

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт

PegIntron® 120 µg powder and solvent for solution for injection in pre-filled pen
 ПегиИнтрон 120 µg прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително
 напълнена писалка

2. Качествен и количествен състав

Всяка предварително-напълнена писалка PegIntron 120 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 120 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 в последствие 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) и на ribavirin, където е отразена комбинираната употреба на PegIntron с ribavirin.

4.2. Дозировка и начин на приложение

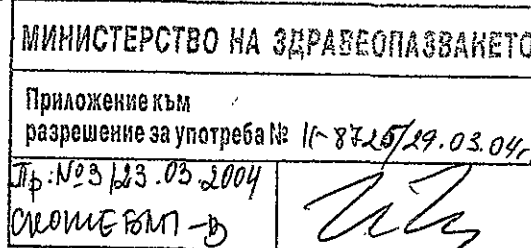
Лечението с PegIntron трябва да бъде започнато и проследявано само от лекар с опит в лечението на пациенти с хепатит С.

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 съответства на категорията телесно тегло и концентрацията на лекарственият препарат в писалката става съобразно табл. 1. Ribavirin капсули се прилагат перорално, всички пациенти трябва да приемат 2 приема по време на хранене (сутрин и вечер).

ТАБЛИЦА 1. ДОЗИРАНЕ ПРИ КОМБИНИРАНА ТЕРАПИЯ				
Телесно тегло (kg)	PEGINTRON		RIBAVIRIN caps.	
	Концентрация в писалката (mcg/0.5ml)	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	5 ^b
> 85	150	0.5	1,200 mg	6 ^c

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, които не получат вирусологичен отговор до 12 седмица има много малка вероятност да се достигне задържащ се вирусологичен отговор (стойността на негативната прогноза е 100% за комбинираната терапия и 98% за монотерапията). Вирусологичният отговор се дефинира като поне 2-степенно понижение или напълно изчистване на HCV-RNA през 12 седмица. При прилагане на комбинирана терапия всички пациенти с генотип 2 и 3 достигнаха вирусологичен отговор през 12 седмица на лечението (виж и раздел 5.1).

- Генотип 1: Лечението трябва да продължи още 9 месеца (т.е. 1 година като цяло) при пациенти, които показват наличие на вирусологичен отговор през 12 седмица от лечението.
- Генотип 2 или 3: Препоръчва се терапията да продължи поне 6 месеца. Решението за по-нататъшно продължаване на терапията до 1 година трябва да се базира на други прогностични фактори (напр. възраст > 40 години, мъжки пол, мостова фиброза).

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 прилага алтернативно различни по концентрация писалки, както е показано на табл. 2.

Телесно тегло (kg)	0.5mcg/kg		1.0 mcg/kg	
	Концентрация в писалката (mcg/0.5ml)	Седмично приложение	Концентрация в писалката (mcg/0.5ml)	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 седмица 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.

ТАБЛ. 2А НАСОКИ ЗА МОДИФИЦИРАНЕ НА ДОЗАТА ЗА КОМБИНИРАНА ТЕРАПИЯ С RIBAVIRIN			
Лабораторни стойности	Намалете само дозата на Ribavirin до 600 mg/дневно ако:	Намалете само дозата PegIntron наполовина ако:	Прекратете комбинирания 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-ри седмичен период от лечението (трайно намаление на дозата)	-	< 12 g/dl след 4 седмици на намалена доза
Бели кръвни клетки	-	< 1,5 x 10 ⁹ /л	< 1,0 x 10 ⁹ /л
Неутрофили	-	< 0,75 x 10 ⁹ /л	< 0,5 x 10 ⁹ /л
Тромбоцити	-	< 50 x 10 ⁹ /л	< 25 x 10 ⁹ /л
Билирубин директен	-	-	2,5 x ULN**
Билирубин – индиректен	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (за > 4 седмица)
Креатинин	-	-	> 2,0 mg/dl
ALT / AST	-	-	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.

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

ТАБЛИЦА 2Б НАМАЛЕНО ДОЗИРАНЕ НА PEGINTRON ПРИ КОМБИНИРАНА ТЕРАПИЯ

Телесно тегло (kg)	Търсена намалена доза (mcg)	Концентрационна форма на писалката (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.

ТАБЛ. ЗА ИНСТРУКЦИИ ЗА МОДИФИЦИРАНЕ НА ДОЗАТА ПРИ МОНОТЕРАПИЯ С PEGINTRON

Лабораторни стойности	Понижете дозата на PegIntron наполовина ако:	Преустановете приложението на PegIntron ако:
Неутрофили	< 0.75 x 10 ⁹ /л	< 0.5 x 10 ⁹ /л
Тромбоцити	< 50 x 10 ⁹ /л	< 25 x 10 ⁹ /л

Понижаването на дозата при пациенти на монотерапия с 0.5mcg/kg PegIntron трябва да се осъществи посредством намалаване 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 намалаване на предписаното количество наполовина или чрез прилагане на форма с по-ниска концентрация както е показано на табл. 3Б.

ТАБЛИЦА 3Б НАМАЛЕНО ДОЗИРАНЕ НА PEGINTRON ПРИ КОМБИНИРАНА ТЕРАПИЯ

Телесно тегло (kg)	Търсена намалена доза (mcg)	Концентрационна форма на писалката (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

* Да се прилага прах и разтворител за инжекционен разтвор във флакон. Минималната доза при писалката е 0.3 ml.

Специални групи пациенти:

- **Употреба при бъбречни увреждания:** При пациенти със значителни бъбречни увреждания, клирънсът на PegIntron е намален. Пациенти с креатининов клирънс ≤ 50 ml/min не трябва да се лекуват с PegIntron (виж 5.2). При пациенти с умерено бъбречно увреждане се препоръчва да бъдат внимателно проследявани и седмичната доза PegIntron да бъде намалавана ако е медицински допустимо.
- **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 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;
- Бременност;
- Кърмене;
- Анамнеза за минало или настоящо тежко психиатрично разстройство, по-специално тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство;
- Минала анамнеза за тежко сърдечно заболяване, включително нестабилно или неконтролирано сърдечно заболяване през последните 6 месеца (виж 4.4);
- Тежко инвалидиращо състояние, вкл. пациенти с хронична бъбречна недостатъчност или креатининов клирънс < 50 ml/min;
- 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).

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 с самото проучване, но в някои случаи (напр. пациенти с генотип 2 и 3), лечението може да започне без хистологично доказване. Необходимо е от предварителна биопсия преди започване на лечението трябва да се съобщи за последните насоки за лечение.

Остра свръхчувствителност: По време на лечение с interferon alfa-2b рядко са били наблюдавани остри реакции на свръхчувствителност. 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.

Психиатрични разстройства и заболявания на централната нервна система (ЦНС): При някои пациенти по време на лечение с PegIntron 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. Ако при пациента се появят психиатрични симптоми или проблеми с ЦНС, включително клинична депресия, се препоръчва състоянието му да бъде внимателно проследявано поради потенциалната сериозност на тези нежелани реакции. Ако симптомите продължат дълго или се влошат, лечението с PegIntron трябва да се прекрати.

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 грилоподобен синдром, който често е доказван 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 гърдния 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 необходимо, да се прекъсне лечението с интерферон алфа. Незабавното прекратяване на лечението с интерферон алфа и започване на кортикостероидна терапия могат да предотвратят нежеланите реакции от страна на белия дроб.

Съобщения за заболявания: Съобщава се за развитие на аутоимунни антитела по време на лечение с алфа интерферон. Клинични прояви на аутоимунно заболяване по време на лечение с интерферон могат да се наблюдават по-често при пациенти, предразположени към развитие на аутоимунни болести. Пациенти, при които са налице признаци на симптоми, асоциирани с аутоимунно заболяване, трябва да се подложат на

внимателна оценка и съотношението полза-риск при продължителна терапия с интерферон да бъде подложено на пре-оценка (виж. Още 4.4 Тиреоидни промени и 4.8).

Очни промени: В редки случаи, след лечение с алфа интерферон, са били доказвани очни нарушения, включващи кръвоизливи в ретината, петна тип "памук" и стеснения 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, ко-инфектирани с HIV и получаващи високо-активна 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).

Реципиент при органна трансплантация: Ефикасността и безопасността на лечението с PegIntron, прилаган като монотерапия или в комбинация с ribavirin за лечение на хепатит С сред реципенти при 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 графта при бъбречна трансплантация. Има докладвани случаи на отхвърляне на графта 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 едно изследване с еднократни дози PegIntron не показват ефект върху активността на цитохром (CY) P1A2, CYP2C8/9, CYP2D6 и чернодробната CYP3A4 или N-ацетил трансферазите. Тези резултати трябва да се интерпретират внимателно, тъй като приложението на други форми на интерферон алфа е давало до 50% редукция



на клирънса и по този начин до удвояване на плазмените концентрации на теофилина, субстрат на CYP1A2.

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

4.6. Бременност и кърмене

Бременност. Липсват данни за приложението на интерферон алфа-2b при бременни жени. Сред човекоподобните маймуни, прилагането на интерферон-алфа-2b често води до аборт. Твърде вероятно е, PegIntron да притежава същото свойство. По време на бременността не трябва да се провежда лечение с PegIntron (виж 5.3).

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

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.

Ribavirin е тератогенен и ембриоциден, затова не трябва да се прилага на бременни жени (виж кратка характеристика на ribavirin, 5.3)

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите, които се оплакват от уморямост, 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. 3 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. 4, 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	Interferon 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

Нежелана реакция	PegIntron + Ribavirin	Interferon alfa-2b + Ribavirin	PegIntron монотерапия
Тялото като цяло	20%	17%	39-44%
Главоболне	54%	36%	7-9%



Тялото като цяло			
Главоболне	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%
Стомашно-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%
Опорно-двигателната система			
Мускулни болки	49%	49%	46-60%
Ставни болки	31%	26%	23-28%
Болка	15%	11%	11-13%
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%
Кожа и придатъци			
Оплешивяване	45%	32%	20-34%
Пруритус	27%	27%	7-9%
Суха кожа	23%	21%	6-9%
Обрив	21%	21%	5-7%
Дихателна система			
Фарингит	10%	7%	3%
Кашлица	14%	11%	4%
Диспнея	26%	22%	5%
Други			
Замайване	17%	16%	7-12%
Вирусни инфекции	10%	5%	4-5%
Сухота в устата	10%	8%	4-8%

Телесна система	5-10%	1-<5%
Тялото като цяло	Болки в гърдите, болка, гадене	Еритема, болка в мястото на инжектиране, топли вълни, жажда, herpes simplex, лицев или периферен оток, дехидратиране
Сърдечно-съдова система		Тахикардия, сърцебиене, понижено кръвно налягане, повишено кръвно налягане, синкоп
Централна/Периферна нервна система	парестезия	Хило- или хиперестезия, хипертония, намалено либидо, объркване, тремор, световъртеж, мигрена, възпаление на тъпанчето, загуба или нарушение на слуха, атаксия, невралгия
Ендокринна система	хипотиреоидизъм	Хипертиреоидизъм, аменорея, простатит,

Гастро-интестинална система	диспепсия	хиперурикемия, хипокалциемия Запек, извратен вкус, редки изпражнения, стоматит, улцерозен стоматит, кървене от венците, глосит, флатуленции, хемороиди, гастрозофагеален рефлукс, хепатомегалия, билирубинемия, гингивит.
Хематологични прояви	Анемия, левкопения	Тромбоцитопения, лимфаденопатия
Костно-мускулна система		Артрит
Очни прояви		Замъглено виждане, конюнктивит, нарушена функция на слъзните жлези, болки в очите.
Психиатрични прояви	Възбуденост, нервност	Агресивно поведение, сънливост, поведенчески отклонения, апатия, повишен апетит, нарушения в съня, абнормни сънища
Репродуктивна система	Менструални нарушения, менорагия	Овариална дисфункция, влагалищни оплаквания, сексуални нарушения, импотентност, болки в гърдите.
Дихателна система		Не-продуктивна кашлица, ринит, синусит, бронхит, респираторни нарушения, назален оток, ринорея, диспнея, епистаксис
Резистентност		Otitis media, гъбичкови инфекции, бактериални инфекции
Кожа и кожни придатъци	Повишена судорожност	Еритематозен обрив, екзема, реакция на фоточувствителност, макулопапуларен обрив, абнормна структура на косъма, акне, дерматит, фурункулоза, нарушения в структурата на ноктите, псориазис, уртикария
Отделителна система		Учестени микции, променена урина.

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 животозастрашаващи психиатрични събития. Тези събития включвали суицидни мисли и опити за самоубийство. По време на постмаркетинговите наблюдения за психоза и халюцинации се съобщава рядко.

Рядко докладвани събития с interferon alfa-2b, в това число и PegIntron включват припадък, панкреатит, аритмия, периферна невропатия, диабет, рабдомиолиза, миозит, бъбречна недостатъчност и терминална бъбречна недостатъчност.

Много рядко се съобщават отделни случаи на erythema multiforme, синдром на Steven-Johnson, токсична епидермална некролиза, кардиална исхемия, миокарден инфаркт, възникване или обостряне на саркоидоза и некроза в мястото на инжектиране. Рядко се съобщават 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.

Офтальмологични оплаквания, които се съобщават рядко по време на употребата на PegIntron включват ретинопатия (вкл. макуларен едем), ретинални хеморагии, обструкция на ретиналната вена или артерия, дифузни петна, загуба на зрително поле или част от зрителното поле, оптичен неврит и папилоедема (виж 4.4.2).

При употреба на алфа-интерферони се съобщава и за различни форми на имуноопосредствени заболявания като увреждания на щитовидната жлеза, идиопатична и

тромботична тромбоцитопенична пурпура, васкулит, невропатии, в това число и мононевропатии (Виж 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.

PegIntron е ковалентен конюгат на рекомбинантен интерферон алфа-2b с монометоксиполиетилен гликол. Средната молекулярна маса на молекулата е приблизително 31 300 далтона.

Интерферон алфа-2b

Рекомбинантният interferon alfa-2b е получен от клон на *E. coli*, включващ плазмиден хибрид, създаден чрез генетично инженерство, съдържащ гена на interferon alfa-2b от човешките левкоцити.

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 заразените 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 рекомбинантният 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 micrograms/kg/седмично концентрацията на серумен неоптерин се увеличава по доза-зависим начин. Намаляването на броя на левкоцитите и неутрофилите в края на 4-тата седмица корелира 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) (> 100 копия/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. 6).

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) + (1,000/1,200 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. 6), особено при пациенти инфектирани с генотип 1 (Табл. 7). 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. 7), а степените на отговор при пациентите, получавали > 13,2 mg/kg ribavirin бяха дори по-високи.

ТАБЛ. 6 ПРОДЪЛЖИТЕЛЕН ВИРУСОЛОГИЧЕН ОТГОВОР (% HCV-НЕГАТИВНИ ПАЦИЕНТИ)

Схеми на терапия	PegIntron монотерапия			PegIntron + ribavirin			
	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	504
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; P 1,5/R- PegIntron (1,5 mcg/kg) + ribavirin (800 mg); P 0,5/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 в сравнение с I **p = 0,0143 P 1,5/R в сравнение с I/R

ТАБЛ. 7 СТЕПЕНИ НА ПРОДЪЛЖИТЕЛЕН ОТГОВОР ПРИ PEGINTRON + RIBAVIRIN

Коредозата на ribavirin, генотипа и началното количество на вируса		P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Генотип	ribavirin доза (mg/kg)			
Всички	Всички	54%	47%	47%
≤ 10,6	≤ 10,6	50%	41%	27%
> 10,6	> 10,6	61%	48%	47%

Генотип 1	Всички	42%	34%	33%
	≤ 10,6	38%	25%	20%
	> 10,6	48%	34%	34%
Генотип 1	Всички	73%	51%	45%
≤ 2 милиона копия/ml	≤ 10,6	74%	26%	33%
	> 10,6	71%	52%	45%
Генотип 1	Всички	30%	27%	29%
> 2 милиона копия/ml	≤ 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%

P 1,5/R PegIntron (1,5 mcg/kg) + ribavirin (800 mg)
P 0,5/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.

Прогностична стойност на продължителния вирусологичен отговор. Данните сочат, че достигането на вирусологичен отговор, дефиниран като дву-степенно понижение на или не-установяване на HCV-RNA има положителна прогностична стойност за продължителен вирусологичен отговор (виж табл. 8).

ТАБЛ. 8 ПРОГНОЗА ЗА ПРОДЪЛЖИТЕЛЕН ВИРУСОЛОГИЧЕН ОТГОВОР ПОСРЕДСТВОМ ДОСТИГАНЕ НА ВИРУСОЛОГИЧЕН ОТГОВОР ПРЕЗ 12 СЕДМИЦА ОТ ЛЕЧЕНИЕТО И ГЕНОТИПЪТ НА ВИРУСА

Лечение	Генотип	Вирусологичен отговор през 12 седмици	Продължителен отговор	Негативна прогностична стойност
PegIntron 1.5 + Ribavirin	Генотип 1	ДА 75% (82/110) НЕ 25% (28/110)	71 % (58/82)	0%
	Генотип 2 и 3	ДА 100% (56/56) НЕ 0% (0/56)	91% (51/56)	0% (0/0)

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

5.2. Фармакокинетични свойства

PegIntron е добре характеризирано, полиетилен гликол-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 делегира 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 PegIntron C_{max} и AUC се повишават по дозо-зависим 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 време на полуелиминиране 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 полу-елиминиране се увеличават в зависимост от степента на бъбречното увреждане.

На базата на тези данни не се препоръчва промяна на дозата, основана на креатининовия клирънс. Обаче, поради значителните вариации във фармакокинетиката на интерфероните между хората се препоръчва състоянието на пациентите внимателно да бъде проследявано по време на лечението с PegIntron (виж 4.2). Пациенти с тежка бъбречна дисфункция или креатининов клирънс < 50 ml/min не трябва да бъдат лекувани с PegIntron.

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. PegIntron не е показал генотоксичен потенциал (виж 4.6. за съответни данни при човек. Не е известно дали компонентите на този лекарствен продукт се екскретират в човешкото мляко. Следователно, кърменето трябва да бъде прекратено преди започване на терапията).

Относителната липса на токсичност на монометокси-полиетилен гликола (mPEG), който се освобождава от PegIntron при *in vivo* метаболизма е доказана в пред-клинични 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

репродуктивност при *PegIntron + ribavirin*

При използване на комбинирана терапия с ribavirin, PegIntron не причинява никакви нежелани реакции, не-наблюдавани преди това при приложението на всяко от лекарствата поотделно. Основната реакция свързана с терапията беше умерена анемия, тежестта на която беше по-голяма в сравнение с тежестта, наблюдавана при друго лекарство използвано самостоятелно.

Фармацевтични данни

6.1. Съдържание 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. Физико-химични 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 6.6).

6.3. Срок на годност

24 месеца

След разваряне :

- 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, лекарствения 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 при температура от 2°C до 8°C (в хладилник).

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 залушалка съдържаща слой от бромобутил, а от другия край – от гумено бутало от бромобутил.

PegIntron 120 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 120 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 120 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, Belgium

8. Име и адрес на производителя

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

8. Регистрационен номер в EU

EU/1/00/131/039, EU/1/00/131/040, EU/1/00/131/041, EU/1/00/131/042

9. Дата на актуализиране на текста

08.05.2003 г.

