hmotnosti. Profil nežiaducich reakcií u detí a dospelých bol vo všeobecnosti podobný tomu, ktorý sa pozoroval u dospelých, i napriek tomu, že existuje obava špecifická pre deti a dospelých týkajúca sa inhibície rastu. Počas kombinovanej liečby trvajúcej až do 48 týždňov s PegIntronom a ribavirínom sa pozorovala inhibícia rastu, ktorá u niektorých pacientov viedla k zníženiu telesnej výšky. Strata telesnej hmotnosti a inhibícia rastu boli počas liečby veľmi časté (na konci liečby bol priemerný pokles percentilu telesnej hmotnosti o 15 percentilov a percentilu telesnej výšky o 8 percentilov oproti počiatočnému stavu) a rýchlosť rastu bola inhibovaná (< 3. percentil u 70 % pacientov).

Na konci 24. týždňa sledovania po liečbe bol priemerný pokles percentilov oproti východiskovej hodnote o 3 percentily pri telesnej hmotnosti a 7 percentilov pri telesnej výške a u 20 % detí pokračovala inhibícia rastu (rýchlosť rastu < 3. percentil). 94 zo 107 detí bolo zaradených do 5-ročného dlhodobého sledovania po liečbe. Účinky na rast boli slabšie u detí liečených 24 týždňov ako u detí liečených 48 týždňov. Od začiatku liečby do ukončenia dlhodobého sledovania po liečbe bolo zníženie percentilu telesnej výšky pre daný vek u detí liečených 24 týždňov o 1,3 percentilov a u detí liečených 48 týždňov o 9,0 percentilov. Dvadsaťštyri percent detí (11/46) liečených 24 týždňov a 40 % detí (19/48) liečených 48 týždňov malo od začiatku liečby do ukončenia 5-ročného dlhodobého sledovania po liečbe zníženie percentilu telesnej výšky pre daný vek o > 15 percentilov oproti východiskovým hodnotám percentilov na začiatku liečby. U jedenástich percent detí (5/46) liečených 24 týždňov a u 13 % detí (6/48) liečených 48 týždňov sa na konci 5-ročného dlhodobého sledovania po liečbe pozorovalo zníženie percentilov o > 30 percentilov telesnej výšky pre daný vek oproti východiskovým hodnotám na začiatku liečby. Telesná hmotnosť: od začiatku liečby do ukončenia dlhodobého sledovania po liečbe sa znížil percentil telesnej hmotnosti pre daný vek u detí liečených 24 týždňov o 1,3 percentilov a u detí liečených 48 týždňov o 5,5 percentilov. Index telesnej hmotnosti (BMI): od začiatku liečby do ukončenia dlhodobého sledovania po liečbe sa znížil percentil BMI pre daný vek u detí liečených 24 týždňov o 1,8 percentilov a u detí liečených 48 týždňov o 7,5 percentilov. Pokles priemerného percentilu telesnej výšky v 1. roku dlhodobého sledovania bol najvýraznejší u detí v prepubertálnom veku. Zníženie výšky, hmotnosti a skóre BMI Z pozorované počas fázy liečby oproti bežnej populácii sa v oboch na konci dlhodobého sledovania po liečbe nevrátilo u detí liečených 48-týždňovou liečbou na úroveň pôvodných hodnôt (pozri časť 4.4).

Vo fáze liečby tejto štúdie boli najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie u všetkých osôb pyrexia (80 %), bolesť hlavy (62 %), neutropénia (33 %), únava (30 %), anorexia (29 %) a erytém v mieste podania injekcie (29 %). Iba jedna osoba ukončila liečbu kvôli nežiaducej reakcii (trombocytopénia). Väčšina nežiaducich reakcií hlásených v štúdii bola mierna alebo stredne závažná. Závažné nežiaduce reakcie sa hlásili u 7 % (8/107) zo všetkých osôb a zahŕňali bolesť v mieste podania injekcie (1 %), bolesť v končatine (1 %), bolesť hlavy (1 %), neutropéniu (1 %) a pyrexiiu (4 %). Významné nežiaduce reakcie vyžadujúce si nalievavú liečbu, ktoré sa objavili v tejto populácii pacientov, boli nervozita (8 %), agresivita (3 %), hnev (2 %), depresia/depresívna nálada (4 %) a hypotyreóza (3 %) a 5 pacientov podstúpilo liečbu levotyroxínom kvôli hypotyreóze/zvýšenej hladine TSH.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

V štúdii s deťmi a dospelými pacientmi, liečenými PegIntronom v kombinácii s ribavirínom, sa v súvislosti s liečbou hlásili nasledovné nežiaduce reakcie. Tieto reakcie sú vymenované v **tabuľke 7** podľa triedy orgánových systémov a frekvencie (veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až < 1/10), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až < 1/100), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) alebo neznáme (z dostupných údajov).

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

Tabuľka 7 Nežiaduce reakcie hlásené veľmi často, často a menej často v klinickom skúšaní s deťmi a dospelými pacientmi liečenými PegIntronom v kombinácii s ribavirínom.

Infekcie a nákazy	
Časté:	Mykotická infekcia, chrípka, herpes úst, otitis media, streptokoková faryngitída, nazofaryngitída, sinusitída
Menej časté:	Pneumónia, askarióza, enterobióza, herpes zoster, celulitída, infekcia močového traktu, gastroenteritída
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté:	Anémia, leukopénia, neutropénia
Časté:	Trombocytopénia, lymfadenopatia
Poruchy endokrinného systému	
Časté:	Hypotyreóza
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté:	Anorexia, znížená chuť do jedla
Psychické poruchy	
Časté:	Samovražedné myšlienky, pokus o samovraždu ^s , depresia, agresivita, náchynosť k afektom, hnev, agitácia, anxieta, zmeny nálady, nepokoj, nervozita, insomnia
Menej časté:	Abnormálne správanie, depresívna nálada, emocionálna porucha, strach, nočné mory
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	Bolesť hlavy, závraty
Časté:	Dysgeúzia, synkopa, porucha pozornosti, ospalosť, nekvalitný spánok
Menej časté:	Neuralgia, letargia, parestézia, hypoestézia, psychomotorická hyperaktivita, tras
Poruchy oka	
Časté:	Bolesť oka
Menej časté:	Hemorágia spojovky, pruritus oka, keratitída, rozmazané videnie, fotofóbia
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté:	Palpitácie, tachykardia
Poruchy ciev	
Časté:	Sčervenanie
Menej časté:	Hypotenzia, bledosť
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté:	Kašeľ, epistaxa, faryngolaryngeálna bolesť
Menej časté:	Dýchavičnosť, diskomfort v nose, rinorea

Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	Abdominálna bolesť, horná abdominálna bolesť, vracanie, nauzea
Časté:	Hnačka, aftózna stomatitída, cheilóza, ulcerácia v ústach, žalúdočné ťažkosti, bolesť v ústach
Menej časté:	Dyspepsia, gingivitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Menej časté:	Hepatomegália
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté:	Alopécia, suchá koža
Časté:	Pruritus, vyrážka, erytematózna vyrážka, ekzém, alergia, erytém
Menej časté:	Fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, odlupovanie kože, porucha pigmentácie, atopická dermatitída, odlišne sfarbená koža
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté:	Myalgia, artralgia
Časté:	Muskuloskeletálna bolesť, bolesť v končatine, bolesť chrbta
Menej časté:	Svalová kontrakcia, kŕče svalov
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté:	Proteinúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté:	Ženy: bolestivá menštruácia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Erytém v mieste podania injekcie, únava, pyrexia, stuhnutosť, choroba podobná chrípke, asténia, bolesť, malátnosť, podráždenosť
Časté:	Reakcia v mieste podania injekcie, pruritus v mieste podania injekcie, vyrážka v mieste podania injekcie, suchosť v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie, pocit chladu
Menej časté:	Bolesť na hrudníku, diskomfort na hrudníku, bolesť tváre
Laboratorne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Spomalenie rýchlosti rastu (znížená výška a/alebo telesná hmotnosť pre daný vek)
Časté:	Zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, zvýšenie hladiny tyreoglobulínu
Menej časté:	Pozitívne antityreoidálne protilátky
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Menej časté:	Kontúzia

[§]skupinový účinok liekov obsahujúcich interferón alfa – hlásený pri štandardnej liečbe interferónmi u dospelých a pediatrických pacientov; pri PegIntrone hlásený u dospelých pacientov.

Popis vybraných nežiaducich reakcií u detí a dospelých

Väčšina zmien laboratórnych hodnôt v klinickom skúšaní s PegIntronom/ribavirínom bola mierna alebo stredne závažná. Zníženie hemoglobínu, bielych krviniek, krvných doštičiek, neutrofilov a zvýšenie bilirubínu si môže vyžadovať zníženie dávky alebo trvalé ukončenie liečby (pozri časť 4.2). Zatiaľ čo boli počas klinického skúšania pozorované zmeny v laboratórnych hodnotách u niektorých pacientov liečených PegIntronom použitým v kombinácii s ribavirínom sa hodnoty vrátili na začiatkové hladiny počas niekoľkých týždňov po ukončení liečby.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Hlásili sa dávky až do 10,5-násobku určenej dávky. Maximálna hlásená denná dávka je 2400 µg na jeden deň. Vo všeobecnosti sú pozorované nežiaduce udalosti v prípadoch predávkovania týkajúcich sa PegIntronu zhodné so známym profilom bezpečnosti PegIntronu. Závažnosť udalostí sa však môže zvýšiť. Štandardné metódy na zvýšenie eliminácie lieku, napr. dialýza, sa nepovažujú ako prospešné. Nie je dostupné žiadne špecifické antidotum pre PegIntron. V prípadoch predávkovania sa preto odporúča symptomatická liečba a starostlivé pozorovanie pacienta. Ak je dostupné, predpisujúcim lekárom sa odporúča konzultácia s národným toxikologickým centrom (NTC).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, interferóny, ATC kód: L03AB10.

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

Mechanizmus účinku

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

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

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

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

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť – dospelí

Liečba troma liečivami s PegIntronom, ribavirínom a boceprevirom

Pozri SmPC bocepreviru.

Monoterapia s PegIntronom a liečba dvoma liečivami s PegIntronom a ribavirínom

Predtým neliečení pacienti

Vykonal sa dve kľúčové skúšania, jedno (C/I97-010) s monoterapiou PegIntronom; druhé (C/I98-580) s terapiou PegIntronom v kombinácii s ribavirínom. Pacienti vhodní pre zaradenie do týchto skúšaní mali chronickú hepatitídu C potvrdenú pozitívnou HCV-RNA vyšetrenú reťazovou polymerázovou reakciou (polymerase chain reaction - PCR) (> 30 IU/ml), výsledok biopsie pečene zodpovedajúci histologickej diagnóze chronickej hepatitídy nespôsobenej inou príčinou a abnormálnu sérovú ALT.

V skúšaní s monoterapiou PegIntronom bolo celkove zaradených 526 pacientov s chronickou hepatitídou C bez predchádzajúcej liečby. Pacienti sa liečili PegIntronom (0,5; 1,0 alebo 1,5 mikrogramu/kg/týždeň) počas jedného roku a následne boli sledovaní ešte šesť mesiacov. Navyše, pre porovnanie dostávalo 303 pacientov interferón alfa-2b (3 milióny medzinárodných jednotiek [MIU] 3-krát týždenne). Táto štúdia ukázala, že PegIntron bol účinnejší ako interferón alfa-2b (**tabuľka 8**).

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

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

V tomto skúšaní bola kombinácia PegIntronu (1,5 mikrogramu/kg/týždeň) a ribavirínu významne účinnejšia ako kombinácia interferónu alfa-2b a ribavirínu (**tabuľka 8**) zvlášť u pacientov infikovaných genotypom 1 (**tabuľka 9**). Trvalá odpoveď bola stanovovaná výskytom odpovede na liečbu šesť mesiacov po jej ukončení.

Genotyp HCV a záťaž vírusom tesne pred začiatkom liečby sú prognostické faktory, o ktorých je známe, že ovplyvňujú častosť odpovede. V tomto skúšaní sa však ukázalo, že častosť odpovede je závislá aj na dávke ribavirínu, ktorý sa podával v kombinácii s PegIntronom alebo s interferónom alfa-2b. Bez ohľadu na genotyp a záťaž vírusom, bola u pacientov, ktorí dostávali > 10,6 mg/kg ribavirínu (dávka 800 mg u typického 75 kg pacienta), častosť odpovede významne vyššia ako u pacientov, ktorí dostávali ≤ 10,6 mg/kg ribavirínu (**tabuľka 9**). U pacientov, ktorí dostávali > 13,2 mg/kg ribavirínu, bola častosť odpovede ešte vyššia.

Tabuľka 8 Trvalá virologická odpoveď (% HCV negatívnych pacientov)

	Monoterapia PegIntronom				PegIntron + ribavirín		
Liečebný režim	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Počet pacientov	304	297	315	303	511	514	505
Odpoveď na konci liečby	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %

Trvalá odpoveď	23 %*	25 %	18 %	12 %	54 %**	47 %	47 %
P 1,5	PegIntron 1,5 mikrogramu/kg						
P 1,0	PegIntron 1,0 mikrogram/kg						
P 0,5	PegIntron 0,5 mikrogramu/kg						
I	Interferón alfa-2b 3 milióny IU						
P 1,5/R	PegIntron (1,5 mikrogramu/kg) + ribavirín (800 mg)						
P 0,5/R	PegIntron (1,5 až 0,5 mikrogramu/kg) + ribavirín (1 000/1 200 mg)						
I/R	Interferón alfa-2b (3 milióny IU) + ribavirín (1 000/1 200 mg)						
*	p < 0,001 P 1,5 oproti I						
**	p = 0,0143 P 1,5/R oproti I/R						

Tabuľka 9 Podiely trvalej odpovede pri kombinácii PegIntron + ribavirín (podľa dávky ribavirínu, genotypu a vírusovej nálože)

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

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

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

V jednom skúšaní dostávalo 224 pacientov s genotypom 2 alebo 3 PegIntron v dávke 1,5 mikrogramu/kg s útokutánnou jedenkrát týždenne v kombinácii s 800 mg - 1 400 mg ribavirínu p. o. (na základe telesnej hmotnosti, iba traja pacienti s hmotnosťou > 105 kg dostávali dávku 1 400 mg); pacienti boli liečení 6 mesiacov (tabuľka 10). Dvadsaťštyri % pacientov malo premošujúcu fibrózu alebo cirhózu pečene (Knodel 3/4).

Tabuľka 10 Virologická odpoveď na konci liečby, trvalá virologická odpoveď a relaps podľa genotypu HCV a vírusovej nálože*

	PegIntron 1,5 µg/kg raz týždenne plus ribavirín 800 – 1 400 mg/deň		
	Odpoveď na konci liečby	Trvalá virologická odpoveď	Relaps
Všetky osoby	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2 ≤ 600 000 IU/ml > 600 000 IU/ml	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 %

≤ 600 000 IU/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	(24/166) 8 % (7/91)
> 600 000 IU/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Každá osoba, ktorá mala pri návšteve v 12. týždni sledovania nedetegovateľnú hladinu HCV-RNA a pri návšteve v 24. týždni sledovania mala chýbajúce údaje, bola považovaná za osobu s trvalou odpoveďou. Každá osoba, u ktorej chýbali údaje v 12. týždni sledovania a neskôr, sa pokladala za neodpovedajúcu v 24. týždni sledovania.

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

V neporovnávacom skúšaní 235 pacientov s genotypom 1 a nízkou vírusovou náložou (< 600 000 IU/ml) dostávalo PegIntron 1,5 mikrogramu/kg subkutánne raz týždenne v kombinácii s ribavirínom v dávke upravenej podľa telesnej hmotnosti. Celkový podiel trvalej odpovede bol po 24-týždňovej liečbe 50 %. Štyridsaťjeden percent osôb (97/235) malo v 4. a v 24. týždni liečby nedetegovateľné plazmatické hladiny HCV-RNA. V tejto podskupine bol podiel trvalej virologickej odpovede 92 % (89/97). Vysoký podiel trvalej odpovede v tejto podskupine pacientov sa zistil pri predbežnej analýze (n = 49) a bol prospektívne potvrdený (n = 48). Obmedzené údaje z minulosti ukazujú, že 48-týždňová liečba môže byť spojená s vyšším podielom trvalej odpovede (11/11) a s nižším rizikom relapsu (0/11 v porovnaní so 7/96 po 24-týždňovej liečbe).

Rozsiahle randomizované klinické skúšanie porovnávalo bezpečnosť a účinnosť liečby počas 48 týždňov dvoch režimov PegIntron/ribavirín [PegIntron 1,5 µg/kg a 1 µg/kg subkutánne raz týždenne, oba v kombinácii s ribavirínom 800 až 1 400 mg p.o. denne (v dvoch rozdelených dávkach)] a peginterferónu alfa-2a 180 µg subkutánne raz týždenne s ribavirínom 1 000 až 1 200 mg p.o. denne (v dvoch rozdelených dávkach) s 3 070 predtým neliečenými dospelými s chronickou hepatitídou C s genotypom 1. Odpoveď na liečbu sa merala prostredníctvom trvalej virologickej odpovede (Sustained Virologic Response – SVR), ktorá je definovaná ako nedetegovateľná HCV-RNA v 24. týždni po liečbe (pozri **tabuľku 11**).

Tabuľka 11 Virologická odpoveď v 12. týždni liečby, odpoveď na konci liečby, percento relapsov* a trvalá virologická odpoveď (SVR)

Liečebná skupina	% (počet) pacientov		
	PegIntron 1,5 µg/kg + ribavirín	PegIntron 1 µg/kg + ribavirín	peginterferón alfa-2a 180 µg + ribavirín
Nedetegovateľná HCV-RNA v 12. týždni liečby	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Odpoveď na konci liečby	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Relaps	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (406/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
SVR u pacientov s nedetegovateľnou HCV-RNA v 12. týždni liečby	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* HCV-RNA PCR skúška, s dolnou hranicou kvantifikácie 27 IU/ml)

Nedetegovateľnosť včasnej virologickej odpovede v 12. týždni liečby (detegovateľná HCV-RNA s a < 2 log₁₀ znížením od začiatku) bolo kritériom na vysadenie liečby.

Vo všetkých troch liečebných skupinách mala trvalá virologická odpoveď podobné hodnoty.

U pacientov afro-amerického pôvodu (ktorý je známy ako slabý prognostický faktor eradikácie HCV) viedla kombinovaná liečba s PegIntronom (1,5 µg/kg)/ribavirínom k vyššej hodnote trvalej virologickej odpovede v porovnaní s dávkou PegIntronu 1 µg/kg. Pri dávke PegIntronu 1,5 µg/kg a ribaviríne boli hodnoty trvalej virologickej odpovede nižšie u pacientov s cirhózou, u pacientov s normálnymi hladinami ALT, u pacientov s počiatočnou vírusovou náložou > 600 000 IU/ml a u pacientov starších ako 40 rokov. Belosi mali v porovnaní s afro-američanmi vyššiu hodnotu trvalej virologickej odpovede. U pacientov s nedetegovateľnou HCV-RNA na konci liečby bol podiel relapsu 24 %.

Predvídateľnosť trvalej virologickej odpovede - Predtým neliečení pacienti: Virologická odpoveď v 12. týždni sa definuje ako zníženie vírusovej nálože o najmenej 2-log alebo nedetegovateľné hladiny HCV-RNA. Virologická odpoveď v 4. týždni sa definuje ako zníženie vírusovej nálože o najmenej 1-log alebo nedetegovateľné hladiny HCV-RNA. Tieto časové body (4. týždeň liečby a 12. týždeň liečby) sa ukázali ako vhodné na predvídanie trvalej odpovede (tabuľka 12).

Tabuľka 12 Prediktívna hodnota virologickej odpovede počas liečby pri kombinovanej terapii PegIntron 1,5 µg/kg/ ribavirín 800-1 400 mg

	Negatívna			Pozitívna		
	Žiadna odpoveď v týždni liečby	Žiadna trvalá odpoveď	Negatívna prediktívna hodnota	Odpoveď v týždni liečby	Trvalá odpoveď	Pozitívna prediktívna hodnota
Genotyp 1*						
V 4. týždni*** (n=950)						
negatívna HCV-RNA	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
negatívna HCV-RNA alebo ≥ 1 log zníženie vírusovej nálože	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
V 12. týždni*** (n=915)						
negatívna HCV-RNA	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
negatívna HCV-RNA alebo ≥ 2 log zníženie vírusovej nálože	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Genotypy 2, 3**						
V 12. týždni (n= 215)						
negatívna HCV-RNA alebo ≥ 2 log zníženie vírusovej nálože	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

*Genotyp 1 dostáva 48-týždňovú liečbu

**Genotypy 2, 3 dostávajú 24-týždňovú liečbu

***Prezentované výsledky sú z jedného časového bodu. Pacient môže chýbať alebo môže mať odlišný výsledok v 4. týždni alebo v 12. týždni.

† V protokole sa použili tieto kritériá: Ak bola HCV-RNA v 12. týždni pozitívna a jej zníženie bolo < 2 log₁₀ od začiatku, pacient ukončil liečbu. Ak bola HCV-RNA v 12. týždni pozitívna a jej zníženie bolo ≥ 2 log₁₀ od začiatku, potom sa HCV-RNA znovu stanovila v 24. týždni a ak bola pozitívna, pacient liečbu ukončil.

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

Pacienti s HCV/HIV koinfekciou

U pacientov koinfikovaných vírusmi HIV a HCV sa uskutočnili dve skúšania. Odpoveď na liečbu v oboch týchto skúšaní je uvedená v **tabuľke 13**. Štúdia 1 (RIBAVIC; P01017) bola randomizovaná, multicentrická štúdia, do ktorej bolo zaradených 412 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C a HIV koinfekciou. Pacienti boli randomizovaní buď na liečbu PegIntronom (1,5 µg/kg/týždeň) plus ribavirínom (800 mg/deň), alebo na liečbu interferónom alfa-2b (3 MIU TIW) plus ribavirínom (800 mg/deň); liečba trvala 48 týždňov s následným sledovaním 6 mesiacov. Štúdia 2 (P02080) bola randomizovaná štúdia v jednom centre, do ktorej bolo zaradených 95 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C a HIV koinfekciou. Pacienti boli randomizovaní buď na liečbu PegIntronom (100 alebo 150 µg/týždeň na základe telesnej hmotnosti) plus ribavirínom (800 - 1 200 mg/deň na základe telesnej hmotnosti), alebo na liečbu interferónom alfa-2b (3 MIU TIW) plus ribavirínom (800 - 1 200 mg/deň na základe telesnej hmotnosti). Dĺžka liečby bola 48 týždňov s následným sledovaním 6 mesiacov, s výnimkou pacientov infikovaných genotypmi 2 alebo 3 a s vírusovou náložou < 800 000 IU/ml (Amplicor), ktorí boli liečení 24 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním.

Tabuľka 13 Trvalá virologická odpoveď po liečbe PegIntronom v kombinácii s ribavirínom u pacientov s HCV/HIV koinfekciou na základe genotypu

	Štúdia 1 ¹			Štúdia 2 ²		
	PegIntron (1,5 µg/kg/týždeň) + ribavirín (800 mg)	Interferón alfa-2b (3 MIU TIW) + ribavirín (800 mg)	hodnota p ^a	PegIntron (100 alebo 150 µg/týždeň) + ribavirín (800 – 1 200 mg) ^d	Interferón alfa-2b (3 MIU TIW) + ribavirín (800 – 1 200 mg) ^d	hodnota p ^b
Spolu	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,04	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milión medzinárodných jednotiek; TIW = trikrát týždenne.

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

b: hodnota p založená na chi-square teste.

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

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

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

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

Histologická odpoveď: V Štúdiu 1 sa pred liečbou a po liečbe vykonávali biopsie pečene; výsledky boli dostupné od 219 z 412 osôb (51 %). U osôb liečených PegIntronom v kombinácii s ribavirínom pokleslo ako Metavir skóre, tak Ishak stupeň. Tento pokles bol signifikantný u odpovedajúcich pacientov (-0,3 pre Metavir a -1,2 pre Ishak) a stabilný (-0,1 pre Metavir a -0,2 pre Ishak) u pacientov bez odpovede. Čo sa týka aktivity ochorenia, približne u jednej tretiny pacientov s trvalou odpoveďou došlo k zlepšeniu a u žiadneho pacienta sa nepozorovalo zhoršenie. V tejto štúdii sa nepozorovalo žiadne zlepšenie pokiaľ ide o fibrózu. Steatóza sa významne zlepšila u pacientov infikovaných vírusom HCV genotypu 3.

Opakovaná liečba PegIntronom/ribavirínom po zlyhaniach predchádzajúcej liečby

V rámci nekomparatívneho skúšania bolo 2 293 pacientov so stredne závažnou až závažnou fibrózou, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba kombináciou interferónu alfa s ribavirínom, opakovane liečených podkožne podaným PegIntronom v dávke 1,5 mikrogramu/kg raz týždenne v kombinácii s ribavirínom, ktorého dávka bola upravená podľa telesnej hmotnosti. Zlyhanie predchádzajúcej liečby bolo definované ako relaps alebo žiadna odpoveď (pozitivita HCV-RNA na konci najmenej 12-týždňovej liečby).

Pacienti, u ktorých bola zaznamenaná negativita na HCV-RNA v 12. týždni liečby pokračovali v liečbe počas 48 týždňov a ich stav sa sledoval ešte 24 týždňov po liečbe. Odpoveď v 12. týždni bola definovaná ako nedetegovateľná hladina HCV-RNA po 12 týždňoch liečby. Trvalá virologická odpoveď (SVR) je definovaná ako nedetegovateľná HCV-RNA počas 24 týždňov po liečbe (**tabuľka 14**).

Tabuľka 14 Podiely odpovedí na opakovanú liečbu po zlyhaniach predchádzajúcej liečby

	Pacienti s nedetegovateľnou hladinou HCV-RNA v 12. týždni a SVR po opakovanej liečbe				
	interferón alfa/ribavirín		peginterferón alfa/ribavirín		Celková populácia*
	Reakcia v 12. týždni % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Reakcia v 12. týždni % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Celkovo	38,6 (549/1 423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,3	21,7 (497/2 293) 19,5; 23,9
Predchádzajúca odpoveď					
Relaps	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotyp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	63,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1 385) 11,2; 15,9
Genotyp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (84/162) 42,1; 61,1	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1 242) 7,7; 12,1
Genotyp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 53,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotyp					
1	30,2 (343/1 135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1 846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
Skóre METAVIR fibrózy					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Východisková vírusová nálož					
HVL (>600 000 IU/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1 441) 14,1; 19,1
LVL (≤600 000 IU/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Pacienti bez odpovede na liečbu (non-responder) definovaní sérovou/plazmatickou pozitivitou HCV-RNA na konci najmenej 12-týždňovej liečby.

Plazmatická hladina HCV-RNA sa stanovuje v centrálnom laboratóriu experimentálnou kvantitatívnou polymerázovou reťazovou reakciou.

*Populácia so zámerom k liečbe zahŕňa 7 pacientov, u ktorých nemohla byť predchádzajúca liečba potvrdená najmenej 12 týždňov.

Celkovo sa týmto experimentálnym vyšetrením v 12. týždni liečby zistili nedetegovateľné plazmatické hladiny HCV-RNA u približne 36 % (821/2 286) pacientov (limit detekcie 125 IU/ml). V tejto podskupine sa zaznamenal 56 % (463/823) podiel trvalej virologickej odpovede. U pacientov, u ktorých predtým zlyhala liečba nepegylovanými interferónmi či pegylovanými interferónmi pri negativite v 12. týždni, sa zaznamenali v prvom prípade 59 % a v druhom prípade 50 % podiely trvalej virologickej odpovede. V skupine 480 pacientov s > 2 log vírusovej redukcie ale s detegovateľným vírusom v 12. týždni, pokračovalo v liečbe celkovo 188 pacientov. U týchto pacientov bola SVR 12 %.

U pacientov nereagujúcich na predchádzajúcu liečbu pegylovanými interferónmi alfa/ribavirínom (non-responders) bola nižšia pravdepodobnosť dosiahnuť odpoveď v 12. týždni na opakovanú liečbu ako u pacientov nereagujúcich na predchádzajúcu liečbu nepegylovanými interferónmi alfa/ribavirínom (12,4 % oproti 28,6 %). Ak sa však v 12. týždni dosiahla odpoveď, bol veľmi malý rozdiel v SVR bez ohľadu na predchádzajúcu liečbu alebo predchádzajúcu odpoveď.

Údaje týkajúce sa účinnosti dlhodobej liečby - dospeli

567 pacientov po liečbe PegIntronom (s ribavirínom alebo bez neho) v predchádzajúcej štúdii bolo zaradených do veľkej dlhodobej nadväzujúcej štúdie. Cieľom štúdie bolo hodnotenie stálosti trvalej virologickej odpovede (SVR) a stanovenie vplyvu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky. 327 pacientov dokončilo minimálne 5-ročné dlhodobé následné sledovanie a iba u 3 z 366 pacientov s trvalou odpoveďou došlo počas štúdie k relapsu.

Kaplanov-Meierov odhad trvalej odpovede počas 5 rokov je pre všetkých pacientov 99 % (95 % CI: 98-100 %). SVR (sustained virologic response - trvalá virologická odpoveď) po liečbe chronickej HCV PegIntronom (s ribavirínom alebo bez neho) vedie k dlhodobému odstráneniu vírusu, čo má za následok vymiznutie infekcie pečene a klinické „vyliečenie“ chronickej HCV. Toto však nevylučuje objavenie sa hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane karcinómu pečene).

Klinická účinnosť a bezpečnosť – pediatrická populácia

Deti a dospievajúci vo veku 3 až 17 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detegovateľnou HCV-RNA boli zaradení do multicentrického klinického skúšania a liečení ribavirínom v dávke 15 mg/kg denne a PegIntronom v dávke 60 µg/m² raz týždenne počas 24 alebo 48 týždňov, na základe HCV genotypu a počiatočnej hodnoty vírusovej nálože. Všetci pacienti boli sledovaní 24 týždňov po liečbe. Z celkového počtu 107 pacientov, ktorí podstúpili liečbu, bolo 52 % ženského pohlavia, 89 % bolo chlapcov, 67 % s HCV genotypom 1 a 63 % mladších ako 12 rokov. Zaradená populácia pozostávala najmä z detí s miernou až stredne závažnou hepatitídou C. Kvôli chýbajúcim údajom a detí so závažnou progresiou ochorenia a kvôli potenciálu nežiaducich účinkov sa má v tejto populácii starostlivo zvážiť pomer prospechu a rizika kombinácie PegIntronu s ribavirínom (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8). Výsledky štúdie sú zhrnuté v **tabuľke 15**.

Tabuľka 15 Podiely trvalej virologickej odpovede (n^{a,b} (%)) u predtým neliečených detí a dospievajúcich podľa genotypu a dĺžky liečby – všetky osoby n = 107

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

a: Odpoveď na liečbu sa definuje ako neprítomnosť detegovateľnej HCV-RNA 24 týždňov po liečbe, dolná hranica detekcie = 125 IU/ml.

b: n = počet respondentov/počet osôb s daným genotypom a stanovenou dĺžkou liečby

c: Pacienti s genotypom 3 a nízkou hodnotou vírusovej nálože (< 600 000 IU/ml) podstúpili 24-týždňovú liečbu, zatiaľ čo pacienti s genotypom 3 a vysokou hodnotou vírusovej nálože (≥ 600 000 IU/ml) podstúpili 48-týždňovú liečbu.

Údaje týkajúce sa dlhodobej účinnosti – pediatriká populácia

Do päťročnej dlhodobej observačnej štúdie bolo zaradených 94 pediatrických pacientov s chronickou hepatítidou C po liečbe v multicentrickom skúšaní. Z týchto pacientov malo šesťdesiattri trvalú odpoveď. Cieľom štúdie bolo ročné hodnotenie trvania trvalej virologickej odpovede (sustained virologic response, SVR) a posúdenie dopadu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky u pacientov, ktorí mali trvalú odpoveď 24 týždňov po liečbe po 24 alebo 48 týždňovej liečbe peginterferónom alfa-2b a ribavirínom. Na konci 5. roku ukončilo štúdiu 85 % (80/94) všetkých zaradených pacientov a 86 % (54/63) pacientov s trvalou odpoveďou. Počas 5-ročného dlhodobého sledovania nedošlo u žiadneho pediatrického pacienta s SVR k relapsu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Po subkutánnom podaní sa maximálne sérové koncentrácie objavia medzi 15 – 24 hodinami po podaní a pretrvávajú až 48 – 72 hodín po podaní dávky.

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

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

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

Porucha funkcie obličiek

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

Po viacnásobných dávkach PegIntronu (1,0 mikrogram/kg podávaný subkutánne každý týždeň počas 4 týždňov) u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 - 49 ml/min) je klírens PegIntronu znížený priemerne o 17 % a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 - 29 ml/min) priemerne o 44 %, v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Na základe údajov s jednorazovou dávkou, bol klírens podobný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, ktorí neboli dialyzovaní, a u pacientov, ktorí dialyzovaní boli. Dávka PegIntronu pre monoterapiu sa má u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek redukovať (pozri časti 4.2 a 4.4). Pacienti s klírensom kreatinínu < 50 ml/min sa nesmú liečiť PegIntronom v kombinácii s ribavirínom (liečba dvoma liečivami alebo liečba tromi liečivami) (pozri časť 4.3).

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

Porucha funkcia pečene

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

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov)

Farmakokinetika PegIntronu po jednorazovej subkutánnej dávke 1,0 mikrogram/kg nebola ovplyvnená vekom. Tieto údaje naznačujú, že so zvyšujúcim sa vekom nie je úprava dávky PegIntronu potrebná.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické vlastnosti PegIntronu a ribavirínu (kapsuly a perorálny roztok) pri opakovanom podávaní deťmi a dospelým pacientom s chronickou hepatitídou C sa hodnotili počas klinického skúšania. U deťmi a dospelým pacientom, ktorí užívali PegIntron v dávke $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{týždeň}$, upravenej podľa povrchu tela, sa predpokladá, že logaritmus zmeneného stupňa expozície počas dávkových intervalov bude o 58 % (90 % CI: 141-177 %) vyšší než sa pozorovalo u dospelých, ktorí užívali $1,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{týždeň}$.

Interferón neutralizujúce faktory

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

Prestup do seminálnej tekutiny

Skúmal sa seminálny prestup ribavirínu. Koncentrácia ribavirínu v seminálnej tekutine je približne dvojnásobne vyššia v porovnaní so sérom. Po pohlavnom styku s liečeným pacientom sa však u partnerky systémová expozícia ribavirínu odhaduje a zostáva veľmi obmedzená v porovnaní s terapeutickou koncentráciou ribavirínu v plazme.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

PegIntron

V štúdiách toxicity u opíc neboli zistené žiadne iné nežiaduce udalosti ako v klinických skúšaniach. Tieto štúdie mali kvôli výskytu protilátok proti interferónu u väčšiny opíc obmedzené trvanie štyri týždne.

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

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

PegIntron s ribavirínom

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

Nevykonal sa žiadne štúdie na nedospelých zvieratách, aby sa zistili účinky liečby PegIntronom na rast, vývin, pohlavné dozrievanie a správanie. Výsledky predklinickej juvenilnej toxicity preukázali malé, od dávky závislé zníženie celkového rastu novonarodených potkanov, ktorí dostávali ribavirín (ak sa PegIntron podáva spolu s ribavirínom, pozri časť 5.3 SmPC lieku Rebetol).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

- hydrogenfosforečnan sodný bezvodý
- dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
- sacharóza
- polysorbát 80

Rozpúšťadlo

- voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Pred rekonštitúciou

3 roky.

Po rekonštitúcii

Bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita počas používania 24 hodín pri 2°C – 8°C.

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajú sa v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

PegIntron sa dodáva ako:

- 1 naplnené pero (CLEARCLICK) obsahujúce prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok,
1 ihla („Zatlač na ihlu“),
2 čistiace tampóny;
- 4 naplnené perá (CLEARCLICK) obsahujúce prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok,
4 ihly („Zatlač na ihlu“),
8 čistiacich tampónov;
- 12 naplnených pier (CLEARCLICK) obsahujúcich prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok,
12 ihli („Zatlač na ihlu“),
24 čistiacich tampónov.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Naplnené pero PegIntron sa má pred podávaním vybrať z chladničky, aby rozpúšťadlo dosiahlo izbovú teplotu (nie viac ako 25 °C).

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

Obsah každého naplneného pera (CLEARCLICK) sa rekonštituuje rozpúšťadlom (voda na injekcie) dodaným v dvojkomorovej náplni tak, aby sa mohlo podať až 0,5 ml roztoku. Malé množstvo sa stratí pri príprave PegIntronu na injekčné podanie, keď sa dávka meria a injikuje. Z tohto dôvodu každé naplnené pero obsahuje nadbytočné množstvo rozpúšťadla aj prášku PegIntron, čím sa zaisť podanie nominálnej dávky v 0,5 ml injekčného roztoku PegIntron. Rekonštituovaný roztok má koncentráciu 50 mikrogramov v 0,5 ml.

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

Obsah každého naplneného pera (CLEARCLICK) sa rekonštituuje rozpúšťadlom (voda na injekcie) dodaným v dvojkomorovej náplni tak, aby sa mohlo podať až 0,5 ml roztoku. Malé množstvo sa stratí pri príprave PegIntronu na injekčné podanie, keď sa dávka meria a injikuje. Z tohto dôvodu každé naplnené pero obsahuje nadbytočné množstvo rozpúšťadla aj prášku PegIntron, čím sa zaisť podanie nominálnej dávky v 0,5 ml injekčného roztoku PegIntron. Rekonštituovaný roztok má koncentráciu 80 mikrogramov v 0,5 ml.

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

Obsah každého naplneného pera (CLEARCLICK) sa rekonštituuje rozpúšťadlom (voda na injekcie) dodaným v dvojkomorovej náplni tak, aby sa mohlo podať až 0,5 ml roztoku. Malé množstvo sa stratí pri príprave PegIntronu na injekčné podanie, keď sa dávka meria a injikuje. Z tohto dôvodu každé naplnené pero obsahuje nadbytočné množstvo rozpúšťadla aj prášku PegIntron, čím sa zaisť podanie nominálnej dávky v 0,5 ml injekčného roztoku PegIntron. Rekonštituovaný roztok má koncentráciu 100 mikrogramov v 0,5 ml.

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

Obsah každého naplneného pera (CLEARCLICK) sa rekonštituuje rozpúšťadlom (voda na injekcie) dodaným v dvojkomorovej náplni tak, aby sa mohlo podať až 0,5 ml roztoku. Malé množstvo sa stratí pri príprave PegIntronu na injekčné podanie, keď sa dávka meria a injikuje. Z tohto dôvodu každé naplnené pero obsahuje nadbytočné množstvo rozpúšťadla aj prášku PegIntron, čím sa zaisť podanie nominálnej dávky v 0,5 ml injekčného roztoku PegIntron. Rekonštituovaný roztok má koncentráciu 120 mikrogramov v 0,5 ml.

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

Obsah každého naplneného pera (CLEARCLICK) sa rekonštituuje rozpúšťadlom (voda na injekcie) dodaným v dvojkomorovej náplni tak, aby sa mohlo podať až 0,5 ml roztoku. Malé množstvo sa stratí pri príprave PegIntronu na injekčné podanie, keď sa dávka meria a injikuje. Z tohto dôvodu každé naplnené pero obsahuje nadbytočné množstvo rozpúšťadla aj prášku PegIntron, čím sa zaisť podanie nominálnej dávky v 0,5 ml injekčného roztoku PegIntron. Rekonštituovaný roztok má koncentráciu 150 mikrogramov v 0,5 ml.

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

Ako pri všetkých parenterálnych liekoch, pred podaním sa má rekonštituovaný roztok vizuálne skontrolovať. Rekonštituovaný roztok má byť číry a bezfarebný. Ak má rekonštituovaný roztok zmenenú farbu alebo sú v ňom prítomné pevné čiastočky, nesmie sa použiť. Po podaní dávky naplnené pero aj s akýmkoľvek nepoužitým roztokom v ňom sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

PegIntron 50 mikrogramov, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere
EU/1/00/131/031
EU/1/00/131/032
EU/1/00/131/034

PegIntron 80 mikrogramov, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere
EU/1/00/131/035
EU/1/00/131/036
EU/1/00/131/038

PegIntron 100 mikrogramov, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere
EU/1/00/131/039
EU/1/00/131/040
EU/1/00/131/042

PegIntron 120 mikrogramov, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere
EU/1/00/131/043
EU/1/00/131/044
EU/1/00/131/046

PegIntron 150 mikrogramov, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere
EU/1/00/131/047
EU/1/00/131/048
EU/1/00/131/050

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. mája 2000
Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. mája 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALKY

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa 50 mikrogramov

1. NÁZOV LIEKU

PegIntron 50 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
peginterferón alfa-2b

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 50 mikrogramov peginterferónu alfa-2b a ak sa
rekonštituuje odporúčaným spôsobom, poskytne 50 mikrogramov/0,5 ml peginterferónu alfa-2b.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydrogenfosforečnan sodný bezvodý, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,
sacharóza a polysorbát 80. Jedna ampulka s rozpúšťadlom obsahuje 0,7 ml vody na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka s práškom, 1 ampulka s rozpúšťadlom
1 injekčná liekovka s práškom, 1 ampulka s rozpúšťadlom, 1 injekčná striekačka, 2 injekčné ihly
a 1 čistiaci tampón
4 injekčné liekovky s práškom, 4 ampulky s rozpúšťadlom
4 injekčné liekovky s práškom, 4 ampulky s rozpúšťadlom, 4 injekčné striekačky, 8 injekčných ihli
a 4 čistiacie tampóny
6 injekčných liekoviek s práškom, 6 ampuliek s rozpúšťadlom
12 injekčných liekoviek s práškom, 12 ampuliek s rozpúšťadlom, 12 injekčných striekačiek,
24 injekčných ihli a 12 čistiacich tampónov
50 mikrogramov/0,5 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne podávanie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po rozpustení použite pripravený roztok okamžite alebo do 24 hodín, ak je uchovávaný v chladničke (2 °C – 8 °C).

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Po odobratí dávky sa musí akýkoľvek zostávajúci roztok zlikvidovať.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/00/131/001 (1 injekčná liekovka s práškom, 1 ampulka s rozpúšťadlom)
EU/1/00/131/002 (1 injekčná liekovka s práškom, 1 ampulka s rozpúšťadlom, 1 injekčná striekačka, 2 injekčné ihly a 1 čistiaci tampón)
EU/1/00/131/003 (4 injekčné liekovky s práškom, 4 ampulky s rozpúšťadlom)
EU/1/00/131/004 (4 injekčné liekovky s práškom, 4 ampulky s rozpúšťadlom, 4 injekčné striekačky, 8 injekčných ihlých a 4 čistiace tampóny)
EU/1/00/131/005 (6 injekčných liekoviek s práškom, 6 ampuliek s rozpúšťadlom)
EU/1/00/131/026 (12 injekčných liekoviek s práškom, 12 ampuliek s rozpúšťadlom, 12 injekčných striekačiek, 24 injekčných ihlých a 12 čistiacich tampónov)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZASTRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

PegIntron 50 mcg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:

SN:

NN:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

PegIntron 50 mikrogramov – injekčná liekovka s práškom

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

PegIntron 50 mikrogramov prášok na injekciu
peginterferón alfa-2b
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

50 mcg/0,5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa 80 mikrogramov

1. NÁZOV LIEKU

PegIntron 80 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
peginterferón alfa-2b

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 80 mikrogramov peginterferónu alfa-2b a ak sa
rekonštituuje odporúčaným spôsobom, poskytne 80 mikrogramov/0,5 ml peginterferónu alfa-2b.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydrogenfosforečnan sodný bezvodý, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,
sacharóza a polysorbát 80. Jedna ampulka s rozpúšťadlom obsahuje 0,7 ml vody na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka s práškom, 1 ampulka s rozpúšťadlom
1 injekčná liekovka s práškom, 1 ampulka s rozpúšťadlom, 1 injekčná striekačka, 2 injekčné ihly
a 1 čistiaci tampón
4 injekčné liekovky s práškom, 4 ampulky s rozpúšťadlom
4 injekčné liekovky s práškom, 4 ampulky s rozpúšťadlom, 4 injekčné striekačky, 8 injekčných ihli
a 4 čistiacie tampóny
6 injekčných liekoviek s práškom, 6 ampuliek s rozpúšťadlom
12 injekčných liekoviek s práškom, 12 ampuliek s rozpúšťadlom, 12 injekčných striekačiek,
24 injekčných ihli a 12 čistiacich tampónov
80 mikrogramov/0,5 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po rozpustení použite pripravený roztok okamžite alebo do 24 hodín, ak je uchovávaný v chladničke (2 °C – 8 °C).

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Po odobratí dávky sa musí akýkoľvek zostávajúci roztok zlikvidovať.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/00/131/006 (1 injekčná liekovka s práškom, 1 ampulka s rozpúšťadlom)
EU/1/00/131/007 (1 injekčná liekovka s práškom, 1 ampulka s rozpúšťadlom, 1 injekčná striekačka, 2 injekčné ihly a 1 čistiaci tampón)
EU/1/00/131/008 (4 injekčné liekovky s práškom, 4 ampulky s rozpúšťadlom)
EU/1/00/131/009 (4 injekčné liekovky s práškom, 4 ampulky s rozpúšťadlom, 4 injekčné striekačky, 8 injekčných ihlích a 4 čistiace tampóny)
EU/1/00/131/010 (6 injekčných liekoviek s práškom, 6 ampuliek s rozpúšťadlom)
EU/1/00/131/027 (12 injekčných liekoviek s práškom, 12 ampuliek s rozpúšťadlom, 12 injekčných striekačiek, 24 injekčných ihlích a 12 čistiacich tampónov)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ SARŽE

Č. sarže

14. ZASTRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

PegIntron 80 mcg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

PegIntron 80 mikrogramov – injekčná liekovka s práškom

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

PegIntron 80 mikrogramov prášok na injekciu
peginterferón alfa-2b
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

80 mcg/0,5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa 100 mikrogramov

1. NÁZOV LIEKU

PegIntron 100 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
peginterferón alfa-2b

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 100 mikrogramov peginterferónu alfa-2b a 100 mg sacharózy. Liek sa rekonštituuje odporúčaným spôsobom, poskytne 100 mikrogramov/0,5 ml peginterferónu alfa-2b.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydrogenfosforečnan sodný bezvodý, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, sacharóza a polysorbát 80. Jedna ampulka s rozpúšťadlom obsahuje 0,7 ml vody na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka s práškom, 1 ampulka s rozpúšťadlom
1 injekčná liekovka s práškom, 1 ampulka s rozpúšťadlom, 1 injekčná striekačka, 2 injekčné ihly a 1 čistiaci tampón
4 injekčné liekovky s práškom, 4 ampulky s rozpúšťadlom
4 injekčné liekovky s práškom, 4 ampulky s rozpúšťadlom, 4 injekčné striekačky, 8 injekčných ihliel a 4 čistiacie tampóny
6 injekčných liekoviek s práškom, 6 ampuliek s rozpúšťadlom
12 injekčných liekoviek s práškom, 12 ampuliek s rozpúšťadlom, 12 injekčných striekačiek, 24 injekčných ihliel a 12 čistiacich tampónov
100 mikrogramov/0,5 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po rozpustení použite pripravený roztok okamžite alebo do 24 hodín, ak je uchovávaný v chladničke (2 °C – 8 °C).

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Po odobratí dávky sa musí akýkoľvek zostávajúci roztok zlikvidovať.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/00/131/011 (1 injekčná liekovka s práškom, 1 ampulka s rozpúšťadlom)
EU/1/00/131/012 (1 injekčná liekovka s práškom, 1 ampulka s rozpúšťadlom, 1 injekčná striekačka, 2 injekčné ihly a 1 čistiaci tampón)
EU/1/00/131/013 (4 injekčné liekovky s práškom, 4 ampulky s rozpúšťadlom)
EU/1/00/131/014 (4 injekčné liekovky s práškom, 4 ampulky s rozpúšťadlom, 4 injekčné striekačky, 8 injekčných ihlích a 4 čistiace tampóny)
EU/1/00/131/015 (6 injekčných liekoviek s práškom, 6 ampuliek s rozpúšťadlom)
EU/1/00/131/028 (12 injekčných liekoviek s práškom, 12 ampuliek s rozpúšťadlom, 12 injekčných striekačiek, 24 injekčných ihlích a 12 čistiacich tampónov)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ SARŽE

Č. sarže

14. ZASTRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

PegIntron 100 mcg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

PegIntron 100 mikrogramov – injekčná liekovka s práškom

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

PegIntron 100 mikrogramov prášok na injekciu
peginterferón alfa-2b
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

100 mcg/0,5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa 120 mikrogramov

1. NÁZOV LIEKU

PegIntron 120 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
peginterferón alfa-2b

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 120 mikrogramov peginterferónu alfa-2b a 0,5 ml vody na injekcie. Jedna ampulka s rozpúšťadlom obsahuje 0,5 ml vody na injekcie. Liek sa rekonštituuje odporúčaným spôsobom, poskytne 120 mikrogramov/0,5 ml peginterferónu alfa-2b.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydrogenfosforečnan sodný bezvodý, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, sacharóza a polysorbát 80. Jedna ampulka s rozpúšťadlom obsahuje 0,5 ml vody na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka s práškom, 1 ampulka s rozpúšťadlom
1 injekčná liekovka s práškom, 1 ampulka s rozpúšťadlom, 1 injekčná striekačka, 2 injekčné ihly
a 1 čistiaci tampón
4 injekčné liekovky s práškom, 4 ampulky s rozpúšťadlom
4 injekčné liekovky s práškom, 4 ampulky s rozpúšťadlom, 4 injekčné striekačky, 8 injekčných ihli
a 4 čistiacie tampóny
6 injekčných liekoviek s práškom, 6 ampuliek s rozpúšťadlom
12 injekčných liekoviek s práškom, 12 ampuliek s rozpúšťadlom, 12 injekčných striekačiek,
24 injekčných ihli a 12 čistiacich tampónov
120 mikrogramov/0,5 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po rozpustení použite pripravený roztok okamžite alebo do 24 hodín, ak je uchovávaný v chladničke (2 °C – 8 °C).

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Po odobratí dávky sa musí akýkoľvek zostávajúci roztok zlikvidovať.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/00/131/016 (1 injekčná liekovka s práškom, 1 ampulka s rozpúšťadlom)
EU/1/00/131/017 (1 injekčná liekovka s práškom, 1 ampulka s rozpúšťadlom, 1 injekčná striekačka, 2 injekčné ihly a 1 čistiaci tampón)
EU/1/00/131/018 (4 injekčné liekovky s práškom, 4 ampulky s rozpúšťadlom)
EU/1/00/131/019 (4 injekčné liekovky s práškom, 4 ampulky s rozpúšťadlom, 4 injekčné striekačky, 8 injekčných ihlích a 4 čistiace tampóny)
EU/1/00/131/020 (6 injekčných liekoviek s práškom, 6 ampuliek s rozpúšťadlom)
EU/1/00/131/029 (12 injekčných liekoviek s práškom, 12 ampuliek s rozpúšťadlom, 12 injekčných striekačiek, 24 injekčných ihlích a 12 čistiacich tampónov)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ SARŽE

Č. sarže

14. ZASTRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

PegIntron 120 mcg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:

SN:

NN:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

PegIntron 120 mikrogramov – injekčná liekovka s práškom

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

PegIntron 120 mikrogramov prášok na injekciu
peginterferón alfa-2b
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

120 mcg/0,5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa 150 mikrogramov

1. NÁZOV LIEKU

PegIntron 150 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
peginterferón alfa-2b

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 150 mikrogramov peginterferónu alfa-2b a 0,5 ml vody na injekcie. Jedna ampulka s rozpúšťadlom obsahuje 0,5 ml vody na injekcie. Liek sa rekonštituuje odporúčaným spôsobom, poskytne 150 mikrogramov/0,5 ml peginterferónu alfa-2b.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydrogenfosforečnan sodný bezvodý, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, sacharóza a polysorbát 80. Jedna ampulka s rozpúšťadlom obsahuje 0,5 ml vody na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka s práškom, 1 ampulka s rozpúšťadlom
1 injekčná liekovka s práškom, 1 ampulka s rozpúšťadlom, 1 injekčná striekačka, 2 injekčné ihly a 1 čistiaci tampón
4 injekčné liekovky s práškom, 4 ampulky s rozpúšťadlom
4 injekčné liekovky s práškom, 4 ampulky s rozpúšťadlom, 4 injekčné striekačky, 8 injekčných ihliel a 4 čistiacie tampóny
6 injekčných liekoviek s práškom, 6 ampuliek s rozpúšťadlom
12 injekčných liekoviek s práškom, 12 ampuliek s rozpúšťadlom, 12 injekčných striekačiek, 24 injekčných ihliel a 12 čistiacich tampónov
150 mikrogramov/0,5 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po rozpustení použite pripravený roztok okamžite alebo do 24 hodín, ak je uchovávaný v chladničke (2 °C – 8 °C).

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Po odobratí dávky sa musí akýkoľvek zostávajúci roztok zlikvidovať.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/00/131/021 (1 injekčná liekovka s práškom, 1 ampulka s rozpúšťadlom)
EU/1/00/131/022 (1 injekčná liekovka s práškom, 1 ampulka s rozpúšťadlom, 1 injekčná striekačka, 2 injekčné ihly a 1 čistiaci tampón)
EU/1/00/131/023 (4 injekčné liekovky s práškom, 4 ampulky s rozpúšťadlom)
EU/1/00/131/024 (4 injekčné liekovky s práškom, 4 ampulky s rozpúšťadlom, 4 injekčné striekačky, 8 injekčných ihlích a 4 čistiace tampóny)
EU/1/00/131/025 (6 injekčných liekoviek s práškom, 6 ampuliek s rozpúšťadlom)
EU/1/00/131/030 (12 injekčných liekoviek s práškom, 12 ampuliek s rozpúšťadlom, 12 injekčných striekačiek, 24 injekčných ihlích a 12 čistiacich tampónov)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZASTRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

PegIntron 150 mcg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:

SN:

NN:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

PegIntron 150 mikrogramov – injekčná liekovka s práškom

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

PegIntron 150 mikrogramov prášok na injekciu
peginterferón alfa-2b
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

150 mcg/0,5 ml

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

PegIntron – ampulka s rozpúšťadlom

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Rozpúšťadlo na PegIntron
Voda na injekcie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,7 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa 50 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere

1. NÁZOV LIEKU

PegIntron 50 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere
peginterferón alfa-2b

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedno naplnené pero obsahuje dostatočné množstvo peginterferónu alfa-2b, aby sa poskytlo
50 mikrogramov peginterferónu alfa-2b v 0,5 ml roztoku, ak sa rekonštituuje odporúčaným spôsobom.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydrogenfosforečnan sodný bezvodý, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,
sacharóza a polysorbát 80. Rozpúšťadlo: voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere.

1 pero (CLEARCLICK), 1 injekčná ihla a 2 čistiacie tampóny

4 perá (CLEARCLICK), 4 injekčné ihly a 8 čistiacich tampónov

12 pier (CLEARCLICK), 12 injekčných ihli a 24 čistiacich tampónov

50 mikrogramov/0,5 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie

Pred použitím si prečítajte prílohu s informáciou pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIE), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po rozpustení použite pripravený roztok okamžite alebo do 24 hodín, ak je uchovávaný v chladničke
(2 °C – 8 °C).

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Po podaní dávky pero zlikvidujte vo vhodnom kontajneri.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/00/131/031 (1 pero, 1 injekčná ihla a 2 čistiace tampóny)
EU/1/00/131/032 (4 perá, 4 injekčné ihly a 8 čistiacich tampónov)
EU/1/00/131/034 (12 pier, 12 injekčných ihl a 24 čistiacich tampónov)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

PegIntron 50 mcg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na pere – PegIntron 50 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

PegIntron 50 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
peginterferón alfa-2b
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

50 mcg/0,5 ml

6. INÉ

Pero (CLEARCLICK)

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa 80 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere

1. NÁZOV LIEKU

PegIntron 80 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere
peginterferón alfa-2b

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedno naplnené pero obsahuje dostatočné množstvo peginterferónu alfa-2b, aby sa poskytlo
80 mikrogramov peginterferónu alfa-2b v 0,5 ml roztoku, ak sa rekonštituuje odporúčaným spôsobom.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydrogenfosforečnan sodný bezvodý, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,
sacharóza a polysorbát 80. Rozpúšťadlo: voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere.

1 pero (CLEARCLICK), 1 injekčná ihla a 2 čistiacie tampóny

4 perá (CLEARCLICK), 4 injekčné ihly a 8 čistiacich tampónov

12 pier (CLEARCLICK), 12 injekčných ihli a 24 čistiacich tampónov

80 mikrogramov/0,5 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po rozpustení použite pripravený roztok okamžite alebo do 24 hodín, ak je uchovávaný v chladničke
(2 °C – 8 °C).

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Po podaní dávky pero zlikvidujte vo vhodnom kontajneri.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/00/131/035 (1 pero, 1 injekčná ihla a 2 čistiace tampóny)
EU/1/00/131/036 (4 perá, 4 injekčné ihly a 8 čistiacich tampónov)
EU/1/00/131/038 (12 pier, 12 injekčných ihl a 24 čistiacich tampónov)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

PegIntron 80 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na pere – PegIntron 80 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

PegIntron 80 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
peginterferón alfa-2b
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

80 mcg/0,5 ml

6. INÉ

Pero (CLEARCLICK)

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa 100 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere

1. NÁZOV LIEKU

PegIntron 100 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere
peginterferón alfa-2b

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedno naplnené pero obsahuje dostatočné množstvo peginterferónu alfa-2b, aby sa poskytlo
100 mikrogramov peginterferónu alfa-2b v 0,5 ml roztoku, ak sa rekonštituuje odporúčaným
spôsobom.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Pomocné látky: hydrogenfosforečnan sodný bezvodý, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,
sacharóza a polysorbát 80. Rozpúšťadlo: voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere.
1 pero (CLEARCLICK), 1 injekčná ihla a 2 čistiaci tampóny
4 perá (CLEARCLICK), 4 injekčné ihly a 8 čistiacich tampónov
12 pier (CLEARCLICK), 12 injekčných ihiel a 24 čistiacich tampónov
100 mikrogramov/0,5 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTA) PODÁVANIA

Subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po rozpustení použite pripravený roztok okamžite alebo do 24 hodín, ak je uchovávaný v chladničke
(2 °C – 8 °C).

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Po podaní dávky pero zlikvidujte vo vhodnom kontajneri.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/00/131/039 (1 pero, 1 injekčná ihla a 2 čistiace tampóny)
EU/1/00/131/040 (4 perá, 4 injekčné ihly a 8 čistiacich tampónov)
EU/1/00/131/042 (12 pier, 12 injekčných ihiel a 24 čistiacich tampónov)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

PegIntron 100 mcg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na pere – PegIntron 100 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

PegIntron 100 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
peginterferón alfa-2b
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

100 mcg/0,5 ml

6. INÉ

Pero (CLEARCLICK)

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa 120 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere

1. NÁZOV LIEKU

PegIntron 120 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere
peginterferón alfa-2b

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedno naplnené pero obsahuje dostatočné množstvo peginterferónu alfa-2b, aby sa poskytlo
120 mikrogramov peginterferónu alfa-2b v 0,5 ml roztoku, ak sa rekonštituuje odporúčaným
spôsobom.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydrogenfosforečnan sodný bezvodý, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,
sacharóza a polysorbát 80. Rozpúšťadlo: voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere.
1 pero (CLEARCLICK), 1 injekčná ihla a 2 čistiace tampóny
4 perá (CLEARCLICK), 4 injekčné ihly a 8 čistiacich tampónov
12 pier (CLEARCLICK), 12 injekčných ihiel a 24 čistiacich tampónov
120 mikrogramov/0,5 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po rozpustení použite pripravený roztok okamžite alebo do 24 hodín, ak je uchovávaný v chladničke
(2 °C – 8 °C).

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Po podaní dávky pero zlikvidujte vo vhodnom kontajneri.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/00/131/043 (1 pero, 1 injekčná ihla a 2 čistiace tampóny)
EU/1/00/131/044 (4 perá, 4 injekčné ihly a 8 čistiacich tampónov)
EU/1/00/131/046 (12 pier, 12 injekčných ihiel a 24 čistiacich tampónov)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

PegIntron 120 mcg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na pere – PegIntron 120 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

PegIntron 120 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
peginterferón alfa-2b
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

120 mcg/0,5 ml

6. INÉ

Pero (CLEARCLICK)

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa 150 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere

1. NÁZOV LIEKU

PegIntron 150 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere
peginterferón alfa-2b

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedno naplnené pero obsahuje dostatočné množstvo peginterferónu alfa-2b, aby sa poskytlo
150 mikrogramov peginterferónu alfa-2b v 0,5 ml roztoku, ak sa rekonštituuje odporúčaným
spôsobom.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydrogenfosforečnan sodný bezvodý, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,
sacharóza a polysorbát 80. Rozpúšťadlo: voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere.
1 pero (CLEARCLICK), 1 injekčná ihla a 2 čistiaci tampóny
4 perá (CLEARCLICK), 4 injekčné ihly a 8 čistiacich tampónov
12 pier (CLEARCLICK), 12 injekčných ihiel a 24 čistiacich tampónov
150 mikrogramov/0,5 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po rozpustení použite pripravený roztok okamžite alebo do 24 hodín, ak je uchovávaný v chladničke
(2 °C – 8 °C).

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Po podaní dávky pero zlikvidujte vo vhodnom kontajneri.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/00/131/047 (1 pero, 1 injekčná ihla a 2 čistiace tampóny)
EU/1/00/131/048 (4 perá, 4 injekčné ihly a 8 čistiacich tampónov)
EU/1/00/131/050 (12 pier, 12 injekčných ihiel a 24 čistiacich tampónov)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

PegIntron 150 mcg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na pere – PegIntron 150 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok naplnené v injekčnom pere

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

PegIntron 150 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
peginterferón alfa-2b
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

150 mcg/0,5 ml

6. INÉ

Pero (CLEARCLICK)

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

PegIntron 50 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
PegIntron 80 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
PegIntron 100 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
PegIntron 120 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
PegIntron 150 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
peginterferón alfa-2b

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je PegIntron a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete PegIntron
3. Ako používať PegIntron
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať PegIntron
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je PegIntron a na čo sa používa

Liečivo tohto lieku je bielkovina nazývaná peginterferón alfa-2b, ktorá patrí do skupiny liekov nazývaných interferóny. Interferóny vytvárajú imunitný systém vášho tela na pomoc v boji proti infekciám a závažným ochoreniam. Tento liek sa podáva injekčne do vášho tela, kde pôsobí s vašim imunitným systémom. Tento liek sa používa na liečbu chronickej hepatitídy C, čo je vírusová infekcia pečene.

Dospelí

Kombinácia tohto lieku, ribavirínu a bocepreviru sa odporúča na niektoré typy chronickej infekcie vírusom hepatitídy C (tiež nazývaná infekcia HCV) u dospelých vo veku 18 rokov a starších. Môže sa použiť u dospelých, ktorí neboli predtým liečení na infekciu HCV alebo u ktorých sa predtým použili lieky nazývané interferóny a pegylované interferóny.

Kombinácia tohto lieku a ribavirínu sa odporúča pre dospelých vo veku 18 rokov a starších, ktorí neboli predtým liečení týmito liekmi. Patria sem aj dospelí infikovaní HIV (vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti) v klinicky stabilnom stave. Táto kombinácia sa môže použiť aj na liečbu dospelých pacientov, u ktorých zlyhala liečba interferónom alfa alebo peginterferónom alfa v kombinácii s ribavirínom alebo samotným interferónom alfa.

Ak máte ochorenie, kvôli ktorému je používanie ribavirínu pre vás nebezpečné alebo ak ste už mali problém s jeho užívaním, váš lekár vám pravdepodobne predpíše tento liek samotný.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa v kombinácii s ribavirínom používa u detí vo veku 3 rokov a starších a u dospievajúcich, ktorí sa predtým neliečili na chronickú hepatitídu C.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete PegIntron

Nepoužívajte PegIntron

Pred začiatkom liečby **oznámete svojmu lekárovi**, ak vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte:

- ste **alergický** na peginterferón alfa-2b alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ste **alergický** na akýkoľvek interferón.
- ste niekedy mali závažné **problémy so srdcom**.
- máte **ochorenie srdca**, ktoré nebolo v posledných 6 mesiacoch dostatočne kontrolované.
- máte závažné ochorenie, ktoré vás veľmi oslabuje.
- máte autoimunitnú hepatitídu (zápal pečene) alebo akýkoľvek iný problém s **imunitným systémom**.
- užívate lieky potláčajúce (oslabujúce) imunitný systém.
- máte pokročilé nekontrolované **ochorenie pečene** (iné ako hepatitídu C).
- máte **ochorenie štítnej žľazy**, ktoré nie je dobre kontrolované liekmi.
- máte **epilepsiu**, ochorenie, ktoré spôsobuje kŕče (záchvaty alebo „návaly“).
- sa liečite **telbivudínom** (pozri časť „Iné lieky a PegIntron“).

Ak sa vás ktorýkoľvek z vyššie uvedených stavov týka alebo sa týka dieťaťa, o ktoré sa staráte, PegIntron **nesmiete** používať.

Navyše, deti a dospievajúci **nesmú** používať tento liek, ak mali závažné **nervové alebo duševné problémy**, ako je **závažná depresia** alebo **samovražedné myšlienky**.

Upozornenie: Pred použitím ribavirínu a bocepreviru v kombinácii s týmto liekom si, prosím, prečítajte aj časť „Neužívajte“ v písomnej informácii pre používateľa **ribavirínu a bocepreviru**.

Upozornenia a opatrenia

V prípade závažnej alergickej reakcie (ako sú ťažkosti s dýchaním, sipot alebo žihľavka) okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Predtým, ako začnete používať tento liek, obráťte sa na svojho lekára, ak vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte:

- ste v minulosti mali závažnú **nervovú alebo duševnú poruchu** alebo ste v minulosti **mali závislosť na návykových látkach** (napr. alkohol alebo drogy). Používanie tohto lieku u detí a dospievajúcich so závažnými psychickými poruchami alebo s týmito ochoreniami v minulosti nie je povolené (pozri vyššie časť „Nepoužívajte PegIntron“).
- ste liečení **duševnou chorobou**, alebo ste v minulosti užívali lieky na akúkoľvek inú nervovú alebo duševnú poruchu vrátane **depresie** (ako sú pocity smútku, sklľúčenosti) alebo **samovražedného alebo vražedného správania** (pozri časť 4. „Možné vedľajšie účinky“).
- ste niekedy mali **srdcový infarkt** alebo **problém so srdcom**.
- máte **ochorenie obličiek**, lekár vám môže predpísať nižšiu dávku, ako je zvyčajná, a počas liečby môže pravidelne sledovať hodnoty testov funkcie obličiek v krvi. Ak sa tento liek používa v kombinácii s ribavirínom, váš lekár vás alebo dieťa, o ktoré sa staráte, má starostlivo sledovať pre zníženie počtu červených krviniek.
- máte **cirhózu** alebo iné **problémy s pečeňou** (iné ako hepatitída C).
- sa u vás rozvinú príznaky spojené s **prechladnutím** alebo s inou infekciou dýchacích ciest, ako sú **horúčka, kašeľ** alebo akékoľvek **ťažkosti s dýchaním**.
- ste **diabetik** (máte cukrovku) alebo máte **vysoký krvný tlak**, váš lekár vás alebo dieťa, o ktoré sa staráte, môže požiadať, aby ste sa podrobili očnému vyšetreniu.
- ste v minulosti trpeli na akékoľvek závažné **ochorenie postihujúce dýchanie alebo krv**.
- máte kožné ochorenie, **psoriázu** alebo **sarkoidózu**, ktoré sa môžu počas používania tohto lieku zhoršiť.
- plánujete **otehotniť**, poraďte sa o tom s vaším lekárom pred začatím používania tohto lieku.

- **transplantovali vám orgán**, obličku alebo pečeň, liečba interferónom môže zvýšiť riziko odmietnutia. Určite to prediskutujte so svojim lekárom.
 - sa práve liečite aj kvôli infekcii vírusom **HIV** (pozri časť „Iné lieky a PegIntron“).
 - máte v súčasnosti alebo ste niekedy mali infekciu vírusom hepatitídy B, keďže váš lekár vás môže chcieť pozornejšie sledovať.
- Upozornenie: Pred použitím ribavirínu v kombinácii s týmto liekom si, prosím, prečítajte časť „Upozornenia a opatrenia“ v písomnej informácii pre používateľa **ribavirínu**.

Problémy so zubami a ústami sa zaznamenali u pacientov, ktorí dostávali tento liek v kombinácii s ribavirínom. Môže sa u vás vyvinúť **ochorenie ďasien**, ktoré môže viesť k vypadávaniu zubov. Môže sa u vás objaviť **sucho v ústach** alebo **vracanie**, obe môžu poškodiť vaše zuby. Je dôležité, aby ste si dôkladne čistili zuby dvakrát denne, aby ste si vypláchli ústa, ak vraciate, a pravidelne chodili na zubné prehliadky.

Počas liečby sa u niektorých pacientov môžu vyskytnúť **problémy s očami** alebo v zriedkavých prípadoch strata videnia. Pred začiatkom vašej liečby vám má váš lekár urobiť očné vyšetrenie. V prípade akýchkoľvek zmien vo videní ich musíte oznámiť svojmu lekárovi a podstúpiť okamžité a dôkladné očné vyšetrenie. Ak máte ochorenie, ktoré môže viesť k očným problémom v budúcnosti (napr. cukrovka alebo vysoký krvný tlak), máte počas liečby podstúpiť pravidelné očné vyšetrenia. Ak bude vaša očná porucha závažnejšia alebo ak sa u vás vyvinú nové očné poruchy, vaša liečba sa ukončí.

Počas liečby PegIntronom vám lekár môže odporučiť piť viac tekutín na predídenie nízkemu tlaku krvi.

Pred začiatkom liečby a počas liečby vám lekár urobí rozbor krvi na uistenie, že liečba, ktorú podstupujete, je bezpečná a účinná.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa neodporúča používať u pacientov mladších ako 3 roky.

Iné lieky a PegIntron

Oznámte, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte:

- teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky alebo vitamíny/výživové doplnky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis.
 - ste infikovaný **vírusom čínskej imunitnej nedostatočnosti** (HIV pozitívny) aj **vírusom hepatitídy C** (HCV) a liečte sa liekom (liekmi) proti HIV - [nukleozidovým inhibítorom reverznej transkriptázy (NRTI) a/alebo vysoko aktívnou antiretrovírusovou liečbou (**HAART**)].
- Váš lekár bude u vás sledovať prejavy a príznaky týchto ochorení.

- Užívanie tohto lieku v kombinácii s ribavirínom a liekom/liekmi proti HIV môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, zlyhávania pečene a neobvyklých zmien krvi: zníženie počtu červených krviniek, bielych krviniek a buniek zrážania krvi nazývaných krvné doštičky. Pacienti s pokročilým ochorením pečene, ktorí dostávajú HAART, môžu mať zvýšené riziko zhoršenia pečeňových funkcií. Preto môže prídavná liečba týmto liekom samotným alebo v kombinácii s ribavirínom zvýšiť ich riziko.

Zidovudín alebo **stavudín** – nie je isté, či ribavirín neovplyvní spôsob, akým tieto lieky účinkujú. Preto vám budú pravidelne kontrolovať krv, aby bolo isté, že sa infekcia HIV nezhoršuje. Ak sa infekcia zhorší, váš lekár rozhodne, či je potrebné zmeniť vašu liečbu ribavirínom alebo nie. Okrem toho pacienti, ktorí sa liečia kombinovanou liečbou týmto liekom a ribavirínom spolu so **zidovudínom**, môžu mať zvýšené riziko rozvoja málokrvnosti (nízky počet červených krviniek). Preto sa používanie zidovudínu s kombinovanou liečbou týmto liekom a ribavirínom neodporúča.

Upozornenie: Pred použitím ribavirínu v kombinácii s týmto liekom si, prosím, prečítajte časť „Iné lieky“ v písomnej informácii pre používateľa **ribavirínu**.

- užívate **telbivudín**. Ak s týmto liekom alebo ktorýmkoľvek typom interferónu v injekčnej forme užívate **telbivudín**, je u vás vyššie riziko vzniku periférnej neuropatie (znížená citlivosť, pocity

a/alebo pálenia v rukách a/alebo nohách). Tieto udalosti môžu byť tiež závažnejšie. Nesmiete preto používať tento liek v rovnakom čase ako telbivudín.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

V štúdiách na brezivých zvieratách interferóny niekedy spôsobili spontánny potrat. Účinok tohto lieku na tehotenstvo u ľudí nie je známy. Dievčatá alebo ženy v plodnom veku musia počas liečby týmto liekom používať účinné prostriedky na zabránenie počatia.

Ribavirín môže byť veľmi škodlivý pre plod. Preto, ak jestvuje akákoľvek možnosť otehotnenia, musíte vy a váš partner dodržiavať vo svojej sexuálnej aktivite **zvláštne opatrenia**:

- Keď ste **dievča** alebo **žena** v plodnom veku a užívate ribavirín:

musíte mať negatívny tehotenský test pred začatím liečby, každý mesiac v priebehu liečby a počas 4 mesiacov po jej ukončení. Počas užívania ribavirínu a počas 4 mesiacov po ukončení liečby musíte používať účinné prostriedky na zabránenie počatia. Poradte sa o tom s vaším lekárom.

- Keď ste **muž**, ktorý užíva ribavirín:

nepraktizujte pohlavný styk s tehotnou ženou bez **použitia kondómu**. Ak vaša partnerka nie je tehotná, ale je v plodnom veku, musí si robiť tehotenský test každý mesiac v priebehu vašej liečby a počas ďalších 7 mesiacov po jej ukončení. Počas užívania ribavirínu a počas 7 mesiacov po ukončení liečby musíte používať účinné prostriedky na zabránenie počatia. Poradte sa o tom s vaším lekárom.

Dojčenie

Nie je známe, či tento liek prechádza do ľudského mlieka. Preto nesmiete **dojčiť**, keď používate tento liek. Poradte sa so svojim lekárom.

Upozornenie: Pred použitím ribavirínu v kombinácii s týmto liekom si, prosím, prečítajte časť „Tehotenstvo a dojčenie“ v písomnej informácii pre používateľa **ribavirínu**.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak sa počas používania tohto lieku cítite unavený, ospalý alebo zmätený, nevedzte vozidlá a neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje.

PegIntron obsahuje sacharózu

Tento liek obsahuje sacharózu. Ak neznáte niektoré cukry, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 0,7 ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať PegIntron

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istí, pýtajte sa ho alebo sa pýtajte u svojho lekára alebo lekárnika.

Všeobecné informácie o používaní tohto lieku

Lekár určil správnu dávku tohto lieku na základe vašej hmotnosti alebo hmotnosti dieťaťa, o ktoré sa staráte. Ak to bude potrebné, dávka sa môže počas liečby zmeniť.

Tento liek je určený na podkožné použitie. To znamená, že sa podáva krátkou injekčnou ihlou do tukového tkaniva tesne pod kožou. Ak si budete sami podávať tento liek, naučia vás, ako si injekciu pripravíte a podáte. **Podrobné pokyny o podkožnom podaní sú uvedené na konci tejto písomnej informácie (pozri časť „Ako si sám podať injekciu PegIntronu“).**

Voda na injekcie a prášok PegIntron sa dodávajú v samostatných ampulkách. Tesne predtým, ako si plánujete podať injekciu, si pripravte dávku pridaním vody na injekcie k prášku PegIntronu a použite ju okamžite. Pred podaním injekcie si starostlivo prezrite pripravený roztok. Roztok má byť číry a bezfarebný. Ak má roztok zmenenú farbu (farba je odlišná od pôvodnej) alebo sú v roztoku prítomné čiastočky, roztok nepoužívajte. Akýkoľvek roztok, ktorý zostal v injekčnej liekovke po podaní injekcie, zlikvidujte. Pokyny na likvidáciu sú uvedené v časti 5 „Ako uchovávať PegIntron“.

Tento liek si podávajte raz do týždňa v ten istý deň. Podávanie v tom istom dennom čase každý týždeň vám pomôže nezabudnúť podať si liek.

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Neprekračujte odporúčané dávkovanie a používajte ho tak dlho, ako vám ho predpísal.

Ak vám váš lekár predpísal tento liek s ribavirínom alebo s ribavirínom a boceprevirom, prečítajte si, prosím, písomnú informáciu pre používateľa ribavirínu a bocepreviru predtým, ako začnete s kombinovanou liečbou.

Použitie u dospelých – PegIntron v kombinovanej liečbe

Ak sa tento liek podáva s kapsulami ribavirínu, obvyčajne sa podáva v dávke 1,5 mikrogramu na kilogram telesnej hmotnosti raz za týždeň. Ak máte poruchu funkcie obličiek, vaša dávka môže byť nižšia v závislosti od vašej funkcie obličiek.

Použitie u dospelých - samotný PegIntron

Ak sa tento liek podáva samotný, obvyčajne sa podáva v dávke 0,5 alebo 1,0 mikrogramu na kilogram telesnej hmotnosti raz za týždeň počas 6 mesiacov až 1 roka. Keď máte ochorenie obličiek, vaša dávka môže byť, podľa funkcie vašich obličiek, nižšia. Dávku, ktorá bude pre vás vhodná, určí váš lekár.

Použitie u detí vo veku 3 rokov a starších a dospievajúcich

PegIntron sa bude podávať v kombinácii s ribavirínom. Dávka PegIntronu sa určuje výpočtom podľa výšky a hmotnosti. Dávku, ktorá bude vhodná pre vás alebo pre dieťa, o ktoré sa staráte, určí váš lekár. Dĺžka vašej liečby alebo liečby dieťaťa, o ktoré sa staráte, môže trvať až 1 rok, podľa toho, ako usúdi váš lekár.

Všetci pacienti

Ak si tento liek podávate sami, uistite sa, prosím, že na balení vášho lieku je zreteľne uvedená dávka, ktorú predpísal lekár.

Ak použijete viac PegIntronu, ako máte

Informujte o tom čo najskôr vášho lekára alebo zdravotníckeho pracovníka alebo lekára alebo zdravotníckeho pracovníka dieťaťa, o ktoré sa staráte.

Ak zabudnete použiť PegIntron

Použite/podajte dávku tohto lieku hneď, ako si spomeniete, ale len ak sú 1 – 2 dni od zabudnutej dávky. Ak je už takmer čas na vašu ďalšiu injekciu, nezdvojnásobujte dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku, ale pokračujte v liečbe ako zvyčajne.

Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik alebo lekára alebo lekárnik dieťaťa, o ktoré sa staráte.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Hoci sa nemusia vyskytnúť všetky tieto vedľajšie účinky, v prípade že sa vyskytnú, môžu vyžadovať lekársku starostlivosť. Keď sa používa tento liek samotný, niektoré z týchto účinkov sa vyskytujú s menšou pravdepodobnosťou a niektoré sa nevyskytovali vôbec.

Psychické ochorenia a centrálny nervový systém:

Niektorí ľudia sa stanú deprimovaní, keď používajú tento liek samotný alebo sa liečia kombináciou s ribavirínom a v niekoľkých prípadoch mali ľudia myšlienky o tom, že ohrozia život druhých, samovražedné myšlienky alebo sa správali agresívne (niekedy namierené proti druhým). Niekoľko pacientov skutočne spáchalo samovraždu. Vyhľadajte pohotovostnú starostlivosť, ak zbadáte, že sa stávate depresívny alebo že máte samovražedné myšlienky alebo že sa zmenilo vaše správanie. Požiadajte niekoho z rodiny alebo blízkeho priateľa, aby vám pomohol všimnúť si u vás prejavy depresie alebo zmeny vášho chovania.

Deti a dospelávajúci sú počas liečby týmto liekom a ribavirínom obzvlášť náchylní na rozvoj depresie. Ak sa u nich prejaví príznaky nezvyčajného správania, sú depresívni alebo chcú ublížiť sebe alebo iným, okamžite sa spojte s lekárom alebo vyhľadajte pohotovosť.

Rast a vývin (deti a dospelávajúci):

Niektoré deti a dospelávajúci počas jednoročnej liečby týmto liekom v kombinácii s ribavirínom nenarástli alebo nepribrali na telesnej hmotnosti toľko, ako sa očakávalo. Niektoré deti nedosiahli svoju predpokladanú výšku počas 1–5,5 rokov po ukončení liečby.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, ktoré sa vyskytli počas liečby, **okamžite vyhľadajte svojho lekára**:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- problémy s dýchaním (vrátane dýchavičnosti),
- pocit depresie,
- problém so spánkom, myslením alebo sústredením, závraty,
- silná bolesť v žalúdku alebo kŕče,
- horúčka alebo zimnica, ktorá začína po niekoľkých týždňoch liečby,
- bolestivé alebo zapálené svaly (niekedy závažné).

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolesť na hrudi, zmeny v spôsobe, akým bije vaše srdce,
- zmätenosť,
- ťažkosti s udržaním pozornosti, pocit znecitlivenia alebo brnenia,
- bolesť v dolnej časti chrbta alebo v boku, ťažkosti alebo neschopnosť močiť,
- problémy s vašimi očami alebo s vašim zrakom alebo sluchom,
- závažné alebo bolestivé začervenanie vašej kože alebo sliznice,
- závažné krvácanie z vášho nosa, ďasien alebo ktorejkoľvek časti vášho tela.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- túžba ublížiť si,
- halucinácie.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- kŕč („záchvat“),
- krv alebo zrazeniny v stolici (alebo čierna, dechtová stolica).

Vedľajšie účinky s neznámou častotou (častot sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- túžba ublížiť iným.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa zaznamenali **u dospelých** zahŕňajú:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- pocit depresie, podráždenia, problémy so zaspávaním alebo so spánkom, pocit úzkosti alebo nervozity, ťažkosti so sústredením, kolísanie nálady,

- bolesť hlavy, závrat, pocit únavy, zimnica, horúčka, príznaky podobné chrípke, vírusová infekcia, slabosť,
- ťažkosti s dýchaním, faryngitída (bolesť v hrdle), kašeľ,
- bolesť žalúdka, vracanie, nevoľnosť, hnačka, strata chuti do jedla, úbytok hmotnosti, sucho v ústach,
- vypadávanie vlasov, svrbenie, suchá koža, vyrážka, podráždenie alebo začervenanie (a zriedkavo poškodenie kože) v mieste injekcie,
- zníženie počtu červených krviniek (čo môže spôsobiť vyčerpanosť, dýchavičnosť, závrat), zníženie niektorých bielych krviniek (čo spôsobuje väčšiu náchylnosť k rôznym infekciám),
- bolesť v kĺboch a svaloch, bolesť svalov a kostí.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zníženie počtu buniek spôsobujúcich zrážanie krvi nazývaných krvné doštičky, čo môže mať za následok náchylnosť na tvorbu modrín a spontánne (samovoľné) krvácanie, nadmerná hladina kyseliny močovej (ako pri dne) v krvi, nízka hladina vápnika v krvi,
- zníženie aktivity štítnej žľazy (čo môže vyvolať pocit únavy, depresie, zvýšenie citlivosti na chlad a iné príznaky), zvýšenie aktivity štítnej žľazy (čo môže spôsobiť nervozitu, neznášanlivosť horúčavy a nadmerné potenie, úbytok na hmotnosti, búšenie srdca, triašku), opuchnuté žľazy (opuchnuté lymfatické uzliny), smäd,
- zmenené správanie alebo agresívne správanie (niekedy namierené proti iným), nepokoj, nervozita, pocit ospalosti, problém so spánkom, nezvyčajné sny, nedostatok záujmu o činnosti, nedostatok záujmu o pohlavný styk, problém s erekciou, zvýšenie chuti do jedla, zmätenosť, chvejúce sa ruky, slabá koordinácia, závrat (pocit točenia), necitlivosť, pocit bolesti alebo brnenia, zvýšená alebo znížená citlivosť na dotyk, napnuté svaly, bolesť končatín, artritída, migréna, zvýšené potenie,
- bolesť alebo infekcia oka, rozmazané videnie, suché alebo uslzené oči, zmeny sluchu/strata sluchu, zvonenie v ušiach,
- sinusitída, infekcie dýchacej sústavy, upchatý nos, nádcha, ťažkosti s rečou, krvácanie z nosa, opary (herpes simplex), hubové alebo bakteriálne infekcie, infekcia ucha/bolesť ucha,
- porucha trávenia (žalúdočné ťažkosti), pálenie záhy, začervenanie alebo bolesť v ústach, pocit pálenia na jazyku, červené alebo krvácajúce ďasná, zápcha, črevný plyn, nafúknutie, hemoroidy, bolesť jazyka, zmeny chuti, problémy so zubami, nadmerná strata vody v tele, zväčšenie pečene,
- psoriáza, citlivosť na slnečné svetlo, vyrážka s vyvýšenými škvrnitými rankami, sčervenanie kože alebo kožné poruchy, opuchnutá tvár, opuchnuté ruky alebo chodidlá, ekzém (zapálená, červená, svrbivá a suchá koža s možnými mokvajúcimi ranami), akné, žihľavka, nezvyčajná štruktúra vlasov, porucha nechťov, bolesť v mieste podania injekcie,
- ťažké, nepravidelné, menštruačné krvácanie alebo vynechanie menštruačného krvácania, nezvyčajne silné a predĺžené menštruačné krvácanie, problém postihujúci vaječníky alebo pošvu, bolesť v panvových, sexuálny problém, podráždenie prostaty, zvýšenie potreby močiť,
- bolesť na hrudi, bolesť na pravej strane v okolí rebier, pocit nepohody, nízky alebo vysoký krvný tlak, pocit mdloby, začervenanie, palpitácie (búšenie srdca), rýchly tlkot srdca.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- samovražda, pokus o samovraždu, samovražedné myšlienky, panický záchvat, preludy, halucinácia,
- reakcia z precitlivenosti na liek, srdcový infarkt, zápal podžalúdkovej žľazy, bolesť v kosti a diabetes mellitus (cukrovka),
- škvrny podobné chumáčom bavlny (biele zhluky na sietnici).

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- diabetická ketoacidóza (ochorenie z dôvodu tvorby ketolátok v krvi ako následok nekontrolovanej cukrovky),
- záchvaty (kŕče) a bipolárne poruchy (poruchy nálady, ktoré sa vyznačujú kolísavými epizódami smútku a vzrušenia),
- očné problémy vrátane zmien zraku, poškodenie sietnice, nepriechodnosť sietnicovej tepny, zápal optického nervu, opuch oka,

- kongestívne srdcové zlyhávanie, nezvyčajný srdcový rytmus, perikarditída (zápal blany obklopujúcej srdce), zápal a degenerácia (oslabenie) svalového tkaniva a periférnych nervov, problémy s obličkami,
- sarkoidóza (ochorenie charakterizované pretrvávajúcou horúčkou, úbytkom na hmotnosti, bolesťou a opuchom kĺbov, kožnými ranami a opuchnutými žľazami).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- aplastická anémia, mozgová porážka (mozgovocievne príhody), toxická epidermálna nekrolýza/Stevensov-Johnsonov syndróm/multiformný erytém (spektrum vyrážok s rôznym stupňom závažnosti vrátane úmrtia, ktoré môžu byť spojené s pľuzgiermi v ústach, nose, očiach a iných slizniciach a olupovaním postihnutej oblasti kože),
- veľmi zriedkavo sa pri interferónoch alfa vyskytla strata vedomia, väčšinou u starších pacientov liečených vysokými dávkami.

Vedľajšie účinky s neznámou častotou (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- čistá aplázia červených krviniek (ochorenie, pri ktorom telo prestalo tvoriť červené krvinky alebo znížilo ich tvorbu). To spôsobuje závažnú anémiu, príznaky, ktoré môžu zahŕňať nezvyčajnú únavu a nedostatok energie.
- ochrnutie tváre (slabosť a prepadnutie jednej strany tváre), závažné alergické reakcie, ako je angioedém (alergické kožné ochorenie charakterizované opuchnutými škvrnami, ktoré postihujú kožu a jej podkožné vrstvy, sliznice a niekedy aj vnútorné orgány), mania (nadmerné alebo nezmyselné nadšenie), perikardiálny výpotok (hromadenie tekutiny, ktorá sa tvorí medzi osrdcovníkom (blana obklopujúca srdce) a samotným srdcom), Wegrov-Koyanagiho-Haradov syndróm (autoimunitná zápalová porucha postihujúca oči, kožu a sliznice uší, mozog a miechu), zmena zafarbenia jazyka.
- myšlienky o ohrozovaní života iných.
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc).
- pľúcna arteriálna hypertenzia - ochorenie závažného zúženia krvných ciev v pľúcach, ktoré vedie k vysokému krvnému tlaku v krvných cievach, ktoré vedú krv zo srdca do pľúc. Môže sa vyskytnúť najmä u pacientov s rizikovými faktormi ako je infekcia HIV alebo závažné pečenné problémy (cirhóza). Tento vedľajší účinok sa môže vyvinúť v rôznych časových bodoch počas liečby, zvyčajne niekoľko mesiacov po začatí liečby liekom PegIntron.
- reaktivácia hepatitídy B u pacientov súbežne nakazených vírusom hepatitídy C a B (opätovné ochorenie na hepatitídu B).

Ak ste **dospelý pacient liečený HAART a máte súbežnú infekciu HCV/HIV**, pridanie tohto lieku a ribavirínu môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, zlyhávania pečene a rozvoja neobvyklých zmien krvi (zníženie počtu červených krviniek, ktoré prenášajú kyslík, určitých bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekcii a buniek spôsobujúcich zrážanie krvi, ktoré sa nazývajú krvné doštičky).

Pri použití kombinácie tohto lieku a kapsúl ribavirínu u (dospelých) pacientov so súbežnou infekciou HCV/HIV, ktorí sa liečia HAART, sa vyskytovali nasledujúce ďalšie vedľajšie účinky (neuvedené vyššie):

- orálna kandidóza (afly v ústach),
- porucha metabolizmu tukov,
- znížený počet CD4 lymfocytov,
- zníženie chuti do jedla,
- bolesť chrbta,
- hepatitída,
- bolesť končatín,
- a rôzne neobvyklé laboratórne krvné hodnoty.

Vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

Nasledujúce vedľajšie účinky sa vyskytovali u detí a dospievajúcich:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- strata chuti do jedla, závrat, bolesť hlavy, vracanie, nevoľnosť, bolesť žalúdka,

- vypadávanie vlasov, suchá koža, bolesť kĺbov a svalov, sčervenanie v mieste podania injekcie,
- pocit podráždenia, pocit únavy, pocit choroby, bolesť, zimnica, horúčka, príznaky podobné chrípke, slabosť, zníženie rýchlosti rastu (výšky a hmotnosti pre daný vek),
- zníženie počtu červených krviniek, ktoré môže spôsobiť únavu, dýchavičnosť, závrat.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- hubová infekcia, bežné prechladnutie, opary, faryngitída (bolesť v hrdle), sinusitída, infekcia ucha, kašeľ, bolesť hrdla, pocit chladu, bolesť oka,
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré môže spôsobiť ľahkú tvorbu modrín a spontánne krvácanie, opuchnuté žľazy (opuchnuté lymfatické uzliny), nezvyčajné výsledky krvných testov štítnej žľazy, zníženie aktivity štítnej žľazy, ktoré môže vyvolať pocit únavy, depresie, zvýšenie citlivosti na chlad a iné príznaky,
- myšlienky alebo pokusy o sebaopoškodenie, agresívne správanie, nepokoj, hnev, zmeny nálad, nervozita alebo nepokoj, depresia, pocit úzkosti, problémy so zaspávaním alebo so spánkom, citová nestabilita, nízka kvalita spánku, pocit ospalosti, porucha pozornosti,
- zmeny chuti, hnačka, žalúdočné ťažkosti, bolesť v ústach,
- mdloba, palpitácie (búšenie srdca), rýchly pulz srdca, sčervenanie, krvácanie z nosa,
- afty v ústach, popraskané pery a trhliny v kútikoch úst, vyrážka, sčervenanie kože, svrbenie, ekzém (zapálená, červená, svrbíaca a suchá koža s možnými mokvajúcimi kôrkami), akné,
- bolesť chrbta, bolesť svalov a kostí, bolesť končatín, suchosť, bolesť, vyrážka, podráždenie alebo svrbenie v mieste podania injekcie.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 100 osôb):

- bolestivé alebo problematické močenie, časté močenie, prítomnosť nadmerného množstva bielkovín v moči, bolestivá menštruácia,
- svrbenie v oblasti konečníka (mrle alebo škrkavky), zápal výstelky sliznice žalúdka a čriev, zapálené dŕasná, zväčšenie pečene,
- nezvyčajné správanie, emočná porucha, strach, nočné mory, triaška, znížená citlivosť na dotyk, pocit necitlivosti alebo brnenia, bolesť vyžarujúca pozdĺž dráhy jedného alebo viacerých nervov, ospalosť,
- krvácanie zo sliznice, ktorá pokrýva vnútorný povrch očných viečok, svrbenie očí, bolesť oka, rozmazané videnie, neznášanlivosť svetla,
- nízky krvný tlak, bledosť, nepríjemný pocit v nose, nádcha, sipot, problémové dýchanie, bolesť na hrudi alebo nepríjemný pocit,
- sčervenanie, opuch, bolesť kože, pásový opar, citlivosť kože na slnečné svetlo, vyrážka s vyvýšenými škvrnitými časťami, zmena sfarbenia kože, olupovanie kože, skrátenie svalového tkaniva, svalové zášklby, bolesť tváre, modriny.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytnú akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prilohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

Upozornenie pre dospelých pacientov s predpísanou kombinovanou liečbou tohto lieku, bocepreviru a rimepreviru: Prečítajte si, prosím, časť “Možné vedľajšie účinky” v písomnej informácii pre používateľa týchto liekov.

5. Ako uchovávať PegIntron

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Použite pripravený roztok (roztok, ktorý ste pripravili pridaním vody na injekcie k prášku PegIntron) okamžite alebo do 24 hodín, ak je uchovávaný v chladničke (2 °C – 8 °C).

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete zmenu farby prášku, ktorá má byť biela. Pripravený roztok má byť číry a bezfarebný. Ak má roztok zmenenú farbu alebo sú v ňom prítomné pevné častice, liek nepoužite. Injekčné liekovky PegIntron sú určené len na jednorazové použitie. Akýkoľvek nepoužitý materiál zlikvidujte.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo PegIntron obsahuje

- Liečivo je peginterferón alfa-2b.

PegIntron 50 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 50 mikrogramov peginterferónu alfa-2b stanoveného ako bielkovinová báza.

Každá injekčná liekovka poskytuje 50 mikrogramov/0,5 ml injekčného roztoku, ak sa rekonštituuje podľa odporúčania.

PegIntron 80 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 80 mikrogramov peginterferónu alfa-2b stanoveného ako bielkovinová báza.

Každá injekčná liekovka poskytuje 80 mikrogramov/0,5 ml injekčného roztoku, ak sa rekonštituuje podľa odporúčania.

PegIntron 100 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mikrogramov peginterferónu alfa-2b stanoveného ako bielkovinová báza.

Každá injekčná liekovka poskytuje 100 mikrogramov/0,5 ml injekčného roztoku, ak sa rekonštituuje podľa odporúčania.

PegIntron 120 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 120 mikrogramov peginterferónu alfa-2b stanoveného ako bielkovinová báza.

Každá injekčná liekovka poskytuje 120 mikrogramov/0,5 ml injekčného roztoku, ak sa rekonštituuje podľa odporúčania.

PegIntron 150 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 150 mikrogramov peginterferónu alfa-2b stanoveného ako bielkovinová báza.

Každá injekčná liekovka poskytuje 150 mikrogramov/0,5 ml injekčného roztoku, ak sa rekonštituuje podľa odporúčania.

- Ďalšie zložky sú:

Prášok: hydrogenfosforečnan sodný bezvodý; dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného; sacharóza a polysorbát 80.

Rozpúšťadlo: voda na injekcie.

Ako vyzerá PegIntron a obsah balenia

Tento liek je prášok a rozpúšťadlo (tekutina) na injekčný roztok.

Biely prášok sa nachádza v 2 ml sklenenej injekčnej liekovke a číre a bezfarebné rozpúšťadlo je v 2 ml sklenenej ampulke.

PegIntron je dostupný v rôznych veľkostiach balenia:

- 1 injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok a 1 ampulka s rozpúšťadlom na injekciu;
- 1 injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok, 1 ampulka s rozpúšťadlom na injekciu, 1 injekčná striekačka, 2 injekčné ihly a 1 čistiaci tampón;
- 4 injekčné liekovky s práškom na injekčný roztok a 4 ampulky s rozpúšťadlom na injekciu;
- 4 injekčné liekovky s práškom na injekčný roztok, 4 ampulky s rozpúšťadlom na injekciu, 4 injekčné striekačky, 8 injekčných ihli a 4 čistiace tampóny;
- 6 injekčných liekoviek s práškom na injekčný roztok a 6 ampuliek s rozpúšťadlom na injekciu;
- 12 injekčných liekoviek s práškom na injekčný roztok, 12 ampuliek s rozpúšťadlom na injekciu, 12 injekčných striekačiek, 24 injekčných ihli a 12 čistiacich tampónov.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 610 111
dpoc_czech@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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 532 2300
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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Ako si sám podať injekciu PegIntron?

Zdravotnícky pracovník vám vysvetlí, ako si budete sami podávať tento liek. Nepokúšajte sa podávať si liek sami, pokiaľ si nie ste istý, že rozumiete postupu a požiadavkám na podanie injekcie. Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako si máte sami podať tento liek. Prečítajte si, prosím, pozorne tieto inštrukcie a nasledujte ich krok za krokom.

Príprava

Predtým, než začnete, zhromaždíte si všetky potrebné veci:

- injekčnú liekovku s práškom na injekciu PegIntron;
 - ampulku s vodou na injekcie, rozpúšťadlom na prípravu injekcie PegIntronu;
 - 1 ml striekačku;
 - dlhú ihlu (napr. 0,8 x 40 mm [kalibru 21, 1,5 palca]), ktorá sa použije na pridanie vody na injekcie do injekčnej liekovky s práškom PegIntron;
 - krátku ihlu (napr. 0,3 x 13 mm [kalibru 30, 0,5 palca]) určenú na podkožnú (subkutánnu) injekciu;
 - tampón na čistenie.
- Dôkladne si umyte ruky.

Rozpustenie prášku na injekciu PegIntron

Pred rozpustením môže tento liek vyzerieť buď ako biela pevná hmota tvaru tablety, ktorá je vcelku alebo je rozdrobená na malé časti, alebo ako biely prášok.

Keď sa celé množstvo rozpúšťadla zmieša s celým množstvom prášku PegIntron, bude mať roztok správnu koncentráciu na odmeranie vašej dávky (t.j. množstvo označené na štítku je obsiahnuté v 0,5 ml).

Malý objem sa stratí počas prípravy tohto lieku na injekčné podanie, odmerania dávky a podávania.

Každá injekčná liekovka preto obsahuje malé množstvo rozpúšťadla a prášku PegIntron navyše, aby sa zaistilo podanie označenej dávky v 0,5 ml injekčného roztoku PegIntronu.

- Odstráňte ochranné viečko z injekčnej liekovky PegIntronu.
- Očistite gumový vrch injekčnej liekovky sterilným tampónom. Môžete si ho odložiť na očistenie kože v mieste, kde si budete pichať injekciu.
- Vyberte striekačku z obalu a **nedotýkajte sa hrotu striekačky.**
- Zoberte dlhú ihlu a nasadte ju pevne na hrot striekačky.
- Odstráňte kryt ihly tak, aby ste sa jej nedotkli a nechajte si striekačku s ihlou v ruke.
- Jemne poklepte na vrch ampulky s rozpúšťadlom, aby ste zabezpečili, že všetka tekutina bude v dolnej časti ampulky.
- Odlomte vrch ampulky s rozpúšťadlom.
- Vsuňte ihlu do ampulky s rozpúšťadlom a natiahnite celý objem rozpúšťadla.
- Potom vsuňte ihlu cez gumový vrch injekčnej liekovky PegIntronu. Jemne priložte hrot ihly k sklenenej stene injekčnej liekovky tak, aby ste sa rukami nedotkli očisteného vrchu injekčnej liekovky.
- **POMALY** vstreknite rozpúšťadlo tak, aby prúd tekutiny smeroval na sklenenú stenu injekčnej liekovky. Nesmerujte prúd priamo na bielu pevnú hmotu alebo prášok ani tekutinu nevstrekujte rýchlo, pretože to spôsobuje tvorbu väčšieho množstva bublín. Niekoľko minút môže byť roztok zakalený alebo sa v ňom môžu tvoriť bubliny. Je to normálne a nie je to dôvodom pre obavy. Aby sa rozpustil celý obsah, krúžte injekčnou liekovkou PegIntronu jemnými otáčavými pohybmi, pričom nechajte ihlu s pripojenou striekačkou v injekčnej liekovke.
- **Injekčnou liekovkou netraste**, ale otočte ju jemne hore dnom, pokým sa všetok prášok v injekčnej liekovke nerozpustí.
- Teraz má byť celý obsah rozpustený.
- Postavte injekčnú liekovku dolu dnom a nechajte všetky bubliny prítomné v roztoku vyplávať na jeho povrch. Keď sa všetky bubliny presunú na jeho povrch, máte mať číry roztok s malým prstencom jemných bublín okolo jeho povrchu. Tento roztok použite okamžite. Ak nie je možné ho použiť okamžite, roztok sa môže uchovávať v chladničke počas 24 hodín.

Odmeranie dávky PegIntronu z rozpusteného prášku na injekciu

Jednou rukou otočte injekčnú liekovku so striekačkou hore dnom. Zabezpečte, aby špička ihly bola v pripravenom roztoku PegIntron. Druhú ruku máte voľnú na pohybovanie piestom. Potiahnite piest pomaly smerom k sebe tak, aby ste do striekačky natiahli o niečo viac, ako je dávka, ktorú vám predpísal lekár.

Držte striekačku s ihlou v injekčnej liekovke smerom nahor. Odpojte striekačku od dlhej ihly a nechajte ihlu v injekčnej liekovke, nedotknite sa pritom hrotu striekačky. Zoberte krátku ihlu a nasadte ju pevne na hrot striekačky. Odstráňte kryt z ihly a skontrolujte, či v striekačke nie sú vzduchové bubliny. Ak sa tam nejaké bubliny nachádzajú, potiahnite piest mierne k sebe, jemne poklepte na striekačku, pričom ihla smeruje nahor, až kým bubliny nezmiznú. Pomaly potlačte piest nahor a nastavte správnu dávku. Nasuňte kryt na ihlu a položte striekačku s ihlou na rovný povrch.

Zaistite, aby roztok mal izbovú teplotu do 25 °C. Ak je roztok studený, zohrejte striekačku v dlaniach. Pred podaním pohľadom skontrolujte pripravený roztok: nepoužite ho, ak má zmenenú farbu (zmena pôvodnej farby roztoku) alebo ak sú v ňom pevné čiastočky. Teraz ste pripravený podať si dávku.

Podanie injekcie

Vyberte si miesto podania injekcie. Najlepšie miesta na podávanie sú miesta s vrstvou tuku medzi kožou a svalom. Je to stehno, vonkajšia strana nadlaktia (ak chcete podať injekciu do tohto miesta, asi budete potrebovať pomoc inej osoby) a brucho (okrem pupka alebo miest okolo pásu). Ak ste výnimočne chudý, použite na podanie injekcie len stehno alebo vonkajšiu stranu ramena.

Miesto vpichu meňte pri každom podaní.

Očistite a dezinfikujte kožu na mieste, kde sa má podať injekcia. Počkajte, kým očistená plocha vyschne. Odstráňte kryt z ihly. Jednou rukou urobte riasu z voľnej kože. Druhou rukou držte striekačku, ako keby ste držali ceruzku. Vpichnete ihlu do kožnej riasy pod uhlom približne 45 stupňov. Keď je ihla už zapichnutá, pustite kožnú riasu a voľnou rukou chyťte telo striekačky. Druhou rukou veľmi mierne povytiahnite piest striekačky. Ak sa v striekačke objaví krv, znamená to, že ihla prenikla do krvnej cievy. V takom prípade si injekciu nepodajte. Ihlu vytiahnite a celý postup zopakujte. Roztok podajte jemným stlačením piestu až na doraz.

Vytiahnite ihlu z kože. Ak je to potrebné, na niekoľko sekúnd zatlačte miesto vpichu kúskom sterilnej gázy alebo obväzu. Nemasírujte miesto vpichu. V prípade krvácania prelepte miesto náplastou. Injekčná liekovka, ampulka a injekčný materiál sú určené na jednorazové použitie a musia byť znehodnotené. Striekačku a ihly bezpečne vyhodte do uzatvoreného kontajneru.

Písomná informácia pre používateľa

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

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

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

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

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

peginterferón alfa-2b

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je PegIntron a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete PegIntron
3. Ako používať PegIntron
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať PegIntron
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je PegIntron a na čo sa používa

Liečivo tohto lieku je bielkovina nazývaná peginterferón alfa-2b, ktorá patrí do skupiny liekov nazývaných interferóny. Interferóny vytvára imunitný systém vášho tela na pomoc v boji proti infekciám a závažným ochoreniam. Tento liek sa podáva injekčne do vášho tela, kde pôsobí s vašim imunitným systémom. Tento liek sa používa na liečbu chronickej hepatitídy C, čo je vírusová infekcia pečene.

Dospelí

Kombinácia tohto lieku, ribavirínu a bocepreviru sa odporúča na niektoré typy chronickej infekcie vírusom hepatitídy C (tiež nazývaná infekcia HCV) u dospelých vo veku 18 rokov a starších. Môže sa použiť u dospelých, ktorí neboli predtým liečení na infekciu HCV alebo u ktorých sa predtým použili lieky nazývané interferóny a pegylované interferóny.

Kombinácia tohto lieku a ribavirínu sa odporúča pre dospelých vo veku 18 rokov a starších, ktorí neboli predtým liečení týmito liekmi. Patria sem aj dospelí infikovaní HIV (vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti) v klinicky stabilnom stave. Táto kombinácia sa môže použiť aj na liečbu dospelých pacientov, u ktorých zlyhala liečba interferómom alfa alebo peginterferómom alfa v kombinácii s ribavirínom alebo samotným interferómom alfa.

Ak máte ochorenie, kvôli ktorému je používanie ribavirínu pre vás nebezpečné alebo ak ste už mali problém s jeho užívaním, váš lekár vám pravdepodobne predpíše tento liek samotný.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Deti a dospelávajúci

Tento liek sa v kombinácii s ribavirínom používa u detí vo veku 3 rokov a starších a u dospelávajúcich, ktorí sa predtým neliečili na chronickú hepatitídu C.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete PegIntron

Nepoužívajte PegIntron

Pred začiatkom liečby **oznámte svojmu lekárovi**, ak vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte:

- ste **alergický** na peginterferón alfa-2b alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ste **alergický** na akýkoľvek interferón.
- ste niekedy mali závažné **problémy so srdcom**.
- máte **ochorenie srdca**, ktoré nebolo v posledných 6 mesiacoch dostatočne kontrolované.
- máte závažné ochorenie, ktoré vás veľmi oslabuje.
- máte autoimunitnú hepatitídu (zápal pečene) alebo akýkoľvek iný problém s **imunitným systémom**.
- užívate lieky potláčajúce (oslabujúce) imunitný systém.
- máte pokročilé nekontrolované **ochorenie pečene** (iné ako hepatitída C).
- máte **ochorenie štítnej žľazy**, ktoré nie je dobre kontrolované liekmi.
- máte **epilepsiu**, ochorenie, ktoré spôsobuje kŕče (záchvaty alebo „návaly“).
- sa liečite **telbivudínom** (pozri časť „Iné lieky a PegIntron“).

Ak sa vás ktorýkoľvek z vyššie uvedených stavov týka alebo sa týka dieťaťa, o ktoré sa staráte, PegIntron **nesmiete** používať.

Navyše, deti a dospelávajúci **nesmú** používať tento liek, ak mali **závažné nervové alebo duševné problémy**, ako je **závažná depresia** alebo **samovražedné myšlienky**.

Upozornenie: Pred použitím ribavirínu a bocepreviru v kombinácii s týmto liekom si, prosím, prečítajte aj časť „Neužívajte“ v písomnej informácii pre používateľa **ribavirínu a bocepreviru**.

Upozornenia a opatrenia

V prípade závažnej alergickej reakcie (ako sú ťažkosti s dýchaním, sipot alebo žihľavka) okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Predtým, ako začnete používať tento liek, obráťte sa na svojho lekára, ak vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte:

- ste v minulosti mali závažnú **nervovú alebo duševnú poruchu** alebo ste v minulosti **mali závislosť na návykových látkach** (napr. alkohol alebo drogy). Používanie tohto lieku u detí a dospelávajúcich so závažnými psychickými poruchami alebo s týmito ochoreniami v minulosti nie je povolené (pozri vyššie časť „Nepoužívajte PegIntron“).
- ste liečený na **duševnú chorobu**, alebo ste v minulosti užívali lieky na akúkoľvek inú nervovú alebo duševnú poruchu vrátane **depresie** (ako sú pocity smútku, sklúčenosti) alebo **samovražedného alebo vražedného správania** (pozri časť 4. „Možné vedľajšie účinky“).
- ste niekedy mali **srdcový infarkt** alebo **problém so srdcom**.
- máte **ochorenie obličiek**, lekár vám môže predpísať nižšiu dávku, ako je zvyčajná, a počas liečby môže pravidelne sledovať hodnoty testov funkcie obličiek v krvi. Ak sa tento liek používa v kombinácii s ribavirínom, váš lekár vás alebo dieťa, o ktoré sa staráte, má starostlivo sledovať pre zníženie počtu červených krviniek.
- máte **cirhózu** alebo iné **problémy s pečeňou** (iné ako hepatitída C).
- sa u vás rozvinú príznaky spojené s **prechladnutím** alebo s inou infekciou dýchacích ciest, ako sú **horúčka, kašeľ** alebo akékoľvek **ťažkosti s dýchaním**.

- ste **diabetik** (máte cukrovku) alebo máte **vysoký krvný tlak**, váš lekár vás alebo dieťa, o ktoré sa staráte, môže požiadať, aby ste sa podrobili očnému vyšetreniu.
- ste v minulosti trpeli na akékoľvek závažné **ochorenie postihujúce dýchanie** alebo **krv**.
- máte kožné ochorenie, **psoriázu** alebo **sarkoidózu**, ktoré sa môžu počas používania tohto lieku zhoršiť.
- plánujete **otehotnieť**, poraďte sa o tom s vaším lekárom pred začatím používania tohto lieku.
- **transplantovali vám orgán**, obličku alebo pečeň, liečba interferónom môže zvýšiť riziko odmietnutia. Určite to prediskutujte so svojím lekárom.
- sa práve liečite aj kvôli infekcii vírusom **HIV** (pozri časť „Iné lieky a PegIntron“).
- máte v súčasnosti alebo ste niekedy mali infekciu vírusom hepatitídy B, keďže váš lekár vás môže chcieť pozornejšie sledovať.

Upozornenie: Pred použitím ribavirínu v kombinácii s týmto liekom si, prosím, prečítajte časť „Upozornenia a opatrenia“ v písomnej informácii pre používateľa **ribavirínu**.

Problémy so zubami a ústami sa zaznamenali u pacientov, ktorí dostávali tento liek v kombinácii s ribavirínom. Môže sa u vás vyvinúť **ochorenie ďasien**, ktoré môže viesť k vypadávaniu zubov. Môže sa u vás objaviť **sucho v ústach** alebo **vracanie**, obe môžu poškodiť vaše zuby. Je dôležité, aby ste si dôkladne čistili zuby dvakrát denne, aby ste si vypláchli ústa, ak vraciate, a pravidelne chodili na zubné prehliadky.

Počas liečby sa u niektorých pacientov môžu vyskytnúť **problémy s očami** alebo v zriedkavých prípadoch strata videnia. Pred začiatkom vašej liečby vám má váš lekár urobiť očné vyšetrenie. V prípade akýchkoľvek zmien vo videní ich musíte oznámiť svojmu lekárovi a podstúpiť okamžité a dôkladné očné vyšetrenie. Ak máte ochorenie, ktoré môže viesť k očnému problémom v budúcnosti (napr. cukrovka alebo vysoký krvný tlak), máte počas liečby podstúpiť pravidelné očné vyšetrenia. Ak bude vaša očná porucha závažnejšia alebo ak sa u vás vyvinú nové očné poruchy, vaša liečba sa ukončí.

Počas liečby PegIntronom vám lekár môže odporučiť piť viac tekutín na predídenie nízkemu tlaku krvi.

Pred začiatkom liečby a počas liečby vám lekár urobí rozbor krvi na uistenie, že liečba, ktorú podstupujete, je bezpečná a účinná.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa neodporúča používať u pacientov mladších ako 3 roky.

Iné lieky a PegIntron

Oznámte, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte:

- teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky alebo vitamíny/výživové doplnky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis.
 - ste infikovaný **vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti** (HIV pozitívny) aj **vírusom hepatitídy C (HCV)** a liečite sa liekom (liekmi) proti HIV - [nukleozidovým inhibítorom reverznej transkriptázy (**NRTI**) a/alebo vysoko aktívnou antiretrovírusovou liečbou (**HAART**)].
- Váš lekár bude u vás sledovať prejavy a príznaky týchto ochorení.

- Užívanie tohto lieku v kombinácii s ribavirínom a liekom/liekmi proti HIV môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, zlyhávania pečene a neobvyklých zmien krvi: zníženie počtu červených krviniek, bielych krviniek a buniek zrážania krvi nazývaných krvné doštičky. Pacienti s pokročilým ochorením pečene, ktorí dostávajú HAART, môžu mať zvýšené riziko zhoršenia pečenejších funkcií. Preto môže prídavná liečba týmto liekom samotným alebo v kombinácii s ribavirínom zvýšiť ich riziko.
- **Zidovudín** alebo **stavudín** – nie je isté, či ribavirín neovplyvní spôsob, akým tieto lieky účinkujú. Preto vám budú pravidelne kontrolovať krv, aby bolo isté, že sa infekcia HIV nezhoršuje. Ak sa infekcia zhorší, váš lekár rozhodne, či je potrebné zmeniť vašu liečbu ribavirínom alebo nie. Okrem toho pacienti, ktorí sa liečia kombinovanou liečbou týmto liekom a ribavirínom spolu so **zidovudínom**, môžu mať zvýšené riziko rozvoja

málokrvnosti (nízky počet červených krviniek). Preto sa používanie zidovudínu s kombinovanou liečbou týmto liekom a ribavirínom neodporúča.

Upozornenie: Pred použitím ribavirínu v kombinácii s týmto liekom si, prosím, prečítajte časť „Iné lieky“ v písomnej informácii pre používateľa **ribavirínu**.

- užívate **telbivudín**. Ak s týmto liekom alebo ktorýmkoľvek typom interferónu v injekčnej forme užívate **telbivudín**, je u vás vyššie riziko vzniku periférnej neuropatie (znížená citlivosť, pocity brnenia a/alebo pálenia v rukách a/alebo nohách). Tieto udalosti môžu byť tiež závažnejšie. Nesmiete preto používať tento liek v rovnakom čase ako telbivudín.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

V štúdiách na brezivých zvieratách interferóny niekedy spôsobili spontánny potrat. Účinok tohto lieku na tehotenstvo u ľudí nie je známy. Dievčatá alebo ženy v plodnom veku musia počas liečby týmto liekom používať účinné prostriedky na zabránenie počatia.

Ribavirín môže byť veľmi škodlivý pre plod. Preto, ak jestvuje akákoľvek možnosť otehotnenia, musíte vy a váš partner dodržiavať vo svojej sexuálnej aktivite **zvláštne opatrenia**:

- Keď ste **dievča** alebo **žena** v plodnom veku a užívate ribavirín: musíte mať negatívny tehotenský test pred začatím liečby, každý mesiac v priebehu liečby a počas 4 mesiacov po jej ukončení. Počas užívania ribavirínu a počas 4 mesiacov po ukončení liečby musíte používať účinné prostriedky na zabránenie počatia. Poradte sa o tom s vaším lekárom.

- Keď ste **muž**, ktorý užíva ribavirín: nepraktizujte pohlavný styk s tehotnou ženou bez **použitia kondómu**. Ak vaša partnerka nie je tehotná, ale je v plodnom veku, musí si robiť tehotenský test každý mesiac v priebehu vašej liečby a počas ďalších 7 mesiacov po jej ukončení. Počas užívania ribavirínu a počas 7 mesiacov po ukončení liečby musíte používať účinné prostriedky na zabránenie počatia. Poradte sa o tom s vaším lekárom.

Dojčenie

Nie je známe, či tento liek prechádza do ľudského mlieka. Preto nesmiete **dojčiť**, keď používate tento liek. Poradte sa so svojim lekárom.

Upozornenie: Pred použitím ribavirínu v kombinácii s týmto liekom si, prosím, prečítajte časť „Tehotenstvo a dojčenie“ v písomnej informácii pre používateľa **ribavirínu**.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak sa počas používania tohto lieku cítite unavený, ospalý alebo zmätený, nevedzte vozidlá a neobsluhujte čiaľne nástroje alebo stroje.

PegIntron obsahuje sacharózu

Tento liek obsahuje sacharózu. Ak neznášate niektoré cukry, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 0,7 ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať PegIntron

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Všeobecné informácie o používaní tohto lieku

Lekár určil správnu dávku tohto lieku na základe vašej hmotnosti alebo hmotnosti dieťaťa, o ktoré sa staráte. Ak to bude potrebné, dávka sa môže počas liečby zmeniť.

Tento liek je určený na podkožné použitie. To znamená, že sa podáva krátkou injekčnou ihlou do tukového tkaniva tesne pod kožou. Ak si budete sami podávať tento liek, naučia vás, ako si injekciu pripravíte a podáte. **Podrobné pokyny o podkožnom podaní sú uvedené na konci tejto písomnej informácie (pozri PRÍLOHU PÍSMONEJ INFORMÁCIE PRE POUŽÍVATEĽA „Ako používať naplnené pero PegIntron“).**

Tesne predtým, ako si plánujete podať injekciu, si pripravte dávku a použite ju okamžite. Pred podaním injekcie si starostlivo prezrite pripravený roztok. Roztok má byť číry a bezfarebný. Ak má roztok zmenenú farbu (farba je odlišná od pôvodnej) alebo sú v roztoku prítomné čiastočky, roztok nepoužívajte. Naplnené pero PegIntron s roztokom (CLEARCLICK), ktorý zostal v pere po podaní injekcie, zlikvidujte. Pokyny na likvidáciu sú uvedené v časti 5 „Ako uchovávať PegIntron“.

Tento liek si podávajte raz do týždňa v ten istý deň. Podávanie v tom istom dennom čase každý týždeň vám pomôže nezabudnúť podať si liek.

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Neprekračujte odporúčané dávkovanie a používajte ho tak dlho, ako vám ho predpísal.

Ak vám váš lekár predpísal tento liek s ribavirínom alebo s ribavirínom a boceprevirom, prečítajte si, prosím, písomnú informáciu pre používateľa ribavirínu a bocepreviru predtým, ako začnete s kombinovanou liečbou.

Použitie u dospelých – PegIntron v kombinovanej liečbe

Ak sa tento liek podáva s kapsulami ribavirínu, obvyčajne sa podáva v dávke 1,5 mikrogramu na kilogram telesnej hmotnosti raz za týždeň. Ak máte poruchu funkcie obličiek, vaša dávka môže byť nižšia v závislosti od vašej funkcie obličiek.

Použitie u dospelých - samotný PegIntron

Ak sa tento liek podáva samotný, obvyčajne sa podáva v dávke 0,5 alebo 1,0 mikrogramu na kilogram telesnej hmotnosti raz za týždeň počas 6 mesiacov až 1 roka. Keď máte ochorenie obličiek, vaša dávka môže byť, podľa funkcie vašich obličiek, nižšia. Dávku, ktorá bude pre vás vhodná, určí váš lekár.

Použitie u detí vo veku 3 rokov a starších a dospievajúcich

PegIntron sa bude podávať v kombinácii s ribavirínom. Dávka PegIntronu sa určuje výpočtom podľa výšky a hmotnosti. Dávku, ktorá bude vhodná pre vás alebo pre dieťa, o ktoré sa staráte, určí váš lekár. Dĺžka vašej liečby alebo liečby dieťaťa, o ktoré sa staráte, môže trvať až 1 rok, podľa toho, ako usúdi váš lekár.

Všetci pacienti

Ak si tento liek podávate sami, uistite sa, prosím, že na balení vášho lieku je zreteľne uvedená dávka, ktorú predpísal lekár.

Ak použijete viac PegIntronu, ako máte

Informujte o tom čo najskôr vášho lekára alebo zdravotníckeho pracovníka alebo lekára alebo zdravotníckeho pracovníka dieťaťa, o ktoré sa staráte.

Ak zabudnete použiť PegIntron

Použite/podajte dávku tohto lieku hneď, ako si spomeniete, ale len ak sú 1 – 2 dni od zabudnutej dávky. Ak je už takmer čas na vašu ďalšiu injekciu, nezdvojnásobujte dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku, ale pokračujte v liečbe ako zvyčajne.

Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik alebo lekára alebo lekárnik dieťaťa, o ktoré sa staráte.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Hoci sa nemusia vyskytnúť všetky tieto vedľajšie účinky, v prípade že sa vyskytnú, môžu vyžadovať lekársku starostlivosť. Keď sa používa tento liek samotný, niektoré z týchto účinkov sa vyskytujú s menšou pravdepodobnosťou a niektoré sa nevyskytovali vôbec.

Psychické ochorenia a centrálny nervový systém:

Niektorí ľudia sa stanú deprimovaní, keď používajú tento liek samotný alebo sa liečia kombináciou s ribavirínom a v niekoľkých prípadoch mali ľudia myšlienky o tom, že ohrozia život druhých, samovražedné myšlienky alebo sa správali agresívne (niekedy namierené proti druhým). Niekoľko pacientov skutočne spáchalo samovraždu. Vyhľadajte pohotovostnú starostlivosť, ak zbadáte, že sa stávate depresívny alebo že máte samovražedné myšlienky alebo že sa zmenilo vaše správanie. Požiadajte niekoho z rodiny alebo blízkeho priateľa, aby vám pomohol všimnúť si u vás prvé znaky depresie alebo zmeny vášho chovania.

Deti a dospievajúci sú počas liečby týmto liekom a ribavirínom obzvlášť náchylní na rozvoj depresie. Ak sa u nich prejavia príznaky nezvyčajného správania, sú depresívni alebo chcú ublížiť sebe alebo iným, okamžite sa spojte s lekárom alebo vyhľadajte pohotovosť.

Rast a vývin (deti a dospievajúci):

Niektoré deti a dospievajúci počas jednoročnej liečby týmto liekom v kombinácii s ribavirínom nenarástli alebo nepribrali na telesnej hmotnosti toľko, ako sa očakávalo. Niektoré deti nedosiahli svoju predpokladanú výšku počas 1–5,5 rokov po ukončení liečby.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, ktoré sa vyskytli počas liečby, **okamžite vyhľadajte svojho lekára**:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- problémy s dýchaním (vrátane dýchavičnosti),
- pocit depresie,
- problém so spánkom, myslením alebo sústredením, závrat,
- silná bolesť v žalúdku alebo kŕče,
- horúčka alebo zimnica, ktorá začína po niekoľkých týždňoch liečby,
- bolestivé alebo zapálené svaly (niekedy závažné).

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolesť na hrudi zmeny v spôsobe, akým bije vaše srdce,
- zmätenosť,
- ťažkosti s sústredeníím pozornosti, pocit znecitlivenia alebo brnenia,
- bolesť v dolnej časti chrbta alebo v boku, ťažkosti alebo neschopnosť močiť,
- problémy s vašimi očami alebo s vašim zrakom alebo sluchom,
- závažné alebo bolestivé začervenanie vašej kože alebo sliznice,
- závažné krvácanie z vášho nosa, ďasien alebo ktorejkoľvek časti vášho tela.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- túžba ublížiť si,
- halucinácie.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- kŕč („záchvat“),
- krv alebo zrazeniny v stolici (alebo čierna, dechtová stolica).

Vedľajšie účinky s neznámou častotou (častot sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- túžba ublížiť iným.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa zaznamenali u dospelých zahŕňajú:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- pocit depresie, podráždenia, problémy so zaspávaním alebo so spánkom, pocit úzkosti alebo nervozity, ťažkosti so sústredením, kolísanie nálady,
- bolesť hlavy, závrat, pocit únavy, zimnica, horúčka, príznaky podobné chrípke, vírusová infekcia, slabosť,
- ťažkosti s dýchaním, faryngitída (bolesť v hrdle), kašeľ,
- bolesť žalúdka, vracanie, nevoľnosť, hnačka, strata chuti do jedla, úbytok hmotnosti, sucho v ústach,
- vypadávanie vlasov, svrbenie, suchá koža, vyrážka, podráždenie alebo začervenanie (a zriedkavo poškodenie kože) v mieste injekcie,
- zníženie počtu červených krviniek (čo môže spôsobiť vyčerpanosť, dýchavičnosť, závraty, zníženie niektorých bielych krviniek (čo spôsobuje väčšiu náchylnosť k rôznym infekciám),
- bolesť v kĺboch a svaloch, bolesť svalov a kostí.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zníženie počtu buniek spôsobujúcich zrážanie krvi nazývaných krvné doštičky, čo môže mať za následok náchylnosť na tvorbu modrín a spontánne (samovoľné) krvácanie, nadmerná hladina kyseliny močovej (ako pri dne) v krvi, nízka hladina vápnika v krvi,
- zníženie aktivity štítnej žľazy (čo môže vyvolať pocit únavy, depresie, zvýšenie citlivosti na chlad a iné príznaky), zvýšenie aktivity štítnej žľazy (čo môže spôsobiť nervozitu, neznášanlivosť horúčavy a nadmerné potenie, úbytok na hmotnosti, búšenie srdca, triašku), opuchnuté žľazy (opuchnuté lymfatické uzliny), smäd,
- zmenené správanie alebo agresívne správanie (niekedy namierené proti iným), nepokoj, nervozita, pocit ospalosti, problém so spánkom, nevyčajné sny, nedostatok záujmu o činnosti, nedostatok záujmu o pohlavný styk, problém s erekciou, zvýšenie chuti do jedla, zmätenosť, chvejúce sa ruky, slabá koordinácia, závrat (pociť točenia), necitlivosť, pocit bolesti alebo brnenia, zvýšená alebo znížená citlivosť na dotyk, napnuté svaly, bolesť končatín, artritída, migréna, zvýšené potenie,
- bolesť alebo infekcia oka, rozmazané videnie, suché alebo uslzené oči, zmeny sluchu/strata sluchu, zvonenie v ušiach,
- sinusitída, infekcie dýchacej sústavy, upchatý nos a nádcha, ťažkosti s rečou, krvácanie z nosa, opary (herpes simplex), hubové alebo bakteriálne infekcie, infekcia ucha/bolesť ucha,
- porucha trávenia (žalúdočné ťažkosti), pálenie záhy, začervenanie alebo bolesť v ústach, pocit pálenia na jazyku, červené alebo krvácajúce ďasná, zápcha, črevný plyn, nafúknutie, hemoroidy, bolesť jazyka, zmeny chuti, problémy so zubami, nadmerná strata vody v tele, zväčšenie pečene,
- psoriáza, citlivosť na slnečné svetlo, vyrážka s vyvýšenými škvrnitými rankami, sčervenanie kože alebo kožné poruchy, opuchnutá tvár, opuchnuté ruky alebo chodidlá, ekzém (zapálená, červená, svrbivá a suchá koža s možnými mokvajúcimi ranami), akné, žihľavka, nezvyčajná štruktúra vlasov, porucha nechťov, bolesť v mieste podania injekcie,
- ťažké, nepravidelné menštruačné krvácanie alebo vynechanie menštruačného krvácania, nezvyčajne silné a predĺžené menštruačné krvácanie, problém postihujúci vaječníky alebo pošvu, bolesť v prsníkoch, sexuálny problém, podráždenie prostaty, zvýšenie potreby močiť,
- bolesť na hrudi, bolesť na pravej strane v okolí rebier, pocit nepohody, nízky alebo vysoký krvný tlak, pocit mdloby, začervenanie, palpitácie (búšenie srdca), rýchly tlkot srdca.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- samovražda, pokus o samovraždu, samovražedné myšlienky, panický záchvat, preludy, halucinácia,
- reakcia z precitlivenosti na liek, srdcový infarkt, zápal podžalúdkovej žľazy, bolesť v kosti a diabetes mellitus (cukrovka),
- škvrny podobné chumáčom bavlny (biele zhľuky na sietnici).

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- diabetická ketoacidóza (ochorenie z dôvodu tvorby ketolátok v krvi ako následok nekontrolovanej cukrovky),
- záchvaty (kŕče) a bipolárne poruchy (poruchy nálady, ktoré sa vyznačujú kolísavými epizódami smútku a vzrušenia),
- očné problémy vrátane zmien zraku, poškodenie sietnice, nepriechodnosť sietnicovej tepny, zápal optického nervu, opuch oka,
- kongestívne srdcové zlyhávanie, nezvyčajný srdcový rytmus, perikarditída (zápal blany obklopujúcej srdce), zápal a degenerácia (oslabenie) svalového tkaniva a periférnych nervov, problémy s obličkami,
- sarkoidóza (ochorenie charakterizované pretrvávajúcou horúčkou, úbytkom na hmotnosti, bolesťou a opuchom kĺbov, kožnými ranami a opuchnutými žľazami).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- aplastická anémia, mozgová porážka (mozgovocievne príhody), toxická epidermálna nekrolýza/Stevensov-Johnsonov syndróm/multiformný erytém (spektrum vyrážok s rôznym stupňom závažnosti vrátane úmrtia, ktoré môžu byť spojené s pľuzgiermi v ústach, nose, očiach a iných slizniciach a olupovaním postihnutej oblasti kože),
- veľmi zriedkavo sa pri interferónoch alfa vyskytla strata vedomia, väčšinou u starších pacientov liečených vysokými dávkami.

Vedľajšie účinky s neznámou častotou (častot sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- čistá aplázia červených krviniek (ochorenie, pri ktorom telo prestane tvoriť červené krvinky alebo znížilo ich tvorbu). To spôsobuje závažnú anémiu, príznaky, ktoré môžu zahŕňať nezvyčajnú únavu a nedostatok energie.
- ochrnutie tváre (slabosť a prepadnutie jednej strany tváre), závažné alergické reakcie, ako je angioedém (alergické kožné ochorenie charakterizované opuchnutými škvrnami, ktoré postihujú kožu a jej podkožné vrstvy, sliznice a niekedy aj vnútorné orgány), mánia (nadmerné alebo nezmyselné nadšenie), perikardiálny výpotok (nadmerné tekutiny, ktorá sa tvorí medzi osrdcovníkom (blana obklopujúca srdce) a samotným srdcom), Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm (autoimunitná zápalová porucha postihujúca oči, kožu a sliznice uší, mozog a miechu), zmena zafarbenia jazyka.
- myšlienky o ohrozovaní života iných.
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc).
- pľúcna arteriálna hypertenzia – ochorenie závažného zúženia krvných ciev v pľúcach, ktoré vedie k vysokému krvnému tlaku v krvných cievach, ktoré vedú krv zo srdca do pľúc. Môže sa vyskytnúť najmä u pacientov s rizikovými faktormi ako je infekcia HIV alebo závažné pečevné problémy (cirhóza). Tento vedľajší účinok sa môže vyvinúť v rôznych časových bodoch počas liečby, zvyčajne niekoľko mesiacov po začatí liečby liekom PegIntron.
- reaktivácia hepatitídy B u pacientov súbežne nakazených vírusom hepatitídy C a B (opätovné ochorenie na hepatitídu B).

Ak ste **dospelý pacient liečený HAART a máte súbežnú infekciu HCV/HIV**, pridanie tohto lieku a ribavirínu môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, zlyhávania pečene a rozvoja neobvyklých zmien krvi (zníženie počtu červených krviniek, ktoré prenášajú kyslík, určitých bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekcii a buniek spôsobujúcich zrážanie krvi, ktoré sa nazývajú krvné doštičky).

Prí použití kombinácie tohto lieku a kapsúl ribavirínu u (dospelých) pacientov so súbežnou infekciou HCV/HIV, ktorí sa liečia HAART, sa vyskytovali nasledujúce ďalšie vedľajšie účinky (neuvedené vyššie):

- orálna kandidóza (afly v ústach),
- porucha metabolizmu tukov,
- znížený počet CD4 lymfocytov,
- zníženie chuti do jedla,
- bolesť chrbta,
- hepatitída,
- bolesť končatín,
- a rôzne neobvyklé laboratórne krvné hodnoty.

Vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

Nasledujúce vedľajšie účinky sa vyskytovali u detí a dospievajúcich:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- strata chuti do jedla, závrat, bolesť hlavy, vracanie, nevoľnosť, bolesť žalúdka,
- vypadávanie vlasov, suchá koža, bolesť kĺbov a svalov, sčervenanie v mieste podania injekcie,
- pocit podráždenia, pocit únavy, pocit choroby, bolesť, zimnica, horúčka, príznaky podobné chrípke, slabosť, zníženie rýchlosti rastu (výšky a hmotnosti pre daný vek),
- zníženie počtu červených krviniek, ktoré môže spôsobiť únavu, dýchavičnosť, závrat.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- hubová infekcia, bežné prechladnutie, opary, faryngitída (bolesť v hrdle), sinusitída, infekcia ucha, kašeľ, bolesť hrdla, pocit chladu, bolesť oka,
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré môže spôsobiť ľahkú tvorbu modrín a spontánne krvácanie, opuchnuté žľazy (opuchnuté lymfatické uzliny), nezvyčajné výsledky krvných testov štítnej žľazy, zníženie aktivity štítnej žľazy, ktoré môže vyvolať pocit únavy, depresie, zvýšenie citlivosti na chlad a iné príznaky,
- myšlienky alebo pokusy o sebapoškodenie, agresívne správanie, nepokoj, zmeny nálady, nervozita alebo nepokoj, depresia, pocit úzkosti, problémy so zaspávaním alebo so spánkom, citová nestabilita, nízka kvalita spánku, pocit ospalosti, porucha pozornosti,
- zmeny chuti, hnačka, žalúdočné ťažkosti, bolesť v ústach,
- mdloba, palpitácie (búšenie srdca), rýchly pulz srdca, sčervenanie, krvácanie z nosa,
- afty v ústach, popraskané pery a trhliny v kútikoch úst, vyrážka, sčervenanie kože, svrbenie, ekzém (zapálená, červená, svrbíaca a suchá koža s možnými mokvajúcimi rankami), akné,
- bolesť chrbta, bolesť svalov a kostí, bolesť končatín, suchosť, bolesť, vyrážka, podráždenie alebo svrbenie v mieste podania injekcie.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- bolestivé alebo problematické močenie, časté močenie, prítomnosť nadmerného množstva bielkovín v moči, bolestivá menštruácia,
- svrbenie v oblasti konečníka (mrle alebo škvrnky), zápal výstelky sliznice žalúdka a čriev, zapálené d'asná, zväčšenie pečene,
- nezvyčajné správanie, emočná porucha, strach, nočné mory, triaška, znížená citlivosť na dotyk, pocit necitlivosti alebo brnenia, bolesť vyžarujúca pozdĺž dráhy jedného alebo viacerých nervov, ospalosť,
- krvácanie zo sliznice, ktorá pokrýva vnútorný povrch očných viečok, svrbenie očí, bolesť oka, rozmazané videnie, nezášľavnosť svetla,
- nízky krvný tlak, únava, nepríjemný pocit v nose, nádcha, sipot, problémové dýchanie, bolesť na hrudi alebo nepríjemný pocit,
- sčervenanie opuch, bolesť kože, pásový opar, citlivosť kože na slnečné svetlo, vyrážka s vyvýšenými škvrnitými ranami, zmena sfarbenia kože, olupovanie kože, skrátenie svalového tkaniva, svalové zášklby, bolesť tváre, modriny.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

Upozornenie pre dospelých pacientov s predpísanou kombinovanou liečbou tohto lieku, bocepreviru a ribavirínu: Prečítajte si, prosím, časť "Možné vedľajšie účinky" v písomnej informácii pre používateľa týchto liekov.

5. Ako uchovávať PegIntron

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Použite pripravený roztok (roztok, ktorý ste pripravili zmiešaním prášku a tekutiny v naplnenom pere) okamžite alebo do 24 hodín, ak je uchovávaný v chladničke (2 °C – 8 °C).

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete zmenu farby prášku, ktorá má byť biela.

Pripravený roztok má byť číry a bezfarebný. Ak má roztok zmenenú farbu alebo sú v ňom prítomné pevné častice, liek nepoužite. Po podaní dávky naplnené pero (CLEARCLICK) aj s akýmkoľvek nepoužitým roztokom v ňom odhodzte.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo PegIntron obsahuje

- Liečivo je peginterferón alfa-2b.

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

Každé naplnené pero obsahuje 50 mikrogramov peginterferónu alfa-2b stanoveného ako bielkovinová báza.

Každé naplnené pero poskytuje 50 mikrogramov/0,5 ml injekčného roztoku, ak sa rekonštituuje podľa odporúčania.

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

Každé naplnené pero obsahuje 80 mikrogramov peginterferónu alfa-2b stanoveného ako bielkovinová báza.

Každé naplnené pero poskytuje 80 mikrogramov/0,5 ml injekčného roztoku, ak sa rekonštituuje podľa odporúčania.

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

Každé naplnené pero obsahuje 100 mikrogramov peginterferónu alfa-2b stanoveného ako bielkovinová báza.

Každé naplnené pero poskytuje 100 mikrogramov/0,5 ml injekčného roztoku, ak sa rekonštituuje podľa odporúčania.

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

Každé naplnené pero obsahuje 120 mikrogramov peginterferónu alfa-2b stanoveného ako bielkovinová báza.

Každé naplnené pero poskytuje 120 mikrogramov/0,5 ml injekčného roztoku, ak sa rekonštituuje podľa odporúčania.

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

Každé naplnené pero obsahuje 150 mikrogramov peginterferónu alfa-2b stanoveného ako bielkovinová báza.

Každé naplnené pero poskytuje 150 mikrogramov/0,5 ml injekčného roztoku, ak sa rekonštituuje podľa odporúčania.

- Ďalšie zložky sú:
Prášok: hydrogenfosforečnan sodný bezvodý; dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného; sacharóza a polysorbát 80.
Rozpúšťadlo: voda na injekcie.

Ako vyzerá PegIntron a obsah balenia

Tento liek je prášok a rozpúšťadlo (tekutina) na injekčný roztok naplnený v pere (CLEARCLICK). Biely prášok aj číre a bezfarebné rozpúšťadlo sa nachádzajú v dvojkomorovej sklenenej náplni, ktorá je súčasťou naplneného pera na jedno použitie.

PegIntron je dostupný v rôznych veľkostiach balenia:

- 1 naplnené pero obsahujúce prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, 1 ihla („Zatlač na ihlu“)
2 čistiace tampóny;
- 4 naplnené perá obsahujúce prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, 4 ihly („Zatlač na ihlu“)
8 čistiacich tampónov;
- 12 naplnených pier obsahujúcich prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, 12 ihli („Zatlač na ihlu“)
24 čistiacich tampónov.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
 MSD Belgium BVBA/SPRL
 Tel: 0800 38 69 33 (+32(0)27766211)
 dpoc_belux@merck.com

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

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

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

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

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

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

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

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 22 529 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
li@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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA K PÍ SOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽA

Ako používať naplnené pero PegIntron

Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako si máte sami podať injekciu naplneným perom. Prečítajte si, prosím, pokyny pozorne a postupujte podľa nich krok za krokom. Váš lekár vás poučí ako budete injekcie podávať. Nepokúšajte sa podávať si injekciu, pokiaľ si nie ste istý, že rozumiete tomu, ako používať naplnené pero. Každé naplnené pero je určené len na jednorazové použitie.

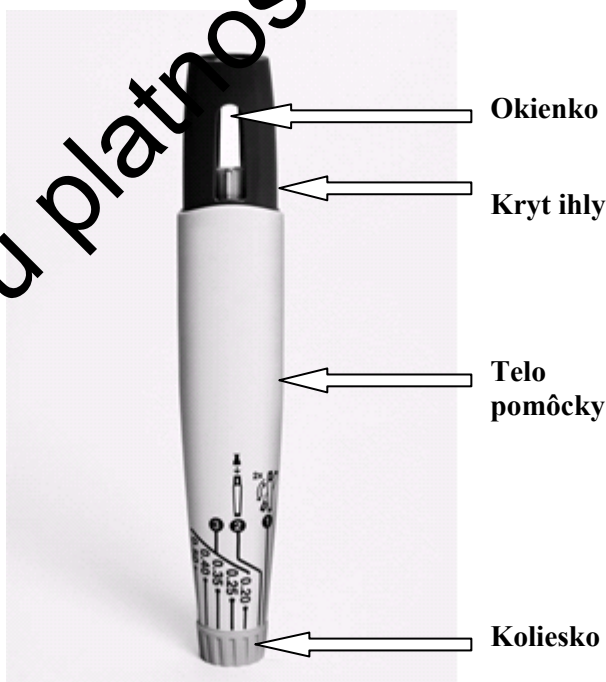
Príprava:

- Nájdite si dobre osvetlenú, čistú rovnú pracovnú plochu na stole.
- Vyberte naplnené pero z chladničky. Pozrite sa na čas použiteľnosti na škatuli po EXP, aby ste sa uistili, že čas použiteľnosti neuplynul. Naplnené pero nepoužívajte, ak čas použiteľnosti uplynul.
- Vyberte naplnené pero zo škatule.
- Položte naplnené pero na rovnú čistú plochu a počkajte, kým teplota pera nedosiahne izbovú teplotu (ale nie viac ako 25 °C). Toto môže trvať až 20 minút.
- Dôkladne si umyte ruky mydlom a teplou vodou. Vašu pracovnú plochu, ruky a miesto podania injekcie udržiavajte čisté, aby ste znížili riziko vzniku infekcie.

Budete potrebovať nasledovné pomôcky, ktoré sú súčasťou balenia:

- naplnené pero (CLEARCLICK),
- ihlu („Zatlačte na ihlu“),
- 2 tampóny napustené alkoholom.

„Zatlačte na ihlu“



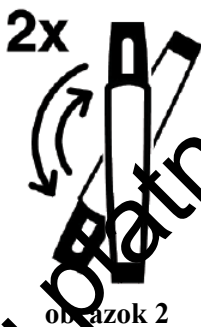
1. Premiešajte

- Držte naplnené pero vo zvislej polohe s kolieskom v spodnej časti.
- Otočte kolieskom na číslo 1 (pozri obrázok 1). Môžete počuť zvuk „kliknutia“.



obrázok 1

- NETRASTE, aby ste obsah pera PREMIEŠALI. Aby ste obsah pera premiešali, jemne ho otočte dvakrát smerom hore a dolu (pozri obrázok 2).



obrázok 2

- Pozrite sa do okienka. Roztok má byť pred použitím číry a bezfarebný. V roztoku môžu byť bubliny, ale to je normálne. Nepoužívajte ho, ak je zafarbený alebo obsahuje viditeľné častice.

2. Nasad'ite ihlu

- Otočte koliesko na číslo 2 (pozri obrázok 3). Môžete počuť zvuk „kliknutia“.



obrázok 3

- Pomocou tampónu napusteného alkoholom utrite vrchnú časť naplneného pera v mieste, kde sa nasadzuje ihla (pozri obrázok 4).



obrázok 4

- Pred nasadením ihly („Zatlačte na ihlu“) na naplnené pero, z krytu ihly odstráňte žltý papíček (pozri obrázok 5).



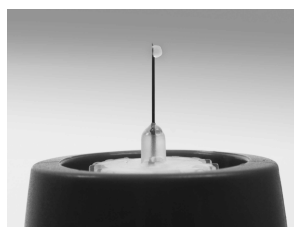
obrázok 5

- Naplnené pero podržte vo zvislej polohe a pevne zatlačte ihlu priamo smerom dole (pozri obrázok 6). Pri zatláčaní na ihlu môžete počuť jemný zvuk.



obrázok 6

- Odstráňte kryt ihly. Môžete spozorovať malé množstvo tekutiny stekajúce po ihle (pozri obrázok 7). Je to normálne.



obrázok 7

3. Otáčaním nastavte dávku

- Koliesko otočte na **vašu predpísanú dávku** (pozri obrázok 8). Pri otáčaní môžete počuť zvuk kliknutia.

Poznámka: Pri otáčaní kryt ihly automaticky PRASKNE (pozri obrázok 9). Pred podaním injekcie môžete kolieskom otáčať smerom hore a dole na každú dávku.



obrázok 8



obrázok 9

Ste pripravený na injekčné podanie

- Zvoľte si miesto podania injekcie v oblasti žalúdka (brucho) alebo stehna. Vyhnite sa podaniu do pupku alebo oblasti pása. Ak ste veľmi chudý, na injekčné podanie smiete použiť len stehno. Zakaždým, keď si sami podávate injekciu, musíte použiť iné miesto. Nepodávajte PegIntron injekčne do oblasti, v ktorej je pokožka podráždená, červená, podliata krvou, postihnutá infekciou alebo má jazvy, strie alebo hrčky.
- Miesto podania injekcie očistite novým tampónom namočeným v alkohole. Pokožku nechajte vysušiť.
- V miesto, ktoré ste očistili na podanie injekcie, vytvorte riasu voľnej kože.
- Naplnené pero zatlačte oproti koži, ako je znázornené na obrázku 10. Kryt sa automaticky zošmykne smerom späť, aby sa umožnilo podanie lieku injekčnou ihlou.
- Držte naplnené pero oproti pokožke počas 15 sekúnd.** Poznámka: Naplnené pero do 10 sekúnd vydá zvuk „kliknutia“ – v závislosti od vašej dávky. Ďalších 5 sekúnd zaistí úplné podanie dávky. Poznámka: Hneď ako sa naplnené pero oddelí od pokožky, kryt ihly sa na mieste uzavrie.





obrázok 10: injekcia do stehna

Likvidácia materiálu použitého na injekčné podanie

Naplnené pero, ihla a všetok materiál použitý na injekčné podanie sú určené len na jednorazové použitie a po podaní injekcie sa musia zlikvidovať. Použité naplnené pero bezpečne zlikvidujte do uzatvárateľnej nádoby. Vhodnú nádobu si vypýtajte od svojho zdravotníckeho pracovníka alebo lekárnika.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie