

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт

PegIntron® 150 µg powder and solvent for solution for injection in a pre-filled pen

ПегИнтрон 150 µg прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. Качествен и количествен състав

Всяка предварително-напълнена писалка PegIntron 150 micrograms съдържа достатъчно количество peginterferon alfa-2b (конюгат на рекомбинантен интерферон алфа-2b с монометокси полиетилен гликол) като прах за инжекционен разтвор и съответното количество разтворител, за да се осигури 150 micrograms peginterferon alfa-2b в 0.5 ml разтвор когато се разтвори според инструкциите.

За помощните вещества виж 6.1.

3. Лекарствена форма

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

4. Клинични данни

4.1. Показания

PegIntron е показан за лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит С, които имат повишени трансаминази без чернодробна декомпенсация и които са положителни за серумна HCV-RNA или анти-HCV (виж раздел 4.4).

Най-добрият метод за употреба на PegIntron при тази индикация е в комбинация с ribavirin.

Тази комбинирана терапия е показана при нелекувани пациенти, както и при пациенти, които преди това са отговорили (с нормализиране на ALT в края на лечението) на монотерапия с интерферон алфа, но впоследствие са заболели повторно.

Монотерапия с interferon, включително и с PegIntron е показана главно при наличие на непоносимост или противопоказания за прилагане на ribavirin.

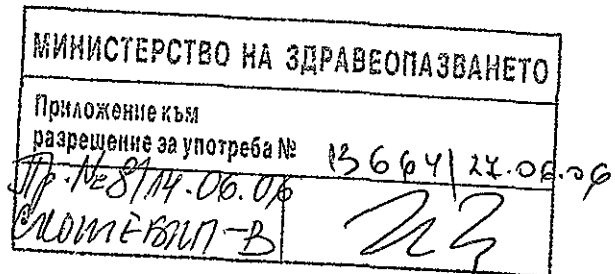
Моля, обърнете се също и към кратка характеристика на продукта (КХП) на ribavirin, където е отразена комбинираната употреба на PegIntron с ribavirin.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Лечението с PegIntron трябва да бъде започнато и проследявано само от лекар с опит в лечението на пациенти с хепатит С.

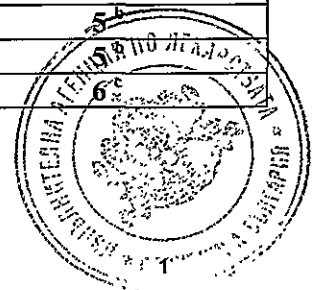
Дозировка. PegIntron се прилага като подкожна инжекция веднъж седмично. Прилаганата доза зависи от това дали се използва като монотерапия или в комбинация с ribavirin.

Комбинирана терапия. PegIntron 1,5 mcg/kg/седмично в комбинация с капсули ribavirin. Определянето на необходимата доза PegIntron от 1.5mcg/kg в комбинация с Ribavirin съответстваща на категорията телесно тегло и концентрацията на лекарствения препарат в писалката/флакона става съобразно табл. 1. Ribavirin капсули се прилагат перорално, всеки ден, разделени на 2 приема по време на хранене (сутрин и вечер).



Телесно тегло (kg)	PEGINTRON		RIBAVIRIN caps.	
	Концентрация във флакона (mcg/0,5 ml)	Седмично приложение (ml)	Обща дневна доза (mg)	Брой капсули (200 mg)
<40	50	0,5	800 mg	4 ^a
40-50	80	0,4	800 mg	4 ^a
51-64	80	0,5	800 mg	4 ^a
65-75	100	0,5	1 000 mg	5 ^b
75 - 85	120	0,5	1 000 mg	6 ^c
> 85	150	0,5	1 200 mg	

a: 2 сутрин, 2 вечер; b: 2 сутрин, 3 вечер; c: 3 сутрин, 3 вечер



Продължителност на лечението

Прогноза за задържащ се вирусологичен отговор: При пациенти, инфектирани с вирус с генотип 1, които не получат вирусологичен отговор до 12 седмици има много малка вероятност да се достигне задържащ се вирусологичен отговор (виж и раздел 5.1).

- **Генотип 1:** Лечението трябва да продължи още 9 месеца (т.е. 48 седмици) при пациенти, които показват наличие на вирусологичен отговор през 12 седмици от лечението.

При пациенти с генотип 1- инфекция и нисък вирусен товар (< 600 000 IU/ml) които стават HCV-RНК негативни в 4-та седмица от началото на лечението и остават такива до 24-та седмица, лечението трябва или да бъде спряно след 24-та седмица или последвано от допълнителни 24 седмици (т.е. общо 48 седмици лечение). Обаче, лечение продължаващо 24 седмици може да се свърже с по-висок риск от повторение на заболяването, отколкото 48-седмично лечение (вж. т. 5.1.).

- **Генотип 2 или 3:** Препоръчва се терапията да продължи 24 седмици.
- **Генотип 4** – Най-общо се счита, че пациентите инфектирани с генотип 4 се поддават по-трудно на излекуване като наличните, макар и не обширни научни данни (n=66) сочат, че при тях е подходящо дозиране и продължителност на лечение както при генотип 1.

PegIntron монотерапия. Като монотерапия PegIntron се прилага в доза от 0,5 или 1,0mcg/kg/седмично. Най-ниската регистрирана в света концентрация на препарата в предварително напълнена писалка е 50 mcg/0,5 ml; следователно на пациентите на които се предписва 0,5mcg/kg/седмично, дозите трябва да се съобразят по обем съобразно таблица 2. За доза от 1,0 mcg/kg, също може да се направи подобно адаптиране или да се прилагат алтернативно различни по концентрация писалки, както е показано на табл. 2.

Телесно тегло (kg)	0,5mcg/kg		1,0 mcg/kg	
	Концентрация във флакона (mcg/0.5 ml)	Седмично приложение	Концентрация във флакона (mcg/0.5 ml)	Седмично приложение
30-35	50*	0,15	50	0,3
36-45	50*	0,2	50	0,4
46-56	50*	0,25	50	0,5
57-72	50	0,3	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
> 106**	80	0,4	120	0,5

*препоръчва се употреба на прах и разтворител за инжекционен разтвор във флакон

**за пациенти над 120 kg, да се прилага флакон прах и разтворител за инжекционен разтвор в концентрация от 80mcg/0.5ml.

Продължителност на лечението

При пациенти, които показват наличие на вирусологичен отговор през 12 седмици от лечението, то трябва да продължи поне още три месеца (т.е. обща продължителност 6 месеца). Решението за по-нататъшно продължаване на терапията до 1 година трябва да се базира на прогностични фактори (напр. генотип, възраст > 40 години, мъжки пол, мостова фиброза).

Модифициране на дозата при всички пациенти

Ако по време на монотерапията с PegIntron или по време на комбинираната терапия с PegIntron и ribavirin се появят сериозни нежелани реакции или отклонения в лабораторните показатели, модифицирайте дозата на всеки продукт, ако е възможно, докато нежеланата реакция отшуми. В хода на клиничните проучвания са разработени насоки за модифициране на дозата.

Лабораторни стойности	Намалете само дозата на Ribavirin до 600 mg/дневно * ако:	Намалете само дозата PegIntron наполовина ако:	Прекратете комбинираната терапия ако:
Хемоглобин	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl



Хемоглобин при: Пациенти с анамнеза за стабилно сърдечно заболяване	≥ 2 g/dl намаление на хемоглобина по време на който и да било 4-седмичен период от лечението (трайно намаление на дозата)	< 12 g/dl след 4 седмици на намалена доза
Бели кръвни клетки	-	$< 1,5 \times 10^9/l$
Неутрофили	-	$< 0,75 \times 10^9/l$
Тромбоцити	-	$< 50 \times 10^9/l$
Билирубин директен	-	-
Билирубин – индиректен	> 5 mg/dl	-
Креатинин	-	-
ALT / AST	-	-
		$> 2,0$ mg/dl
		2 x измерените стойности към началото > 10 x ULN**

* Пациенти, чиято доза ribavirin е намалена до 600 mg дневно, получават 1 капсула от 200 mg сутрин и 2 капсули от 200 mg вечер.

** ULN (upper limit of normal) – горна граница на нормата.

Намалването на дозата на PegIntron може да се осъществи или чрез намаляване на предписаната доза наполовина или чрез използване на по-ниска концентрационна форма, както е показано в табл. 2Б.

Телесно тегло (kg)	Търсена намалена доза (mcg)	Концентрационна форма на флакона (mcg/0.5 ml)	Едноседмично приложение (ml)	Доставено количество (mcg)
<40	25	50*	0,25	25
40-50	32	50	0,3	30
51-64	40	50	0,4	40
65-75	50	50	0,5	50
76-85	60	80	0,4	64
>85	75	100	0,4	80

* Да се прилага прах и разтворител за инжекционен разтвор във флакон. Минималната доза при писалката е 0,3 ml.

Инструкции за понижаване на дозата на PegIntron при монотерапия

Инструкциите за модифициране на дозата на PegIntron при пациенти на монотерапия са показани на табл. 3А.

Лабораторни стойности	Понижете дозата на PegIntron наполовина ако:	Преустановете приложението на PegIntron ако:
Неутрофили	$< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Тромбоцити	$< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Понижаването на дозата при пациенти на монотерапия с 0,5 mcg/kg PegIntron трябва да се осъществи посредством намаляване на предписаното количество наполовина. За пациенти с ниско телесно тегло, т.е. <57 kg, трябва да се прилага прах и инжекционен разтвор във флакон от 50mcg/0,5ml, тъй като предварително напълнената писалка може да достави доза минимум от 0,3 ml.

Понижаването на дозата при пациенти на монотерапия с 1,0 mcg/kg PegIntron трябва да се осъществи посредством намаляване на предписаното количество наполовина или чрез прилагане на форма с по-ниска концентрация както е показано на табл. 3Б.



Телесно тегло (kg)	Търсена намалена доза (mcg)	Концентрационна форма на флакона (mcg/0.5 ml)	Едноседмично приложение (ml)	Доставено количество (mcg)
30-35	15	50*	0,15	15
36-45	20	50*	0,2	20
46-56	25	50*	0,25	25
57-72	32	50	0,3	30
73-89	40	50	0,4	40
90-106	50	50	0,5	50
>106	60	80	0,4	64

Специални групи пациенти:

- Употреба при бъбречни увреждания:

Монотерапия: ПегИнтрон трябва да бъде използван предпазливо при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане. При пациенти с умерена бъбречна дисфункция (креатининов клирънс 30-50 ml/мин), първоначалната доза ПегИнтрон трябва да бъде редуцирана 25 %. Пациенти с тежка бъбречна дисфункция (креатининов клирънс 15-29 ml/мин) трябва да приемат начална доза ПегИнтрон, редуцирана 50%. Няма данни за използването на ПегИнтрон при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/мин (вж. раздел 5.2). Пациенти с тежки бъбречни увреждания, включително тези на хемодиализа трябва да бъдат внимателно мониториранни. Ако бъбречната функция се намали по време на лечението, терапията с ПегИнтрон трябва да се прекрати.

Комбинирана терапия: Пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/мин не трябва да бъдат лекувани с ПегИнтрон в комбинация с рибавирин (вж. раздел 4.3 и КХП на рибавирин).

- **Употреба при чернодробни увреждания:** При пациенти с тежка чернодробна дисфункция безопасността и ефикасността на PegIntron не е оценявана и затова медикамента не трябва да бъде прилаган при тези пациенти.

- **Употреба при пациенти в напреднала възраст (≥ 65 годишна възраст):** Няма свързани с възрастта ефекти върху фармакокинетиката на PegIntron. Според данните от лечение на пациенти в напреднала възраст с единична доза PegIntron не е необходима промяна в дозата на PegIntron на базата на възрастта (виж раздел 5.2).

- **Употреба при пациенти под 18 години:** Използването на PegIntron при деца или юноши под 18 годишна възраст не се препоръчва, тъй като липсва опит за лечение с продукта при тази възрастова група.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някакъв вид интерферон, или към някое от помощните вещества;
- Минала анамнеза за тежко сърдечно заболяване, включително нестабилно или неконтролирано сърдечно заболяване през последните 6 месеца (виж раздел 4.4);
- Тежко инвалидиращо състояние,
- Автоимунен хепатит или анамнеза за автоимунно заболяване;
- Тежка чернодробна дисфункция или декомпенсирала чернодробна цироза;
- Съществуващо заболяване на щитовидната жлеза, освен ако то не може да бъде контролирано с конвенционално лечение;
- Епилепсия и/или нарушена функция на централната нервна система (ЦНС).

В комбинация с рибавирин:

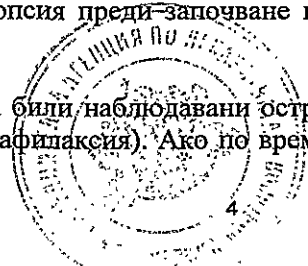
Пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/мин

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Няма опит от прилагането на комбинираната терапия PegIntron и ribavirin при пациенти, заболели отново след проведено лечение с interferon alfa + ribavirin.

На всички пациенти от проучванията върху хроничен хепатит С е била направена чернодробна биопсия преди включване в самото проучване, но в някои случаи (напр. пациенти с генотип 2 и 3), лечението може да започне без хистологично доказване. Необходимостта от предварителна биопсия преди започване на лечението трябва да се съобразява с последните насоки за лечение.

Остра свръхчувствителност: По време на лечение с interferon alfa-2b рядко са били наблюдавани остри реакции на свръхчувствителност (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазъм, анафилаксия). Ако по време



на лечението с PegIntron се появи такава реакция, прекратете приема на този лекарствен продукт и незабавно започнете подходящо лечение. Преходните обриви не налагат прекъсване на лечението.

Сърдечносъдова система: Както и при interferon alfa-2b, пациентите лекувани с PegIntron, които имат минала анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или предишни или настоящи ритъмни нарушения, трябва да бъде внимателно проследявани. Препоръчва се на пациентите с анамнеза за сърдечни нарушения да се прави електрокардиограма преди и по време на лечението с PegIntron. Сърдечните аритмии (преди всичко надкамерните) обикновено се повлияват от традиционното лечение, но могат да наложат прекратяване на лечението с PegIntron.

Психични разстройства и заболявания на централната нервна система (ЦНС):

При някои пациенти по време на лечение с PegIntron и дори в последващия 6-месечен период след прекъсване на лечението са били наблюдавани тежки ефекти върху ЦНС, особено депресия, мисли и опити за самоубийство. При лечение с алфа интерферон са наблюдавани и други ефекти върху ЦНС, като агресивно поведение, проявени с объркване и други промени в психичния статус. Препоръчва се пациентите да бъдат внимателно мониторираны за всички признаци и симптоми на психиатрични нарушения. Ако се появят такива симптоми, потенциалната сериозност на тези нежелани реакции трябва да се има предвид от предписващия терапията лекар и да се предприемат съответни лечебни мерки. Ако симптомите продължат дълго или се влошат, или се установят суицидни мисли лечението с PegIntron трябва да се прекрати и пациентът да бъде подложен на подходяща психиатрична интервенция.

Пациенти със съществуващи тежки психиатрични състояния или предварителна история за такива: Ако се установи, че лечението с ПегИнтерферон алфа-2b е необходимо при пациенти със съществуващи тежки психиатрични състояния или история за такива, то трябва да бъде започнато само след подходяща индивидуализирана диагностика и терапевтично управление на психиатричното състояние.

При някои пациенти, обикновено в напреднала възраст, които са лекувани с високи дози по онкологични индикации е била наблюдавана проява на ступор до кома, както и случаи на енцефалопатия. Макар и в общия случай тези прояви да са били напълно обратими, при някои пациенти са били необходими до 3 седмици за пълното възстановяване. Много рядко, при прилагане на високи дози интерферон-алфа са наблюдавани гърчове.

Чернодробна функция: При пациенти, при които се наблюдава удължаване на маркерите на кръвосъсирването, лечението с PegIntron се прекратява, тъй като това може да се дължи на чернодробна декомпенсация.

Повишена температура: Повишената температура може да бъде свързана с грипоподобен синдром, който често е доказан по време на лечението с интерферон, но всички останали причини за персистираща треска трябва да бъдат изключени.

Хидратация: При пациенти на лечение с PegIntron трябва да се поддържа адекватна хидратация, тъй като в отделни случаи е била наблюдавана хипотония в резултат на загуба на течности. Може да се наложи вливане на течности.

Белодробни промени: Белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи водят до летален изход, са били наблюдавани рядко при пациенти, лекувани с интерферон алфа. На всеки пациент с повишена температура, кашлица, диспнея или други респираторни симптоми трябва да се направи рентгенография на гръдния кош. Ако при нея се установят белодробни инфилтрати или има данни за нарушение на белодробните функции, състоянието на пациента трябва внимателно да се проследи и ако е наложително, да се прекъсне лечението с интерферон алфа. Незабавното прекратяване на лечението с интерферон алфа и започване на кортикостероидна терапия води до отзвучаване на нежеланите реакции от страна на белия дроб.

Автоимунни заболявания: Съобщава се за развитие на автоимунни антители по време на лечение с алфа интерферони. Клинични прояви на автоимунно заболяване по време на лечение с интерферон могат да се наблюдават по-често при пациенти, предразположени към развитие на автоимунни болести. Пациенти, при които са налице признаци и симптоми, асоциирани с автоимунно заболяване, трябва да се подложат на внимателна оценка и съотношението полза-риск при продължителна терапия с интерферон да бъде подложено на преоценка (виж. още раздел 4.4 Тиреоидни промени и 4.8).

Очни промени: В редки случаи, след лечение с алфа интерферони, са били доказвани очни нарушения, включващи кръвоизливи в ретината, петна тип "памук" и обструкции на ретиналната артерия или вена (виж 4.8). Всички пациенти трябва да преминат на очен преглед преди започване на лечението. На всеки пациент, който се оплаква от промени в зрителната острота или в зрителните полета, трябва да се направи очен преглед. По време на лечението с PegIntron се препоръчва периодичното провеждане на очни прегледи, особено при пациенти, при които зрителните нарушения се асоциират с ретинопатия в резултат на заболявания като захарен диабет или хипертония. При пациенти, при които нарушенията в зрението се появяват за първи път или наличните симптоми се влошат, се препоръчва лечението с PegIntron да бъде преустановено.

Тиреоидни промени: В редки случаи пациентите лекувани за хроничен хепатит С с interferon alfa-2b развиват тиреоидни нарушения - хипо- или хипертиреоидизъм. Ако по време на курса на лечение пациентът развие симптоми, асоциирани с вероятна тиреоидна дисфункция, трябва да се определи нивото на ТСХ. При наличие на нарушения във функциите на щитовидната жлеза лечението с PegIntron може да бъде продължено, ако нивата на ТСХ могат да бъдат поддържани в нормални граници чрез лекарства.

Метаболитни нарушения: Понякога се наблюдава възникване или засилване на хипертриглицеридемия, поради която се препоръчва мониториране на липидните нива.

Коинфекция HCV/HIV: Пациентите с хроничен хепатит С, коинфектирани с HIV и получаващи високоактивна анти-ретровирусна терапия (Highly-Active-Anti-Retroviral Therapy, HAART) са с повишен риск за развитие на млечна ацидоза. Прибавянето на PegIntron и Ribavirin към HAART трябва да става много внимателно (виж Кратка характеристика на ribavirin).

Коинактивирани пациенти с напреднала цироза, получаващи HAART могат да бъдат с повишен риск на чернодробна декомпенсация и смърт. Допълнителното лечение с алфа-интерферони, само или в комбинация с рибавирин може да повиши риска при пациентите от тази група.

Нарушения при зъбите и венците: Има съобщения за нарушения при зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби при пациенти, лекувани с ПегИнтрон, комбиниран с рибавирин. В добавка, сухотата в устата може да има увреждащ ефект върху зъбите и лигавичните мембрани в устната кухина при продължително лечение с ПегИнтрон, комбиниран с рибавирин. Пациентът трябва да мие старателно зъбите си с четка два пъти дневно и да им прави редовно преглед. В прибавка, някои пациенти могат да получат повръщане. Ако получите такава реакция, непременно изплакнете устата си старателно след това.

Реципиенти при органна трансплантация: Ефикасността и безопасността на лечението с PegIntron, прилаган като монотерапия или в комбинация с ribavirin за лечение на хепатит С сред реципиенти с органна трансплантация на черен дроб или други органи не е проучена. Предварителни данни сочат, че съществува вероятност терапията с интерферон да се асоциира с повишена честота на отхвърляне на трансплантата при бъбречна трансплантация. Има докладвани случаи на отхвърляне на трансплантата при чернодробна трансплантация.

Други: Поради съобщения, че interferon alfa-2b обостря вече съществуващ псориазис и саркоидоза, използването на PegIntron при пациенти с тези заболявания се препоръчва само, ако потенциалната полза оправдава възможния риск.

Лабораторни изследвания: Препоръчва се при всички пациенти преди и периодично по време на лечението с PegIntron да се правят стандартните хематологични тестове, кръвна биохимия и изследване за функцията на щитовидната жлеза. Приемливите нива към началото на лечението, които може да се използват като насока са:

Тромбоцити (брой)	$\geq 100,000/\text{mm}^3$
Неутрофили (брой)	$\geq 1,500/\text{mm}^3$
Тиреостимулиращ хормон (ТСХ)	в границите на нормата

Проследяване на лабораторните стойности трябва да се провежда през втора и четвърта седмици от началото на терапията, след това на интервал, в зависимост от клиничната целесъобразност.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Резултатите от мултидозово изследване, измервайки субстратите P450, при пациенти с хроничен хепатит С, получаващи веднъж седмично PegIntron (1,5 mcg/kg) за 4 седмици демонстрират повишение на активността

на CYP2D6 или CYP2C8/9. Не се наблюдават промени в активността на CYP1A2, CYP3A4 или N-ацетил трансферазата.

Трябва да се внимава когато се прилага peginterferon alfa-2b, заедно с медикаменти, които се метаболизират чрез CYP2D6 и CYP2C8/9, особено онези с тясна терапевтична ширина, такива като warfarin и phenytoin (CYP2C9) и flecainide (CYP2C6)

Тези находки може частично да са свързани с подобрения метаболитен капацитет поради намаленото възпаление на черния дроб при пациенти, получили лечение с PegIntron. Препоръчва се внимателно започване лечение с PegIntron за хроничен хепатит на пациенти, третирани с медикаменти с тясна терапевтична ширина и чувствителни към леко метаболитно увреждане на черния дроб.

При фармакокинетично проучване с многократни дози не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между PegIntron и ribavirin.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност.

PegIntron се препоръчва за лечение на жени във фертилна възраст, само ако те използват ефективна контрацепция по време на лечението.

Липсват данни за приложението на интерферон алфа-2b при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (виж раздел 5.3). Сред човекоподобните маймуни, прилагането на интерферон-алфа-2b често води до аборт. Твърде вероятно е, PegIntron да притежава същото свойство. Потенциалният риск за хората е неизвестен. ПегИнтрон трябва да се използва по време на бременност, само ако ползата надвишава потенциалния риск за плода.

Кърмене: Не е установено дали съставките на този лекарствен продукт се излъчват с кърмата.

Поради възможността за поява на нежелани лекарствени реакции при кърмачетата, кърменето трябва да бъде прекратено преди започване на лечението.

Комбинирана терапия с рибавирин:

Ribavirin причинява сериозни вродени дефекти, когато се прилага по време на бременността.. Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 4 месеца след това (виж кратка характеристика на ribavirin, 5.3 и съответните информиращи текстове за медицинските продукти, съдържащи рибавирин).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациенти, които се оплакват от уморяемост, сънливост или обърканост по време на лечението с PegIntron, трябва да избягват шофирането или работата с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на PegIntron е оценена на базата на данни от две клинични проучвания: едното с монотерапия с PegIntron, а другото с комбинирана терапия PegIntron и ribavirin. И в двата случая пациентите са лекувани в продължение на 1 година.

В табл. 4 са описани дозовите режими и броя на лекуваните пациенти за 1 година, на които дотогава не е бил прилаган интерферон (наивни пациенти). Поради значителното припокриване на наблюдаваните нежелани реакции при монотерапия с PegIntron, групите от пациенти са събрани в Табл. 5, за да се покажат докладваните нежелани реакции за всички групи на монотерапия с PegIntron.

Терапия	Дозов режим	Брой пациенти, лекувани за 1 година
PegIntron + ribavirin	PegIntron (1,5 mcg/kg/седмично) + ribavirin (> 10,6 mg/kg/дневно)	188
Interferon alfa-2b + ribavirin	Intrferon alfa-2b (3 MIU три пъти седмично) + ribavirin (1,000/1,200 mg/ дневно).	505
PegIntron монотерапия	PegIntron (0,5 mcg/kg/седмично)	315
	PegIntron (1,0 mcg/kg/седмично)	297
	PegIntron (1,5 mcg/kg/седмично)	304

	PegIntron +	Interferon alfa-2b +	PegIntron монотерапия



	Ribavirin	Ribavirin	
Инфекции и паразитози			
Вирусни инфекции	10%	5%	4-5%
Разстройства в метаболизма и храненето			
Загуба на тегло	30%	19%	8-18%
Психиатрични реакции			
Депресия	34%	32%	26%
Раздразнителност	32%	34%	19%
Безсъние	37%	41%	16-19%
Неспокойство	14%	14%	8%
Нарушена концентрация	18%	21%	9-10%
Емоционална лабилност	11%	10%	5%
Разстройства на нервната система			
Главоболие	58%	57%	57-63%
Сухота в устата	10%	8%	4-8%
Дихателна система			
Фарингит	10%	7%	3%
Кашлица	14%	11%	4%
Диспнея	26%	22%	5%
Стомашино-чревни реакции			
Гадене	43%	31%	20-23%
Анорексия	35%	26%	10-25%
Диария	20%	13%	14-17%
Коремна болка	12%	9%	11%
Повръщане	16%	10%	4-7%
Кожа и придатъци			
Оплешивяване	45%	32%	20-34%
Пруритус	27%	27%	7-9%
Суха кожа	23%	21%	6-9%
Обрив	21%	21%	5-7%
Опорно-двигателната система			
Миалгия	49%	49%	46-60%
Артралгия	31%	26%	23-28%
Мускулно-скелетна болка	15%	11%	11-13%
Реакции на мястото на приложение			
Възпаление	20%	17%	39-44%
Реакция	54%	36%	7-9%
Тялото като цяло			
Главоболие	58%	57%	57-63%
Отпадналост	56%	59%	43%
Мускулна ригидност	42%	40%	33-43%
Повишена температура	39%	32%	29-43%
Грипоподобен синдром	21%	23%	18-25%
Астения	28%	17%	12-14%
Отслабване	30%	19%	8-18%

Табл. 6

НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ, ДОКЛАДВАНИ ПО ВРЕМЕ НА КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

(Чести 1% < 10% от пациентите, лекувани с PegIntron + ribavirin или с PegIntron като монотерапия)



Телесна система	5-10%	1-<5%
Инфекции и паразитози		Otitis media, гъбичкови инфекции, бактериални инфекции
Кръвоносна и лимфна система	Анемия, левкопения	Тромбоцитопения, лимфаденопатия
Ендокринна система	хипотиреоидизъм	Хипертиреоидизъм, аменорея, простатит, хиперурикемия, хипокалциемия
Разстройства в метаболизма и храненето		Хиперурикемия, хипокалциемия, жажда
Психиатрични прояви	Възбуденост, нервност	Агресивно поведение, сънливост, поведенчески отклонения, апатия, повишен апетит, нарушения в съня, абнормни сънища
Централна/Периферна нервна система	парестезия	Хипо- или хиперестезия, хипертония, намалено либидо, объркване, тремор, световъртеж, мигрена, възпаление на тъпанчето, загуба или нарушение на слуха, атаксия, невралгия
Очни прояви		Замъглено виждане, конюнктивит, нарушена функция на слъзните жлези, болки в очите.
Сърдечно-съдова система		Тахикардия, сърцебиене, понижено кръвно налягане, повишено кръвно налягане, синкоп, зачервяване
Разстройства на слуха и равновесието		Тинитус, нарушения или загуба на слуха
Дихателна система		Не-продуктивна кашлица, ринит, синусит, бронхит, респираторни нарушения, назален оток, ринорея, диспнея, енистаксис
Гастроинтестинални разстройства	диспепсия	Запек, извратен вкус, редки изпражнения, стоматит, улцерозен стоматит, кървене от венците, глосит, флатуленции, хемороиди, гастроезофагеален рефлукс, хепатомегалия, билирубинемия, гингивит.
Хепатобилиарни разстройства		Хепатомегалия, хипербилирубинемия
Кожа и кожни придатъци	Повишена судорация	Еритематозен обрив, екзема, реакция на фоточувствителност, макулопапуларен обрив, абнормна структура на косъма, акне, дерматит, фурункулоза, нарушения в структурата на ноктите, псориазис, уртикария
Костно-мускулна система		Артрит
Отделителна система		Учестени микции, променена урина.
Репродуктивна система	Менструални нарушения, менорагия	Овариална дисфункция, влагалищни оплаквания, сексуални нарушения, импотентност, болки в гърдите.
Тялото като цяло	Болки в гърдите, RUQ болка, гадене	Еритема, болка в мястото на инжектиране, топли вълни, жажда, herpes simplex, лицев или периферен оток, дехидратиране

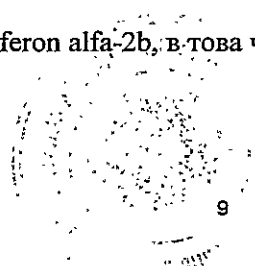
Повечето случаи на неутропения и тромбоцитопения бяха леки (1 или 2 степен на СЗО). Имаше няколко случая на по-тежка неутропения при пациенти лекувани с препоръчаните дози PegIntron в комбинация с ribavirin (степен 3 на СЗО: 39 от 186 [21%]; и степен 4 на СЗО: 13 от 186 [7%]).

В клинични проучвания по време на терапията с PegIntron или interferon alfa-2b в комбинация с ribavirin, при приблизително 1,2% от пациентите са докладвани живото-застрашаващи психиатрични събития. Тези събития включвали суицидни мисли и опити за самоубийство (виж раздел 4.4). По време на постмаркетинговите наблюдения за психоза и халюцинации се съобщава рядко.

Рядко докладвани събития (>1/10 000 < 1/1000) или много рядко (< 1/10 000) с interferon alfa-2b, в това число и PegIntron включват:

Разстройства на имунната система:

Много рядко: саркоидоза или екзацербация на саркоидоза.



Ендокринни разстройства:

Рядко: диабет

Разстройства на нервната система:

Рядко: припадъци, периферна невропатия;

Много рядко: цереброваскуларна исхемия, цереброваскуларна хеморагия, енцефалопатия;

Сърдечни разстройства:

Рядко: аритмия

Много рядко: сърдечна исхемия, инфаркт на миокардал.

Респираторни, торакални и медиастинални разстройства:

Много рядко: интерстициална белодробна болест

Гастроинтестинални разстройства:

Рядко: панкреатит;

Много рядко: улцеративен и исхемичен колит.

Разстройства на кожата и подкожната тъкан:

Много рядко: еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, некроза в мястото на инжектиране.

Мускулно-скелетни разстройства и разстройства на съединителната тъкан:

Рядко: рабдомиолиза, миозит;

Разстройства на отделителната система:

Рядко: бъбречна недостатъчност, отпадане на бъбречната функция.

Нежелани реакции от страна на сърдечно-съдовата система (ССС), особено аритмия, се свързват предимно с минала анамнеза за заболявания на СССР или предхождаща терапия с кардиотоксични медикаменти (виж раздел 4.4). При пациенти без предхождаща анамнеза за кардиологично заболяване, случаи на кардиомиопатия, обратима след приключване на лечението с интерферон, се съобщава рядко.

Много рядко се съобщават отделни случаи на erythema multiforme, синдром на Steven-Johnson, токсична епидермална некролиза, кардиална исхемия, миокарден инфаркт, цереброваскуларна исхемия, цереброваскуларен кръвоизлив, енцефалопатия, възникване или обостряне на саркоидоза, интерстициална белодробна болест и некроза в мястото на инжектиране. Редки са и съобщенията за улцеративен и исхемичен колит при употреба на PegIntron. Много рядко приложението на PegIntron като монотерапия или в комбинация с ribavirin може да се асоциира с апластична анемия.

Офталмологични оплаквания, които се съобщават рядко по време на употребата на алфа-интерфероните включват ретинопатия (вкл. макуларен едем), ретинални кръвоизливи, обструкция на ретиналната вена или артерия, дифузни петна, загуба на острота на зрението или част от зрителното поле, оптичен неврит и папилоедема (виж раздел 4.4).

При употреба на алфа-интерферони се съобщава и за различни форми на автоимунни заболявания като увреждания на щитовидната жлеза, идиопатична и тромботична тромбоцитопенична пурпура, васкулит, невропатии, в това число и мононевропатии (Виж раздел 4.4 Автоимунни нарушения).

4.9. Предозиране

В клиничните проучвания е докладвано за случаи на непреднамерено предозиране, което никога не е надвишавало два пъти предписаната доза. Не са наблюдавани сериозни реакции. Нежеланите реакции отзвучават в хода на лечението с PegIntron.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимуланти, Цитокини и имуномодулатори, Интерферони, Peginterferon alfa-2b, АТС код: L03A B10.

Рекомбинантният interferon alfa-2b е ковалентно конюгиран с монометокси полиетиленгликол при средно ниво на субституиране от 1 мол полимер на мол протеин. Средната молекулна маса на молекулата е приблизително 31 300 далтона, от които 19 300 са от протеиновият компонент..

Интерферон алфа-2b

Според *in vitro* и *in vivo* проучвания биологичната активност на PegIntron произтича от неговата interferon alfa-2b съставка.

Клетъчната активност на интерфероните се дължи на свързването им със специфични мембранни рецептори върху клетъчната повърхност. Проучванията с други интерферони са доказали, че те са видово специфични. Някои видове маймуни обаче, като маймуните от вида Rhesus, са чувствителни към фармакодинамична стимулация при излагане на човешки интерферон тип 1.

След като се свържат с клетъчната мембрана, интерфероните отключват сложна последователност от вътреклетъчни процеси, които включват индукция на определени ензими. Смята се, че този процес, най-малкото отчасти е отговорен за различни клетъчни отговори към интерферона, включително инхибиране репликацията на вирусите в заразните с вируси клетки, супресия на клетъчната пролиферация и имуномодулиращи активности като: усилване на фагоцитната активност на макрофагите и нарастване на специфичната цитотоксичност на лимфоцитите по отношение на прицелните клетки. Което и да е от тези действия или всички взети заедно допринасят за терапевтичните ефекти на интерфероните.

Рекомбинантният *interferon alfa-2b* инхибира и вирусната репликация *in vitro* и *in vivo*. Макар че точният механизъм на действие на рекомбинантния *interferon alfa-2b* върху вирусите не е известен, изглежда че той променя метаболизма в клетката-гостоприемник. Това действие инхибира вирусната репликация или ако има репликация, то незрелите вириони не могат да напуснат клетката.

PegIntron

Фармакодинамиката на PegIntron е изследвана при проучване с еднократни повишаващи дози при здрави доброволци, като са изследвани промените в температурата, измерена в устната кухина, концентрациите на ефекторните протеини като серумен неоптерин и 2'5'-олигоаденилат-синтетаза (2'5'-ОАС), както и броя на белите кръвни клетки и неутрофилите. Пациентите, получавали PegIntron показват леко, дозозависимо повишаване на телесната температура. След еднократни дози PegIntron от 0,25 до 2,0 mcg/kg/седмично концентрацията на серумния неоптерин се увеличава по дозозависим начин. Намалването на броя на левкоцитите и неутрофилите в края на 4-тата седмица съответства с дозата PegIntron.

Резултати от клинични проучвания с PegIntron

Две пилотни проучвания бяха проведени, едното (C/I97-010) с PegIntron монотерапия; второто (C/I98-580) с PegIntron в комбинация с ribavirin. Критериите за подбор на пациенти за тези проучвания бяха хроничен хепатит тип С с положителна HCV-RNA доказана с полимеразна верижна реакция (ПВР) (> 30 IU/ml), чернодробна биопсия потвърждаваща диагнозата хроничен хепатит без никакви други причини за хроничния хепатит или повишени стойности на серумния ALT.

В проучването върху монотерапия с PegIntron общо 916 нелекувани пациенти с хроничен хепатит С бяха лекувани с PegIntron (0,5, 1,0 или 1,5 mcg/kg/седмично) за 1 година с последващо лечение от 6 месеца. Също така за сравнение 303 пациенти получаваша *interferon alfa-2b* (3 MIU/три пъти седмично). Това проучване показва, че PegIntron превъзхожда *interferon alfa-2b* (Табл. 7).

В проучването с PegIntron комбинирана терапия 1530 нелекувани пациенти бяха лекувани за 1 година по една от следните дозови схеми на комбинирана терапия:

- PegIntron (1,5 mcg/kg/седмично) + ribavirin (800 mg/дневно), (n=511).
- PegIntron (1,5 mcg/kg/седмично за 1 месец, последван от 0,5 mcg/kg/седмично за 11 месеца) + (1 000/1200 mg/дневно), (n=514).
- Interferon alfa-2b (3MIU три пъти седмично) + ribavirin (1 000/1 200mg/дневно) (n=505).

В това проучване комбинацията от PegIntron (1,5 mcg/kg/седмично) и ribavirin беше значително по-ефективна, отколкото комбинацията от Interferon alfa-2b и ribavirin (Табл. 7), особено при пациенти инфектирани с генотип 1 (Табл. 8). Стабилността на отговора беше оценена по степента на отговор 6 месеца след прекратяване на терапията.

Генотипът на HCV и първоначалното количество на вируса са прогностични фактори, за които е известно, че влияят на степента на отговор. Въпреки това за степента на отговор в това проучване беше показано, че зависи също така и от дозата ribavirin приложена в комбинация с PegIntron или Interferon alfa-2b. При пациентите приемали > 10,6 mg/kg ribavirin (доза от 800 mg за средно статистически 75 kg пациент), независимо от генотипа или първоначалното количество на вируса, степените на отговор бяха значително по-големи, отколкото при пациентите, получавали ≤ 10,6 mg/kg ribavirin (Табл. 8), а степените на отговор при пациентите, получавали > 13,2 mg/kg ribavirin бяха дори по-високи.

ТАБЛ. 7 ПРОДЪЛЖИТЕЛЕН ВИРУСОЛОГИЧЕН ОТГОВОР (% HCV НЕГАТИВНИ ПАЦИЕНТИ)

	PegIntron монотерапия	PegIntron + ribavirin
--	-----------------------	-----------------------



Схеми на терапия	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Брой пациенти	304	297	315	303	511	514	505
Отговор в края на терапията	49%	41%	33%	24%	62%	51%	52%
Продължителен отговор	23%*	25%	18%	12%	54%**	47%	47%

P 1,5 PegIntron 1,5 mcg/kg;
P 1,0 PegIntron 1,0 mcg/kg;
P 0,5 PegIntron 0,5 mcg/kg;
I Interferon alfa-2b 3 MME;
P1,5/R PegIntron (1,5 mcg/kg) + ribavirin (800 mg);
P0,5/R PegIntron (1,5 до 0,5 mcg/kg) + ribavirin (1,000/1,200 mg);
I/R Interferon alfa-2b (3 MIU) + ribavirin (1,000/1,200 mg);
* p < 0,001 P 1,5 в сравнение с I
** p = 0,0143 P 1,5/R в сравнение с I/R

ТАБЛ. 8 СТЕПЕНИ НА ПРОДЪЛЖИТЕЛЕН ОТГОВОР ПРИ PEGINTRON + RIBAVIRIN
(според дозата на ribavirin, генотипа и началното количество на вируса)

HCV генотип	ribavirin доза (mg/kg)	P1,5/R	P0,5/R	I/R
Всички видове генотип	Всички	54%	47%	47%
	≤ 10,6	50%	41%	27%
	> 10,6	61%	48%	47%
Генотип 1	Всички	42%	34%	33%
	≤ 10,6	38%	25%	20%
	> 10,6	48%	34%	34%
Генотип 1 ≤ 600 000 IU/ml	Всички	73%	51%	45%
	≤ 10,6	74%	25%	33%
	> 10,6	71%	52%	45%
Генотип 1 > 600,000 IU/ml	Всички	30%	27%	29%
	≤ 10,6	27%	25%	17%
	> 10,6	37%	27%	29%
Генотип 2/3	Всички	82%	80%	79%
	≤ 10,6	79%	73%	50%
	> 10,6	88%	80%	80%

P1,5/R PegIntron (1,5 mcg/kg) + ribavirin (800 mg)
P0,5/R PegIntron (1,5 до 0,5 mcg/kg) + ribavirin (1 000/1 200 mg)
I/R Interferon alfa-2b (3 MIU) + ribavirin (1 000/1 200 mg)

В проучването с PegIntron монотерапия, качеството на живот като цяло беше по-малко засегнато при лечение с 0,5 mcg/kg PegIntron, отколкото при 1,0 mcg/kg PegIntron веднъж седмично или с interferon alfa-2b три пъти седмично.

При друго проучване, 224 пациенти с генотип 2 или 3 са лекувани с PegIntron, в доза 1,5mcg/kg веднъж седмично, прилаган подкожно, в комбинация с ribavirin 800-1400 mg перорално за 6 месеца (на база тегло, само 3 пациенти с тегло над 105 kg са получили доза от 1 400 mg, която още не е валидирана) (Табл. 9). При 24% е била налице мостова фиброза или цирроза (Knodel ⅓).

Табл. 9 Вирусологичен отговор в края на лечението, задържане на отговора или рецидивирание спрямо генотип и ниво на вiremия

	PegIntron 1.5mcg/kg веднъж седмично + Rebetol 800-1400 mg/ден		
	Отговор в края на лечението	Задържане на отговора	Рецидив
Всички пациенти	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)	5% (1/20)
	>600 000 IU/mL	100% (22/22)	9% (2/22)
HCV 3	93% (169/182)	79% (143/182)	14% (24/166)
	≤600 000 IU/mL	93% (92/99)	8% (7/91)
	>600 000 IU/mL	93% (77/83)	70% (58/83)

* За всеки пациент, който при проследяването в 12 седмици е бил с недоловимо ниво на HCV-RNA и са липсвали данни в 24 седмици се приема, че е налице задържащ се вирусологичен отговор. Всеки пациент с

литсващи данни в прозореца по време и след проследяването на 12 седмица се счита за неотговорил при проследяването през 24 седмица.

Това проучване регистрира по-добра поносимост към 6 месеца лечение отколкото централното проучване върху комбинираното лечение за 1 година; за прекъсване на лечението 5% спрямо 14%; за модифициране на дозата 18% спрямо 49%.

В отделно несравнително проучване, 235 пациенти с генотип 1 и нисък вирусен товар (< 600 000 IU/ml) са получавали ПегИнtron, 1,5 mcg/kg тегло подкожно, веднъж седмично, комбиниран с рибавирин, дозиран на основание на телесното тегло. Общата степен на траен отговор след 24-седмично лечение е 50%. Четиридесет и един процента от пациентите (97/235) са имали неустановими плазмени нива на HCV-RNA на 4-та и 24-та седмица от лечението. В тази подгрупа има степен на траен вирусологичен отговор 92% (89/97). Високата степен на отговор в тази подгрупа пациенти е установена чрез междинен анализ (n=49) и предвиждането се е потвърдило (n=48).

Ограничени анамнестични данни показват, че 48-седмичното лечение може да се асоциира с по-висока степен на траен отговор (11/11) и с по-малък риск за рецидив (0/1 в сравнение с 7/96 за 24-седмично лечение).

Прогностична стойност на продължителния вирусологичен отговор. Данните сочат, че достигането на вирусологичен отговор, дефиниран като двустепенно понижение на или неустановяване на HCV-RNA има положителна прогностична стойност за продължителен вирусологичен отговор (виж табл. 10).

ТАБЛ. 10 ПРОГНОЗА ЗА ПРОДЪЛЖИТЕЛЕН ВИРУСОЛОГИЧЕН ОТГОВОР ПОСРЕДСТВОМ ДОСТИГАНЕ НА ВИРУСОЛОГИЧЕН ОТГОВОР ПРЕЗ 12-ТА СЕДМИЦА ОТ ЛЕЧЕНИЕТО И ГЕНОТИПА НА ВИРУСА*				
Лечение	Генотип	Вирусологичен отговор през 12 седмица	Задържащ се отговор	Негативна прогностична стойност
PegIntron 1,5 + Ribavirin (>10,6mg/kg) 48 седмици лечение	1	ДА 75% (82/110)	71 % (58/82)	---
		НЕ 25% (28/110)	0% (0/28)	100%
PegIntron 1,5 + Ribavirin 800-1400 mg 24 седмици лечение	2 и 3	ДА 99% (213/215)	83% (197/213)	---
		НЕ 1% (2/215)	50% (1/2)	50%

*Отразени са само пациенти, за които през 12-та седмица са били налични данни.

Негативната прогностична стойност за продължителен вирусологичен отговор при пациенти, лекувани с PegIntron като монотерапия е 98%.

5.2. Фармакокинетични свойства

PegIntron е добре характеризирано, полиетиленгликол-модифицирано ("пегилирано") производно на interferon alfa-2b и се състои предимно от монопегилирани видове. Плазменият полуживот на PegIntron е по-дълъг в сравнение с този на непегилирания interferon alfa-2b. PegIntron може да се делегилира до свободен interferon alfa-2b. Биологичната активност на пегилираните изомери е сходна по вид, но по-слаба от тази на свободния interferon alfa-2b.

След подкожно приложение максималните серумни концентрации се достигат между 15-44 час и се поддържат за 48-72 часа след приложение на дозата.

Стойностите на Pegntron C_{max} и AUC се повишават по дозозависим начин. Средният обем на разпределение е 0,99 l/kg.

При многократно дозиране се наблюдава акумулация на имунореактивните интерферони. Обаче, увеличението на биологичната активност, измерено чрез биотестове, е умерено.

Средното елиминационен полуживот на PegIntron е приблизително 40 часа (13,3 часа) с клирънс около 22,0 ml/h.kg. Механизмите за отделяне на интерфероните при човека все още не са напълно установени. Обаче, елиминирането чрез бъбреците може да допринася за малка част (приблизително 30%) от отделянето на PegIntron.

Бъбречна функция: Бъбречното отделяне допринася за 30% от общия клирънс на PegIntron. При проучване с еднократни дози (1,0 mcg/kg) при пациенти с увредена бъбречна функция, C_{max} AUC и периода на полуелиминиране се увеличават в зависимост от степента на бъбречното увреждане.

Вследствие на многократно инжектиране на ПегИнтрон (1,0 mcg/kg седмично, прилагани подкожно, ежеседмично в продължение на 4 седмици), клирънсът на ПегИнтрон е редуциран средно със 17% при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-49 ml/мин) и средно с 44% при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-29 ml/мин), в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Данни при единична доза, показват, че клирънсът е сходен при недиализирани пациенти с тежко бъбречно увреждане и пациенти на хемодиализа. Дозата на ПегИнтрон при монотерапия трябва да бъде редуцирана при пациенти с умерени или тежки бъбречни увреждания (вж. раздели 4.2 и 4.4). Пациенти с креатининов клирънс по-малък от 50 ml/мин не трябва да бъдат лекувани с ПегИнтрон в комбинация с рибавирин (вж. раздел 4.3).

Поради значителната вариабилност на фармакокинетиката на интерфероните при различните индивиди, се препоръчва пациентите с тежки бъбречни увреждания да бъдат внимателно мониторирани по време на лечението с ПегИнтрон (вж. раздел 4.2).

Чернодробна функция: Фармакокинетиката на PegIntron при пациенти с тежки чернодробни дисфункции не е изследвана.

Пациенти на възраст над 65 години: Фармакокинетиката на PegIntron след единична доза от 1,0 mcg/kg приложена подкожно, не се променя от възрастта. Тези данни водят до извода, че не е необходима промяна в дозировката на PegIntron поради напредналата възраст.

Пациенти на възраст под 18 години: Не са извършвани специфични фармакокинетични оценки при тази група пациенти. PegIntron е показан за лечение на хроничен хепатит С само при пациенти над 18 години или по-възрастни.

Интерферон неутрализиращи фактори: Проведени са изпитвания за интерферон неутрализиращи фактори на серумни проби от пациенти, които са получавали PegIntron по време на клинично изпитване. Интерферон неутрализиращите фактори са антитела, които неутрализират антивирусната активност на интерферона. Клиничната честота на развитие на неутрализиращи фактори при пациенти, които получават PegIntron 0,5 micrograms/kg е 1,1%.

5.3. Предклинични данни за безопасност

PegIntron Нежелани реакции, които не са наблюдавани при клиничните проучвания, не са наблюдавани и при изпитванията за токсичност върху маймуни. Тези проучвания са били с ограничена продължителност до 4 седмици поради появата на анти-интерферонов антитела в повечето маймуни.

Не са провеждани проучвания за влиянието на PegIntron върху репродуктивността. Интерферон алфа-2b е предизвиквал аборт у примати. Има вероятност и PegIntron да причинява този ефект. Ефектите му върху фертилитета не са определени. Не е известно дали компонентите на този лекарствен продукт се екскретират в млякото на експериментални животни или в човешкото мляко (виж раздел 4.6. за съответни данни при човек за бременност и лактация).

Относителната липса на токсичност на монометокси-полиетиленгликола (mPEG), който се освобождава от PegIntron при *in vivo* метаболизма е доказана в предклинични изпитвания за остра и подостра токсичност при гризачи и маймуни, стандартни проучвания за развитието на ембриона и плода, както и при *in vitro* изпитвания за мутагенност.

PegIntron + ribavirin При използване на комбинирана терапия с ribavirin, PegIntron не причинява никакви нежелани реакции, които не са наблюдавани преди това при приложението на всяко от лекарствените вещества поотделно. Основната реакция свързана с терапията беше обратима, лека до умерена анемия, тежестта на която беше по-голяма в сравнение с тази, която се наблюдава при друго лекарствено вещество използвано самостоятелно.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Прах за инжекционен разтвор: Disodium phosphate anhydrous, Sodium dihydrogen phosphate dihydrate, Sucrose, Polysorbate 80.

Разтворител за парентерална употреба: water for injections.

Количеството на разтвора в една писалка е 0,5ml. Включено е и допълнително количество за загуби в системата на прилагане

6.2. Физикохимични несъвместимости

Този лекарствен продукт трябва да бъде разтворян само с разтворителя, поставен в опаковката и не трябва да се смесва с други лекарствени продукти (виж също раздел 6.6).

6.3. Срок на годност

3 години

След разтваряне:

- Доказана е химична и физична стабилност при употреба до 24 часа и съхранение при температура от 2°C до 8°C.
- От микробиологична гледна точка, лекарственият продукт трябва да бъде приложен веднага. В случай, че това не се направи, времето и условията за съхранение до приложението са отговорност на използващия продукта, като не трябва да превишават 24 часа при температура на съхранение от 2°C до 8°C.

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява в хладилник при температура от 2°C до 8°C.

6.5. Данни за опаковката

Прахът и разтворителят се съдържат в двукамерен пълнител от стъкло Тип I, разделени от гумено бутало от бромобутил. От единия край, пълнителя е запечатан с пропиленпропиленова запушалка съдържаща слой от бромобутил, а от другия край – от гумено бутало от бромобутил.

PegIntron 150 micrograms се доставя като:

Брой писалки с прах и разтворител за инжекционен разтвор	1	4	6	12
Игли	1	4	6	12
Тампони за дезинфекция	2	8	12	24

6.6. Препоръки при употреба

PegIntron, предварително напълнена писалка съдържа peginterferon alfa-2b на прах и разтворител, еквивалентни на 150 micrograms за еднократна употреба. Във всяка писалка разтвора се реконституира от съдържащите се в двукамерния пълнител прах и разтворител до 0,5 ml готов за приложение разтвор. Малко количество се губи по време на подготовката на инжектиране, когато дозата се отмерва и инжектира. Затова всяка писалка съдържа малко повече прах и разтворител за да се осигури необходимата доза от 0,5 PegIntron, разтвор за инжектиране. Полученият разтвор е с концентрация 150 micrograms/0,5 ml.

След реконституиране според инструкциите, поставяне на стерилната игла и определяне на необходимата доза, PegIntron се инжектира подкожно. Пълни и илюстрирани инструкции са включени като допълнение към лекарствената листовка.

Преди приложение писалката трябва да се извади от хладилника за да достигне стайна температура (не повече от 25°C).

Както при всички медикаменти за парентерално приложение, преди прилагане проверете визуално качеството на разтвора. Да не се употребява ако има промени в цвета. След употреба, употребената писалка PegIntron и останалото в нея количество разтвор да се изхвърли.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

SP Europe, 73, rue de Stalle, B-1180 Brussels, Белгия



8. Име и адрес на производителя

SP (Brinny) Company, Innishannon, County Cork, Ирландия

9. Дата на актуализиране на текста

25.11.2005 г.

