

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

PegIntron 50 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
PegIntron 80 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
PegIntron 100 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
PegIntron 120 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
PegIntron 150 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

PegIntron 50 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 50 mikrogramov peginterferona alfa-2b, merjeno glede na beljakovine.

Po rekonstituciji v skladu z navodili vsebuje vsaka viala 50 mikrogramov/0,5 ml peginterferona alfa-2b.

PegIntron 80 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 80 mikrogramov peginterferona alfa-2b, merjeno glede na beljakovine.

Po rekonstituciji v skladu z navodili vsebuje vsaka viala 80 mikrogramov/0,5 ml peginterferona alfa-2b.

PegIntron 100 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 100 mikrogramov peginterferona alfa-2b, merjeno glede na beljakovine.

Po rekonstituciji v skladu z navodili vsebuje vsaka viala 100 mikrogramov/0,5 ml peginterferona alfa-2b.

PegIntron 120 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 120 mikrogramov peginterferona alfa-2b, merjeno glede na beljakovine.

Po rekonstituciji v skladu z navodili vsebuje vsaka viala 120 mikrogramov/0,5 ml peginterferona alfa-2b.

PegIntron 150 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 150 mikrogramov peginterferona alfa-2b, merjeno glede na beljakovine.

Po rekonstituciji v skladu z navodili vsebuje vsaka viala 150 mikrogramov/0,5 ml peginterferona alfa-2b.

Učinkovina zdravila je kovalentni konjugat rekombinantnega interferona alfa-2b* z monometoksi polietilenglikolom. Jakosti tega zdravila se ne sme primerjati z jakostjo drugih pegiliranih ali nepegiliranih beljakovin iz istega terapevtskega razreda (glejte poglavje 5.1).

*izdelan s tehnologijo rekombinantne DNA na celicah *E.coli*, v katere so z genskim inženiringom vstavili plazmidni hibrid z genom za interferon alfa-2b iz človeških levkocitov

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 40 mg saharoze na 0,5 ml zdravila.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

bel prašek

bister in brezbarven vehikel

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli (trojna terapija)

Zdravilo PegIntron je v kombinaciji z ribavirinom in boceprevirjem (trojna terapija) indicirano za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C (CHC – *chronic hepatitis C*) genotipa 1 pri odraslih bolnikih (18 let ali več) s kompenzirano jetrno boleznijo, ki predhodno niso bili zdravljeni ali pa je bilo predhodno zdravljenje neuspešno (glejte poglavje 5.1).

V primeru uporabe zdravila PegIntron z ribavirinom in boceprevirjem, prosimo, glejte Povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC) za ti dve zdravili.

Odrasli (dvojna terapija in monoterapija)

Zdravilo PegIntron je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov (18 let ali več) s CHC, ki imajo pozitiven izvid na RNA virusa hepatitisa C (HCV-RNA), vključno z bolniki z zdravljenimi cirozo in/ali s sočasno klinično stabilno okužbo s HIV (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo PegIntron v kombinaciji z ribavirinom (dvojna terapija) je indicirano za zdravljenje okužbe s CHC pri odraslih bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni, vključno s tistimi bolniki, ki imajo klinično stabilno okužbo s HIV, in pri tistih odraslih bolnikih, pri katerih je bila prejšnja kombinirana terapija z interferonom alfa (pegiliranim ali nepegiliranim) in ribavirinom oziroma monoterapija z interferonom alfa neuspešna (glejte poglavje 5.1).

Interferon v monoterapiji, vključno z zdravilom PegIntron, je indiciran predvsem v primeru, ko bolnik ne prenaša ribavirina ali je njegova uporaba kontraindicirana.

V primeru uporabe zdravila PegIntron v kombinaciji z ribavirinom, prosimo, glejte SmPC za ribavirin.

Pediatrična populacija (dvojna terapija)

Zdravilo PegIntron je indicirano za kombinirano zdravljenje z ribavirinom pri otrocih, starih 3 leta ali več, in mladostnikih, ki imajo predhodno nezdavljeno kronični hepatitis C brez jetrne dekompenzacije in pozitiven izvid na HCV-RNA.

Pri odločitvi glede odložitve zdravljenja do odrasle dobe je pomembno upoštevati, da je kombinirana terapija povzročila zastoj rasti, ki je pri nekaterih bolnikih lahko ireverzibilen.

Odločitev za zdravljenje mora biti sprejeta za vsak primer posebej (glejte poglavja 4.4).

Če bo bolnik zdravilo PegIntron uporabljal sočasno z ribavirinom, prosimo, glejte SmPC za ribavirin trde kapsule ali peroralno raztopino.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s tem zdravilom lahko uvede in spremlja le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s hepatitisom C.

Odmerjanje

Zdravilo PegIntron se daje enkrat na teden v obliki subkutane injekcije. Odmerek zdravila za odrasle je odvisen od tega, ali se uporablja v kombinaciji (dvojna ali trojna terapija) ali v obliki monoterapije.

PegIntron v kombinirani terapiji (dvojna ali trojna terapija)

Dvojna terapija (zdravilo PegIntron in ribavirin): velja za vse odrasle in pediatrične bolnike, stare 3 leta ali več.

Trojna terapija (zdravilo PegIntron ter ribavirin in boceprevir): velja za odrasle bolnike s CHC genotipa 1.

Odrasli – odmerki za injiciranje

PegIntron 1,5 mikrogramov/kg/teden v kombinaciji s kapsulami ribavirina.

Za načrtovanje odmerka zdravila PegIntron 1,5 µg/kg za uporabo v kombinaciji z ribavirinom je lahko v pomoč **preglednica 1** s kategorijami glede na telesno maso oz. jakost zdravila PegIntron. Kapsule ribavirina bolnik jemlje peroralno vsak dan, v dveh deljenih odmerkih s hrano (zjutraj in zvečer).

Preglednica 1 Odmerjanje pri kombinirani terapiji*

Telesna masa (kg)	PegIntron		Kapsule ribavirina	
	Jakost zdravila PegIntron (µg/0,5 ml)	Enkrat na teden (ml)	Skupni dnevni odmerek ribavirina (mg)	Število kapsul (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 zjutraj, 2 zvečer

b: 2 zjutraj, 3 zvečer

c: 3 zjutraj, 3 zvečer

d: 3 zjutraj, 4 zvečer

* Za podatke o odmerku boceprevirja v okviru trojne terapije glejte SmPC za boceprevir.

Odrasli - Trajanje zdravljenja - predhodno nezdravljeni bolniki

Trojna terapija: glejte SmPC za boceprevir.

Dvojna terapija:

Napoved trajnega virološkega odziva - pri bolnikih, okuženih z virusom genotipa 1, ki ne dosežejo nemerljive koncentracije HCV-RNA ali ne dosežejo ustreznega virološkega odziva v 4. ali 12. tednu zdravljenja, je zelo malo verjetno, da bodo razvili trajen virološki odziv, zato je treba oceniti možnost ukinitve zdravljenja (glejte tudi poglavje 5.1).

- Genotip 1:
 - Bolniki, ki imajo nemerljivo koncentracijo HCV-RNA v 12. tednu zdravljenja, naj nadaljujejo z zdravljenjem še eno 9-mesečno obdobje (tj. skupaj 48 tednov).
 - Pri bolnikih, ki imajo merljivo koncentracijo HCV-RNA, vendar v 12. tednu zdravljenja za ≥ 2 log manjšo koncentracijo kot v izhodišču, pa je treba oceno ponoviti v 24. tednu zdravljenja in, če postane do tedaj koncentracija HCV-RNA nemerljiva, naj nadaljujejo z zdravljenjem do polnega ciklusa (tj. skupaj 48 tednov). Če je koncentracija HCV-RNA v 24. tednu zdravljenja še vedno merljiva, premislite o ukinitvi zdravljenja.
 - V podskupini bolnikov, ki so okuženi z virusom genotipa 1 in imajo majhno virusno bremenitev (< 600.000 i.e./ml) ter katerih izvidi na HCV-RNA postanejo negativni v 4. tednu zdravljenja in so še vedno negativni v 24. tednu zdravljenja, se zdravljenje lahko bodisi ukine po ciklu terapije v 24. tednu, ali pa se nadaljuje še dodatnih 24 tednov (tako da bo skupno trajanje zdravljenja 48 tednov). Skupna dolžina zdravljenja 24 tednov pa je lahko povezana z večjim tveganjem za ponovitev bolezni kot pri skupni dolžini zdravljenja 48 tednov (glejte poglavje 5.1).
- Genotip 2 ali 3:

Priporočljivo je, da se vsi bolniki z dvojno terapijo zdravijo 24 tednov, razen tisti, ki imajo sočasno okužbo s HCV/HIV. Pri njih mora zdravljenje trajati 48 tednov.
- Genotip 4:

Na splošno velja, da je bolnike, okužene z virusom genotipa 4, težje zdraviti. Omejeni podatki iz študije (n=66) kažejo, da so ti bolniki primerni za enako dolžino zdravljenja z dvojno terapijo kot pri genotipu 1.

Odrasli - Trajanje zdravljenja - Sočasna okužba s HCV/HIV

Dvojna terapija:

Priporočena dolžina zdravljenja z dvojno terapijo pri bolnikih, ki so sočasno okuženi s HCV/HIV, je 48 tednov, ne glede na genotip.

Napoved odzivnosti oziroma neodzivnosti pri bolnikih, ki imajo sočasno okužbo s HCV/HIV - Raziskave so pokazale, da je zgodnji virološki odziv do 12. tedna zdravljenja, ki je opredeljen kot zmanjšanje virusnega bremena za 2 log enoti ali doseganje nemerljive vrednosti HCV-RNA, dober napovednik stalnega odziva na zdravljenje. Negativna napovedna vrednost stalnega virološkega odziva pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi s HCV/HIV in so se zdravili z zdravilom PegIntron v kombinaciji z ribavirinom, je bila 99 % (67/68, študija 1) (glejte poglavje 5.1). 50 % pozitivno napovedno vrednost (52/104, študija 1) so opazili pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi s HCV/HIV in so prejeli dvojno terapijo.

Odrasli - Trajanje zdravljenja - Ponovno zdravljenje

Trojna terapija: glejte SmPC za boceprevir.

Dvojna terapija:

Napoved trajnega virološkega odziva - Vsi bolniki ne glede na virusni genotip, ki so imeli v 12. tednu serumsko vrednost HCV-RNA pod mejo detekcije, morajo 48 tednov prejemati dvojno terapijo. Pri ponovno zdravljenih bolnikih, ki v 12. tednu niso imeli virološkega odziva (tj. vrednost HCV-RNA pod mejo detekcije), pa je malo verjetno, da bodo po 48 tednih zdravljenja dosegli trajen virološki odziv (glejte tudi poglavje 5.1).

Pri neodzivnih bolnikih z genotipom 1 niso proučili ponovnega zdravljenja s pegiliranim interferonom alfa-2b v kombinaciji z ribavirinom, ki bi trajalo dlje kot 48 tednov.

Pediatrična populacija (samo dvojna terapija) – odmerek za injiciranje

Odmerek za otroke, stare 3 leta in več, in mladostnike za zdravilo PegIntron se določi glede na bolnikovo telesno površino, za ribavirin pa glede na bolnikovo telesno maso. Priporočeni odmerek zdravila PegIntron je 60 µg/m²/teden subkutano v kombinaciji z ribavirinom 15 mg/kg/dan peroralno v dveh ločenih odmerkih s hrano (zjutraj in zvečer).

Pediatrična populacija (samo dvojna terapija) - trajanje zdravljenja

- Genotip 1:
Priporočeno trajanje zdravljenja z dvojno terapijo je 1 leto. Na podlagi ekstrapolacije podatkov iz kliničnih študij kombinirane terapije s standardnim interferonom pri pediatričnih bolnikih (negativna napovedna vrednost za uporabo interferona alfa-2b in ribavirina je 96 %) lahko sklepamo, da je pri tistih bolnikih, ki niso dosegli virološkega odziva do 12. tedna, zelo majhna verjetnost, da bodo kdaj dosegli trajen virološki odziv. Zato je priporočljivo, da se otrokom in mladostnikom, ki prejemajo kombinacijo zdravila PegIntron in ribavirina, terapija ukine, če jim vrednost HCV-RNA v 12. tednu upade za manj kot 2 log₁₀ v primerjavi s stanjem pred zdravljenjem oziroma če imajo v krvi merljivo količino HCV-RNA v 24. tednu zdravljenja.

Genotip 2 ali 3:

Priporočeno trajanje zdravljenja z dvojno terapijo je 24 tednov.

Genotip 4:

V kliničnem preskušanju zdravila PegIntron in ribavirina so zdravili le 5 otrok in mladostnikov z genotipom 4. Priporočeno trajanje zdravljenja z dvojno terapijo je 1 leto. Priporočljivo je, da se otrokom in mladostnikom, ki prejemajo kombinacijo zdravila PegIntron in ribavirina terapija ukine, če jim vrednost HCV-RNA v 12. tednu upade za manj kot 2 log₁₀ v primerjavi s stanjem pred zdravljenjem oziroma če imajo v krvi merljivo količino HCV-RNA v 24. tednu zdravljenja.

Monoterapija z zdravilom PegIntron – odrasli bolniki

Odmerek za injiciranje

Režim odmerjanja zdravila PegIntron v monoterapiji je 0,5 ali 1,0 µg/kg/teden. Najmanjša jakost zdravila PegIntron je 50 µg/0,5 ml. Bolnikom, ki jim predpišete odmerek 0,5 µg/kg/teden, morate torej volumsko prilagoditi odmerek, kot je prikazano v **preglednici 2**. Za 1,0 µg/kg odmerek lahko podobno prilagodite odmerek ali uporabite druge jakosti vial, kot je prikazano v **preglednici 2**. Monoterapije z zdravilom PegIntron niso proučevali pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV in HIV.

Preglednica 2 Odmerjanje pri monoterapiji

Telesna masa (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	Jakost zdravila PegIntron (µg/0,5 ml)	Za uporabo enkrat na teden (ml)	Jakost zdravila PegIntron (µg/0,5 ml)	Za uporabo enkrat na teden (ml)
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Minimalni volumen za injiciranje pri peresniku je 0,2 ml.

* Obvezna uporaba vial.

** Za bolnike, ki so težji od 120 kg, mora biti odmerek izračunan individualno glede na telesno maso bolnika. To lahko zahteva kombiniranje različnih jakosti in volumnov zdravila PegIntron.

Trajanje zdravljenja

Pri bolnikih, ki imajo virološki odziv v 12. tednu, se zdravljenje nadaljevati še najmanj tri mesece (tj. skupaj šest mesecev). Odločitev za prenehanje terapije na eno leto mora temeljiti na prognostičnih dejavnikih (npr. genotip, starost > 40 let, moški spol, premostitvena fibroza).

Prilagajanje odmerka pri vseh bolnikih (monoterapija in kombinirana terapija)

Če se med zdravljenjem z zdravilom PegIntron v monoterapiji ali v kombinirani terapiji pojavijo resni neželeni učinki ali nenormalni laboratorijski izvidi, morate ustrezno prilagoditi odmerke zdravila PegIntron in/ali ribavirina, dokler neželeni učinki ne prenehajo. Zmanjšanja odmerka boceprevirja ne priporočamo. Boceprevirja se ne sme uporabiti brez zdravila PegIntron in ribavirina.

Ker je privrženost terapiji pomembna za njeno uspešnost, mora biti odmerek zdravila PegIntron in ribavirina čim bližje standardnemu priporočenemu odmerku. V kliničnih preskušanjih so določili smernice za prilagajanje odmerka.

Smernice za zmanjšanje odmerka pri kombinirani terapiji

Preglednica 2a Smernice za prilagoditev odmerka za kombinirano terapijo, ki temeljijo na laboratorijskih vrednostih

Laboratorijske vrednosti	Zmanjšajte le dnevni odmerek ribavirina (glejte opombo 1) v primeru:	Zmanjšajte le odmerek zdravila PegIntron (glejte opombo 2) v primeru:	Ukinite kombinirano terapijo v primeru:
Hemoglobin	≥ 8,5 g/dl in < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Odrasli: Hemoglobin pri bolnikih s stabilno srčno boleznijo v anamnezi Otroci in mladostniki: ne pride v poštev	zmanjšanje vrednosti hemoglobina za ≥ 2 g/dl v katerem koli štiritedenskem obdobju med zdravljenjem (stalno zmanjšanje odmerka)		< 12 g/dl po štirih tednih zmanjševanja odmerka

Levkociti	-	$\geq 1,0 \times 10^9/l$ in $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$
Nevtrofilci	-	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ in $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombociti	-	$\geq 25 \times 10^9/l$ in $< 50 \times 10^9/l$ (odrasli) $\geq 50 \times 10^9/l$ in $< 70 \times 10^9/l$ (otroci in mladostniki)	$< 25 \times 10^9/l$ (odrasli) $< 50 \times 10^9/l$ (otroci in mladostniki)
Bilirubin - direktni	-	-	2,5 x ZMN*
Bilirubin - indirektni	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (za > 4 tedne)
Serumski kreatinin	-	-	> 2,0 mg/dl
Kreatininski očistek	-	-	ribavirin ukine če se vrednost CrCl zmanjša pod 50 ml/min
Alanin-aminotransferaza (ALT) ali aspartat-aminotransferaza (AST)	-	-	2 x začetna vrednost in 10 x ZMN* 2 x začetna vrednost in > 10 x ZMN*

* zgornja meja normale (ZMN)

Opomba 1: Pri odraslih bolnikih je prvo zmanjšanje odmerka ribavirina za 200 mg/dan (razen pri bolnikih, ki prejemajo 1.400 mg - pri njih odmerka zmanjšajte za 400 mg/dan). Če je potrebno, lahko še drugič zmanjšate odmerka ribavirina za dodatnih 200 mg/dan. Bolniki, katerih odmerka ribavirina je zmanjšan na 600 mg na dan, naj prejmejo po eno 200 mg kapsulo zjutraj in dve 200 mg kapsuli zvečer.

Pri otrocih in mladostnikih je prvo zmanjšanje odmerka ribavirina na 12 mg/kg/dan, drugo zmanjšanje odmerka ribavirina pa na 8 mg/kg/dan.

Opomba 2: Pri odraslih bolnikih je prvo zmanjšanje odmerka zdravila PegIntron na 1 µg/kg/teden. Če je potrebno, lahko še drugič zmanjšate odmerka zdravila PegIntron, in sicer na 0,5 µg/kg/teden. Za bolnike, ki se zdravijo z monoterapijo z zdravilom PegIntron: glejte smernice za zmanjševanje odmerka pri monoterapiji.

Pri otrocih in mladostnikih je prvo zmanjšanje odmerka zdravila PegIntron na 40 µg/m²/teden in drugo zmanjšanje odmerka zdravila PegIntron na 20 µg/m²/teden.

Zmanjšanje odmerka zdravila PegIntron pri odraslih lahko dosežete z zmanjšanjem predpisane volumna ali z uporabo manjše jakosti, kot je prikazano v **preglednici 2b**. Zmanjšanje odmerka zdravila PegIntron pri otrocih in mladostnikih lahko dosežete z zmanjšanjem predpisane odmerka v dveh stopnjah. Začetni odmerka 60 µg/m²/teden zmanjšate na 40 µg/m²/teden in nato na 20 µg/m²/teden, če je potrebno.

Preglednica 2b Dvostopenjsko zmanjšanje odmerka zdravila PegIntron pri kombinirani terapiji pri odraslih bolnikih

Prvo zmanjšanje odmerka zdravila PegIntron na 1 µg/kg				Drugo zmanjšanje odmerka zdravila PegIntron na 0,5 µg/kg			
Telesna masa (kg)	Jakost zdravila PegIntron (µg/0,5 ml)	Količina zdravila PegIntron za uporabo (µg)	Volumen zdravila PegIntron za uporabo (ml)	Telesna masa (kg)	Jakost zdravila PegIntron (µg/0,5 ml)	Količina zdravila PegIntron za uporabo (µg)	Volumen zdravila PegIntron za uporabo (ml)
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 - 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Smernice za zmanjšanje odmerka zdravila PegIntron pri monoterapiji pri odraslih

Smernice za prilagoditev odmerka pri odraslih bolnikih, ki zdravilo PegIntron uporabljajo v monoterapiji, so podane v **preglednici 3a**.

Preglednica 3a Smernice za prilagoditev odmerka za monoterapijo z zdravilom PegIntron pri odraslih bolnikih, ki temeljijo na laboratorijskih vrednostih

Laboratorijske vrednosti	Zmanjšajte odmerka zdravila PegIntron na polovico, v primeru:	Ukinite zdravilo PegIntron v primeru:
Nevtrofilci	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ in $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombociti	$\geq 25 \times 10^9/l$ in $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Za odrasle bolnike, ki uporabljajo 0,5 µg/kg zdravila PegIntron v monoterapiji, zmanjšanje odmerka lahko dosežemo z zmanjšanjem predpisane količine za polovico, kot je prikazano v **preglednici 3b**.

Preglednica 3b Zmanjšani odmerek zdravila PegIntron (0,25 µg/kg) pri monoterapiji z 0,5 µg/kg pri odraslih bolnikih

Telesna masa (kg)	Jakost zdravila PegIntron (µg/0,5 ml)	Količina zdravila PegIntron za injiciranje (µg)	Volumen zdravila PegIntron za injiciranje (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

Minimalni volumen za injiciranje pri peresniku je 0,2 ml.

* Obvezna uporaba viala.

** Za bolnike, ki so težji od 120 kg, mora biti odmerek izračunan individualno glede na telesno maso bolnika. To lahko zahteva kombiniranje različnih jakosti in volumnov zdravila PegIntron.

Za odrasle bolnike, ki jemljejo 1,0 µg/kg zdravila PegIntron v monoterapiji, zmanjšanje odmerka dosežemo z zmanjšanjem predpisanega volumna za pol ali z uporabo manjše jakosti, kot je prikazano v preglednici 3c.

Preglednica 3c Zmanjšani odmerek zdravila PegIntron (0,5 µg/kg) pri monoterapiji z 1,0 µg/kg pri odraslih bolnikih

Telesna masa (kg)	Jakost zdravila PegIntron (µg/0,5 ml)	Količina zdravila PegIntron za injiciranje (µg)	Volumen zdravila PegIntron za injiciranje (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,20
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

Minimalni volumen za injiciranje pri peresniku je 0,2 ml.

* Obvezna uporaba viala.

** Za bolnike, ki so težji od 120 kg, mora biti odmerek izračunan individualno glede na telesno maso bolnika. To lahko zahteva kombiniranje različnih jakosti in volumnov zdravila PegIntron.

Posebne populacije bolnikov

Uporaba pri ledvični okvari

Monoterapija

Zdravilo PegIntron morate uporabljati previdno pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro. Pri bolnikih z zmernimi motnjami delovanja ledvic (očistek kreatinina od 30 do 50 ml/minuto) začetni odmerek zdravila PegIntron zmanjšajte za 25 %, pri tistih s hudimi motnjami delovanja ledvic (očistek kreatinina od 15 do 29 ml/minuto) pa morate začetni odmerek zdravila PegIntron zmanjšati za 50 %. Ni podatkov o uporabi zdravila PegIntron pri bolnikih z očistkom kreatinina < 15 ml/minuto (glejte poglavje 5.2). Bolnike s hudo ledvično okvaro, vključno s tistimi na hemodializi, morate natančno spremljati. Če se delovanje ledvic poslabša med zdravljenjem, zdravljenje z zdravilom PegIntron ukinite.

Kombinirana terapija

Bolniki z očistkom kreatinina < 50 ml/minuto se ne smejo zdraviti z zdravilom PegIntron v kombinaciji z ribavirinom (glejte SmPC za ribavirin). Pri kombinirani terapiji je treba bolnike z okvarjeno ledvično funkcijo posebno skrbno spremljati glede pojava anemije.

Jetrna okvara

Varnost in učinkovitost zdravljenja z zdravilom PegIntron pri bolnikih s hudo jetrno okvaro nista bili ovrednoteni, zato zdravila PegIntron ne smete uporabljati pri teh bolnikih.

Starostniki (starost ≥ 65 let)

Starost nima opaznega vpliva na farmakokinetiko zdravila PegIntron. Podatki, dobljeni pri starejših bolnikih, ki so jih zdravili z enkratnim odmerkom zdravila PegIntron, kažejo, da zaradi starosti ni potrebna sprememba odmerka zdravila PegIntron (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo PegIntron se lahko uporablja v kombinaciji z ribavirinom pri pediatričnih bolnikih starih 3 leta in več.

Način uporabe

Zdravilo PegIntron se mora uporabljati v obliki subkutane injekcije. Za informacije glede ravnanja z zdravilom glejte poglavje 6.6. Bolniki si lahko zdravilo PegIntron injicirajo sami, če njihov zdravnik odloči, da je to primerno, in jih po potrebi spremlja.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino, katerega od interferonov ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- anamneza hude obstoječe bolezni srca, vključno z nestabilno ali nenadzorovano boleznijo srca v preteklih šestih mesecih (glejte poglavje 4.4),
- hude bolezni, ki bolnika izčrpavajo,
- avtoimuni hepatitis ali avtoimuna bolezen v anamnezi,
- huda jetrna okvara ali dekompenzirana jetrna ciroza,
- obstoječa bolezen ščitnice, razen če jo je mogoče nadzorovati s konvencionalno terapijo,
- epilepsija in/ali motnje delovanja osrednjega živčevja (CŽS),
- bolniki, okuženi s HCV/HIV in s cirozo jeter ter z oceno ≥ 6 po Child-Pughu,
- kombinacija zdravila PegIntron s telbivudinom.

Pediatrična populacija

- Obstoječa huda psihiatrična bolezen ali huda psihiatrična bolezen v anamnezi, še posebej huda depresija, samomorilne misli ali poskus samomora.

Kombinirana terapija

Pri uporabi zdravila PegIntron v kombinirani terapiji pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C glejte tudi SmPC za ribavirin in boceprevir.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Psihiatrične motnje in bolezni osrednjega živčevja (CŽS)

Med zdravljenjem z zdravilom PegIntron in celo po ukinitvi zdravljenja, predvsem v 6-mesečnem obdobju spremljanja, so pri nekaterih bolnikih opažali hude učinke na CŽS, še posebej depresijo, samomorilne misli in poskus samomora. Pri interferonu alfa so opažali tudi druge učinke na CŽS, vključno z agresivnostjo (ki je včasih usmerjena proti drugim kot je ideja o umoru), bipolarno motnjo, manijo, zmedenostjo in spremembami duševnega stanja. Bolnike skrbno spremljajte, da ugotovite morebitne znake ali simptome psihiatričnih motenj. Če se pojavijo takšni simptomi, mora zdravnik, ki predpiše zdravilo, upoštevati potencialno resnost teh neželenih učinkov in mora po potrebi uvesti ustrezne terapevtske ukrepe. Če psihiatrični simptomi trajajo dlje časa ali se celo poslabšajo ali če ugotovite, da ima bolnik samomorilne ali morilske misli, je priporočljivo, da se zdravljenje z zdravilom PegIntron ukine in da bolnika spremljate, po potrebi tudi s psihiatrično intervencijo.

Bolniki, ki imajo ali so kdaj imeli hude psihiatrične motnje

Če ocenite, da je potrebno zdravljenje s peginterferonom alfa-2b pri odraslih bolnikih, ki imajo ali so kdaj imeli hude psihiatrične motnje, ga lahko uvedete šele potem, ko ste zagotovili ustrezno posamezniku prilagojeno diagnostično in terapevtsko obravnavo psihiatrične motnje.

- Uporaba zdravila PegIntron pri otrocih in mladostnikih, ki imajo hude psihiatrične motnje ali so jih kdaj imeli, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri otrocih in mladostnikih, ki so se zdravili s kombinacijo interferona alfa-2b in ribavirina, so o samomorilnih mislih in poskusih samomora med samim zdravljenjem in 6 mesecev po končanem zdravljenju poročali bolj pogosto kot pri odraslih (2,4 % vs. 1 %). Tako kot pri odraslih pa so se pri otrocih in mladostnikih pojavili tudi ostali psihiatrični neželeni učinki (npr. depresija, čustvena nestabilnost in zaspanost).

Bolniki, ki uživajo/zlorabljajo opojne substance

Pri bolnikih, okuženih s HCV, ki sočasno uživajo tudi opojne substance (alkohol, marihuano itd.), je med zdravljenjem z interferonom alfa povečano tveganje za pojav psihiatričnih motenj ali za poslabšanje že obstoječih psihiatričnih motenj. Če ocenite, da je pri takšnih bolnikih potrebno zdravljenje z interferonom alfa, morate pri njih skrbno preveriti, ali imajo morda kakšno sočasno psihiatrično motnjo in če obstaja možnost uživanja opojnih substanc, ter uvesti ustrezne ukrepe še pred uvedbo zdravila. Če je potrebno, uporabite interdisciplinarni pristop z vključitvijo specialista s področja duševnega zdravja ali odvisnosti za oceno stanja, zdravljenje in spremljanje takega bolnika. Bolnike je treba natančno spremljati med zdravljenjem in celo po ukinitvi zdravljenja. V primeru ponovnega pojava ali razvoja psihiatričnih motenj in uživanja opojnih substanc je priporočljivo zgodnje ukrepanje.

Rast in razvoj (otroci in mladostniki)

Med terapijo, ki je trajala do 48 tednov, sta bila pri bolnikih, starih od 3 do 17 let, pogosta hujšanje in zastoj rasti. Dolgoročni podatki, ki so na voljo za otroke, ki so se zdravili s kombinirano terapijo s pegiliranim interferonom/ribavirinom, kažejo znatno upočasnitev rasti. Dvaintrideset odstotkov (30/94) preiskovancev je imelo 5 let po koncu zdravljenja zmanjšanje percentila telesne višine za starost > 15 percentilov (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Individualna ocena razmerja med koristmi in tveganji pri otrocih

Pričakovano korist zdravljenja je treba skrbno pretehtati glede na znane izsledke kliničnih preskušanj o varnosti zdravila pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

- Pomembno je upoštevati, da kombinirana terapija povzroči zastoj rasti, ki je pri nekaterih bolnikih povzročil manjšo telesno višino.
- To tveganje je treba pretehtati glede na značilnosti bolezni pri otroku, na primer glede na znake napredovanja bolezni (predvsem fibrozo), druge sočasne bolezni, ki bi lahko negativno vplivale na napredovanje bolezni (npr. sočasno okužbo s HIV), pa tudi prognostične dejavnike odziva na zdravljenje (genotip HCV in virusno breme).

Kadar je le mogoče, je treba zdravljenje pri otroku uvesti po obdobju intenzivne rasti v puberteti, da bi zmanjšali tveganje za zastoj rasti. Podatkov je sicer malo, a med 5-letno opazovalno spremljevalno študijo ni bilo dokazov o dolgoročnih učinkih na spolno dozorevanje.

Pri nekaterih bolnikih, običajno starejših, ki so jih zdravili z večjimi odmerki za onkološke indikacije, so opazili znatnejšo otopelost in komo, vključno s primeri encefalopatije. Ti učinki so običajno reverzibilni, vendar je pri nekaj bolnikih trajalo do tri tedne, da se popolnoma minili. Zelo redko so se pri velikih odmerkih interferona alfa pojavili epileptični napadi.

Vsi bolniki iz izbranih študij kroničnega hepatitisa C so imeli pred vključitvijo v študijo jetrno biopsijo, vendar je v določenih primerih (tj. pri bolnikih z gestocinom 2 in 3) zdravljenje možno brez histološke potrditve. Podatek o tem, ali je pred začetkom zdravljenja potrebna biopsija jeter, najdete v tekočih smernicah za zdravljenje.

Akutna preobčutljivost

Med zdravljenjem z interferonom alfa-2b so redko opazili akutne preobčutljivostne reakcije (npr. urtikarijo, angioedem, bronhokonstrikcijo, anafilaktične reakcije). Če se med zdravljenjem z zdravilom PegIntron pojavi taka reakcija, morate takoj prekiniti zdravljenje in uvesti ustrezno zdravljenje. Prehodni izpuščaji pa ne zahtevajo prekinitve zdravljenja.

Kardiovaskularni sistem

Tako kot pri interferonu alfa-2b morate tudi pri zdravljenju z zdravilom PegIntron odrasle bolnike s kongestivnim srčnim popuščanjem v anamnezi, miokardnim infarktom v anamnezi in/ali predhodnimi ali obstoječimi motnjami srčnega ritma skrbno spremljati. Pri bolnikih z obstoječimi motnjami delovanja srca je priporočljivo opraviti snemanje EKG pred uvedbo zdravljenja in med zdravljenjem. Srčne aritmije (predvsem supraventrikularne) se običajno odzovejo na konvencionalno zdravljenje, vendar pa lahko zahtevajo prekinitev zdravljenja z zdravilom PegIntron. Za otroke in mladostnike z boleznijo srca v anamnezi ni podatkov.

Odpoved jeter

Zdravilo PegIntron poveča tveganje za jetrno dekompenzacijo in smrt pri bolnikih s cirozo. Kot pri vseh interferonih morate zdravljenje z zdravilom PegIntron prekiniti pri bolnikih, pri katerih se podaljšajo koagulacijski parametri, ki lahko kažejo na jetrno dekompenzacijo. Pri bolnikih s cirozo morate natančno spremljati jetrne encime in delovanje jeter.

Zvišana telesna temperatura

Čeprav je lahko povezana z gripi podobnim sindromom, o katerem pogosto poročajo med zdravljenjem z interferoni, morate izključiti druge vzroke za dolgotrajnejšo zvišano telesno temperaturo.

Hidracija

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom PegIntron, morate ohranjati ustrezno hidracijo, saj so pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z alfa interferoni, opazili hipotenzijo zaradi izgube tekočine. Lahko je potrebno tudi nadomeščati tekočino.

Spremembe na pljučih

V redkih primerih so pri bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa, opazili pljučne infiltrate, pneumonitis in pljučnico, ki se občasno končajo s smrtjo. Pri vsakem bolniku, pri katerem se pojavijo zvišana telesna temperatura, kašelj, dispnea ali drugi respiratorni simptomi, je treba opraviti rentgensko slikanje prsnega koša. Če rentgenogram prsnega koša pokaže pljučne infiltrate ali znake poslabšanja pljučne funkcije, morate bolnika skrbno nadzorovati in po potrebi prekiniti zdravljenje z interferonom alfa. Zdi se, da sta takojšnja ukinitve interferona alfa in zdravljenje s kortikosteroidi povezana z odpravo neželenih učinkov na pljuča.

Avtoimune bolezni

Pri zdravljenju z alfa interferoni so poročali o pojavu avtoprotiteles in avtoimunih bolezni. Bolniki, ki so nagnjeni k pojavu avtoimunih bolezni, so lahko bolj ogroženi. Bolnike z znaki in simptomi, ki kažejo na avtoimuno bolezen, morate skrbno pregledati in pri njih oceniti razmerje med koristmi in tveganji nadaljevanja zdravljenja z interferonom (glejte tudi poglavje 4.4 Spremembe delovanja žleze ščitnice in poglavje 4.8).

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C, ki so se zdravili z interferonom, so poročali o primerih sindroma Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). To je granulomatozna vnetna bolezen, ki prizadene oči, slušni sistem, možganske ovojnice in kožo. Če sumite na sindrom VKH, morate bolniku ukiniti protivirusno zdravljenje in se posvetovati glede uvedbe kortikosteroidne terapije (glejte poglavje 4.8).

Očesne spremembe

V redkih primerih so po zdravljenju z interferoni alfa poročali o očesnih boleznih, kot so krvavitve v mrežnici, eksudati na mrežnici, serozni odstop mrežnice ter zapora mrežnične arterije ali vene (glejte poglavje 4.8). Vsi bolniki morajo opraviti osnovni pregled oči. Vsak bolnik, ki toži o očesnih simptomih, vključno z zmanjšanjem ostrine vida ali vidnega polja, potrebuje takojšen in celoten oftalmološki pregled. Med zdravljenjem z zdravilom PegIntron so priporočljivi občasni pregledi vida, še posebej pri bolnikih z motnjami ali boleznimi, ki so lahko povezane z retinopatijo, kot sta sladkorna bolezen ali hipertenzija. Pri bolnikih, ki se jim razvijejo nove očesne motnje ali bolezni oz. se jim poslabšajo obstoječe, po potrebi ukinite zdravilo PegIntron.

Spremembe delovanja žleze ščitnice

Redko se lahko pri odraslih bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa zaradi kroničnega hepatitisa C, pojavijo motnje delovanja žleze ščitnice - hipertiroza ali hipotiroza. Pri približno 21 % otrok, zdravljenih s kombinirano terapijo z zdravilom PegIntron/ribavirin, se je pojavilo povečanje vrednosti tiroidnega stimulirajočega hormona (TSH). Pri drugih približno 2 % bolnikov je prišlo do prehodnega zmanjšanja vrednosti pod spodnjo mejo normale. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom PegIntron je treba oceniti vrednosti TSH, morebitne motnje delovanja žleze ščitnice, ki jih pri tem ugotovite, pa je treba zdraviti z običajno terapijo. Če se pri bolniku med zdravljenjem pojavijo simptomi, ki kažejo na motnje delovanja ščitnice, mu morate določiti vrednost TSH. V primeru motenj delovanja ščitnice lahko zdravljenje z zdravilom PegIntron nadaljujete, če lahko z zdravilom ohranjate vrednosti TSH v normalnem razponu. Otroke in mladostnike je treba spremljati na vsake 3 mesece in pri njih iskati morebitne motnje delovanja ščitnice (npr. spremembe vrednosti TSH).

Presnovne motnje

Opazali so hipertrigliceridemijo in poslabšanje hipertrigliceridemije, ki je včasih hudo. Priporočljivo je torej spremljanje koncentracije lipidov.

Sočasna okužba s HCV/HIV

Toksičnost za mitohondrije in laktacidoza

Bolniki s sočasno okužbo s HIV, ki prejemajo močno aktivno antiretrovirusno terapijo (Highly Active Anti-Retroviral Therapy HAART), imajo lahko večje tveganje za pojav laktacidoze. Pri dodajanju zdravila PegIntron in ribavirina terapiji HAART je potrebna previdnost (glejte SmPC za ribavirin).

Jetrna dekompenzacija pri s HCV/HIV sočasno okuženih bolnikih z napredovalo cirozo jeter

Sočasno okuženi bolniki z napredovalo cirozo jeter, ki prejemajo HAART, imajo lahko večje tveganje za jetrno dekompenzacijo in smrt. Dodajanje monoterapije z alfa interferoni ali kombinirane terapije z alfa interferoni in ribavirinom lahko poveča tveganje pri tej skupini bolnikov. Med druge osnovne dejavnike pri sočasno okuženih bolnikih, ki bi lahko bili povezani z večjim tveganjem za jetrno dekompenzacijo, sodita tudi zdravljenje z didanozinom in zvišana serumska koncentracija bilirubina. Sočasno okužene bolnike, ki prejemajo tako antiretrovirusno zdravljenje (ARV) kot zdravila za hepatitis, je treba skrbno spremljati in jim določati oceno po Child-Pughu v teku zdravljenja. Če bolezen napreduje do jetrne dekompenzacije, je treba pri njih nemudoma ukiniti zdravljenje hepatitisa in ponovno oceniti učinkovitost antiretrovirusnega zdravljenja.

Hematološke motnje pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV/HIV

Bolniki, ki so sočasno okuženi s HCV/HIV ter se zdravijo s peginterferonom alfa-2b/ribavirinom in s terapijo HAART, imajo lahko povečano tveganje za nastanek hematoloških motenj (v obliki nevtropenije, trombocitopenije in anemije) v primerjavi s tistimi, ki so okuženi samo s HCV. Čeprav bi lahko pri večini teh bolnikov zadostovalo zmanjšanje odmerka, je pri tej skupini bolnikov potrebno skrbno spremljanje hematoloških parametrov (glejte poglavje 4.2, poglavje "Laboratorijske preiskave" v nadaljevanju in poglavje 4.8).

Bolniki, ki prejemajo kombinirano terapijo z zdravilom PegIntron in ribavirinom ter zidovudin, imajo povečano tveganje za pojav anemije, zato sočasna uporaba te kombinacije z zidovudinom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Bolniki z majhnim številom celic CD4

Pri bolnikih, ki so sočasno okuženi s HCV/HIV, so na voljo omejeni podatki o učinkovitosti in varnosti zdravila (N = 25) za tiste, ki imajo število celic CD4 manjše od 200 celic/ μ l. Pri zdravljenju bolnikov z majhnim številom celic CD4 je torej potrebna previdnost.

Prosimo, glejte ustrezne SmPC-je za antiretrovirusna zdravila, ki jih bo bolnik jemal skupaj s terapijo za HCV, za informacije o toksičnih učinkih in ustreznem ukrepanju za vsako zdravilo ter za informacije o potencialnem prekrivanju njihovih toksičnih učinkov z zdravilom PegIntron in ribavirinom.

Sočasna okužba s HCV/HBV

Pri bolnikih, zdravljenih z interferoni, ki so bili sočasno okuženi z virusoma hepatitisa B in C, so poročali o primerih reaktivacije hepatitisa B (nekaterih s hujšimi posledicami). Pogostnost takšne reaktivacije se zdi majhna.

Pred začetkom zdravljenja hepatitisa C z interferonom je treba vse bolnike testirati za hepatitis B. Bolnike, sočasno okužene s hepatitisom B in C je nato treba spremljati in obravnavati v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami.

Bolezni zob in obzobnega tkiva

Pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo PegIntron z ribavirinom v kombinirani terapiji, so poročali o boleznih zob in obzobnega tkiva, ki lahko vodijo do izgube zob. Poleg tega bi lahko med dolgotrajnim zdravljenjem s kombinacijo zdravila PegIntron in ribavirina imela škodljiv vpliv na zobe in ustno sluznico tudi suha usta. Bolniki si morajo temeljito ščetkati zobe dvakrat na dan in redno hoditi na preglede k zobozdravniku. Nekateri bolniki lahko tudi bruhamo. Če pride do te reakcije, jim je treba svetovati, naj si potem temeljito sperejo usta.

Prejemniki presajenih organov

Varnosti in učinkovitosti zdravila PegIntron v monoterapiji ali v kombinirani terapiji z ribavirinom za zdravljenje hepatitisa C pri bolnikih s presajenimi jetri ali drugimi organi niso preučevali. Preliminarni podatki kažejo, da je lahko terapija z interferonom alfa povezana s povečano pogostnostjo zavrnitve ledvičnega presadka. Poročali so tudi o zavrnitvi jetrnega presadka.

Drugo

Zaradi poročil, da lahko interferon alfa poslabša obstoječo psoriaro in sarkoidozo je uporaba zdravila PegIntron pri bolnikih s psoriaro ali sarkoidozo priporočena le, če možne koristi zdravljenja odtehtajo morebitno tveganje.

Laboratorijske preiskave

Pred začetkom zdravljenja morate pri vseh bolnikih opraviti standardne hematološke in biokemične krvne preiskave ter preiskavo delovanja žleze ščitnice. Sprejemljive začetne vrednosti, ki vam lahko služijo kot smernica pred uvedbo terapije z zdravilom PegIntron, so naslednje:

- | | |
|---------------------|-----------------------------------|
| • Trombociti | ≥ 100.000/mm ³ |
| • Nevtrofilci | ≥ 1.500/mm ³ |
| • Koncentracija TSH | mora biti v okviru normalnih meja |

Laboratorijske preiskave opravite v 2. in 4. tednu zdravljenja in periodično tudi kasneje, glede na klinično stanje bolnika. Vrednost HCV-RNA morate med zdravljenjem periodično meriti (glejte poglavje 4.2).

Dolgoročna vzdrževalna monoterapija

V klinični študiji so dokazali, da peginterferon alfa-2b v majhnih odmerkih (0,5 µg/kg na teden) ni učinkovit za dolgoročno vzdrževalno monoterapijo (pri srednji dolžini zdravljenja 2,5 let) z namenom preprečevanja napredovanja bolezni pri bolnikih s kompenzirano cirozo, ki se ne odzivajo na zdravljenje. Pri teh bolnikih namreč niso opazili nikakršnega statistično značilnega učinka zdravljenja na čas do nastanka prvega kliničnega dogodka (dekompenzacija jeter, hepatocelularni karcinom, smrt in/ali presaditev jeter) v primerjavi z nezdravljenimi bolniki. Zdravilo PegIntron torej ne smete uporabljati za dolgoročno vzdrževalno monoterapijo.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila PegIntron

Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze in galaktoze ali pomanjkanjem saharaza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 0,7 ml, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

Telbivudin

Klinično preskušanje, v katerem so raziskali uporabo kombinacije telbivudina v odmerku 600 mg na dan in pegiliranega interferona alfa-2a v odmerku 180 mikrogramov subkutano enkrat na teden, kaže, da je ta kombinacija povezana s povečanim tveganjem za pojav periferne nevropatije. Mehanizem nastanka periferne nevropatije v tem primeru ni znan (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5 v SmPC-ju za telbivudin). Poleg tega varnost in učinkovitost uporabe telbivudina v kombinaciji z interferoni za zdravljenje kroničnega hepatitisa B nista bili dokazani. Kombinacija zdravila PegIntron in telbivudina je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Metadon

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C, ki so bili na vzdrževalnem zdravljenju s stalnimi odmerki metadona in še niso prejeli peginterferona alfa-2b, se je pri dodatku zdravila PegIntron v odmerku 1,5 mikrograma/kg/teden subkutano v času 4 tednov, povečala vrednost AUC za R-metadon za približno 15 % (95 % IZ za oceno razmerja AUC 103 - 128 %). Klinični pomen tega izsledka ni znan, vendar je treba bolnike spremljati glede znakov in simptomov okrepljenega sedativnega učinka, kot tudi morebitnega pojava depresije dihanja. Zlasti pri bolnikih na velikih odmerkih metadona je treba upoštevati tveganje podaljšanja intervala QTc.

Vpliv peginterferona alfa-2b na sočasno uporabljena zdravila

Morebitno medsebojno delovanje peginterferona alfa-2b (zdravila PegIntron) in substratov metabolnih encimov so ocenili v 3 kliničnih farmakoloških študijah večkratnih odmerkov. V teh študijah so

raziskali učinke režimov z večkratnimi odmerki peginterferona alfa-2b (zdravila PegIntron) pri preiskovancih s hepatitisom C (1,5 mcg/teden) in zdravih preiskovancih (1 mcg/teden ali 3 mcg/teden) (**preglednica 4**). Klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij med peginterferonom alfa-2b (zdravilom PegIntron) in tolbutamidom, midazolamom ali dapsonom niso opazili, zato prilagoditev odmerka ni potrebna, kadar se peginterferon alfa-2b (zdravilo PegIntron) uporablja sočasno z zdravili, ki se presnovijo s CYP2C9, CYP3A4 in N-acetiltransferazo. Sočasna uporaba peginterferona alfa-2b (zdravila PegIntron) s kofeinom ali dezipraminom je zmerno povečala izpostavljenost kofeinu in dezipraminu. Obseg zmanjšanja aktivnosti citokroma P 450 verjetno nima kliničnega vpliva, kadar bolniki sočasno prejmejo zdravilo PegIntron in zdravila, ki se presnovijo s CYP1A2 ali CYP2D6, razen pri zdravilih z ozkim terapevtskim oknom (**preglednica 5**).

Preglednica 4 Vpliv peginterferona alfa-2b na sočasno uporabljena zdravila

Sočasno uporabljena zdravila	Odmerek peginterferona alfa-2b	Raziskovana populacija	Razmerje geometričnih sredin (razmerje z/braz peginterferona alfa-2b)	
			AUC (90 % IZ)	C _{max} (90 % IZ)
kofein (substrat CYP1A2)	1,5 mcg/kg/teden (4 tedne)	preiskovanci s kroničnim hepatitisom C (n = 22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 mcg/kg/teden (4 tedne)	zdravi preiskovanci (n = 24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 mcg/kg/ teden (2 tedna)	zdravi preiskovanci (n = 13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
tolbutamid (substrat CYP2C9)	1,5 mcg/kg/ teden (4 tedne)	preiskovanci s kroničnim hepatitisom C (n = 22)	1,1# (0,94; 1,28)	navedba smiselno ni potrebna
	1 mcg/kg/ teden (4 tedne)	zdravi preiskovanci (n = 24)	0,90# (0,81; 1,00)	navedba smiselno ni potrebna
	3 mcg/kg/ teden (2 tedna)	zdravi preiskovanci (n = 13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
dekstrometorfanijev bromid (substrat CYP2D6 in CYP3A)	1,5 mcg/kg/ teden (4 tedne)	preiskovanci s kroničnim hepatitisom C (n = 22)	0,96## (0,73; 1,26)	navedba smiselno ni potrebna
	1 mcg/kg/ teden (4 tedne)	zdravi preiskovanci (n = 24)	2,03# (1,55; 2,67)	navedba smiselno ni potrebna
dezipramin (substrat CYP2D6)	3 mcg/kg/ teden (2 tedna)	zdravi preiskovanci (n = 13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
midazolam (substrat CYP3A4)	1,5 mcg/kg/ teden (4 tedne)	preiskovanci s kroničnim hepatitisom C (n = 24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,33)
	1 mcg/kg/ teden (4 tedne)	zdravi preiskovanci (n = 24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 mcg/kg/ teden (2 tedna)	zdravi preiskovanci (n = 13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)

Sočasno uporabljena zdravila	Odmerek peginterferona alfa-2b	Raziskovana populacija	Razmerje geometričnih sredin (razmerje z/brez peginterferona alfa-2b)	
			AUC (90 % IZ)	C _{max} (90 % IZ)
dapson (substrat N-acetiltransferaze)	1,5 mcg/kg/ teden (4 tedne)	preiskovanci s kroničnim hepatitisom C (n = 24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

izračunano iz podatkov analize urina, zbranega v obdobju 48 ur

izračunano iz podatkov analize urina, zbranega v obdobju 24 ur

Preglednica 5 Previdnost pri sočasni uporabi (zdravilo PegIntron je treba uporabljati previdno, kadar se uporablja sočasno z naslednjimi zdravili)

Zdravila	Znaki, simptomi in zdravljenje	Mehanizem in dejavnik tveganja
teofilin	Sočasna uporaba teofilina z zdravilom PegIntron lahko zviša koncentracije teofilina v krvi. Pri sočasni uporabi teofilina z zdravilom PegIntron je potrebna previdnost. Pri sočasni uporabi z zdravilom PegIntron je treba upoštevati navodilo za uporabo teofilina.	Zaviralni učinek zdravila PegIntron na CYP1A2 upočasni presnovo teofilina.
tioridazin	Sočasna uporaba tioridazina z zdravilom PegIntron lahko zviša koncentracije tioridazina v krvi. Pri sočasni uporabi tioridazina z zdravilom PegIntron je potrebna previdnost. Pri sočasni uporabi z zdravilom PegIntron je treba upoštevati navodilo za uporabo tioridazina.	Zaviralni učinek zdravila PegIntron na CYP2D6 upočasni presnovo tioridazina.
teofilin, antipirin, varfarin	Pri sočasni uporabi z drugimi zdravili z interferonom so poročali o visokih koncentracijah teh zdravil v krvi, zato je potrebna previdnost.	Presnova drugih zdravil v jetrih se lahko upočasni.
zidovudin	Pri sočasni uporabi z drugimi zdravili z interferonom se lahko okrepi zaviranje delovanja kostnega mozga, kar lahko privede do večjega zmanjšanja števila krvnih celic, kot na primer zmanjšanja števila belih krvnih celic.	Mehanizem delovanja ni znan, vendar velja, da obe zdravili zavirata delovanje kostnega mozga.
imunosupresivno zdravljenje	Sočasna uporaba z drugimi zdravili z interferonom lahko pri bolnikih s presajenim organom (ledvica, kostni mozeg, itd.) oslabi učinek imunosupresivnega zdravljenja.	Smatra se, da lahko pride do reakcij zavrnitve presadka.

V študiji uporabe večkratnih odmerkov niso opažali nikakršnih farmakokinetičnih interakcij med zdravilom PegIntron in ribavirinom.

Nukleozidni analogi

Uporaba nukleozidnih analogov, samih ali v kombinaciji z drugimi nukleozidi, je povzročila laktacidozo. Med farmakološke učinke ribavirina sodi tudi povečanje količine fosforiliranih presnovkov purinskih nukleozidov *in vitro*. Takšno delovanje lahko poveča tveganje za pojav laktacidoze, ki jo povzročajo analogi purinskih nukleozidov (npr. didanozin ali abakavir). Sočasna uporaba ribavirina in didanozina ni priporočljiva. Objavljena so bila poročila o primerih mitohondrijske toksičnosti, še posebej v obliki laktacidoze in pankreatitisa, in nekateri od njih so bili smrtni (glejte SmPC za ribavirin).

Kadar je bil zidovudin vključen v shemo zdravljenja okužbe s HIV, so poročali o poslabšanju anemije zaradi jemanja ribavirina, čeprav natančen mehanizem tega pojava ni znan. Zaradi povečanega tveganja za anemijo torej sočasna uporaba ribavirina z zidovudinom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Premisliti je treba, ali bi bilo treba pri zdravljenju z uveljavljeno kombinirano antiretrovirusno shemo (ART) morda zamenjati zidovudin. To je lahko še posebej pomembno pri bolnikih, pri katerih je znano, da so imeli v preteklosti že anemijo zaradi jemanja zidovudina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Zdravilo PegIntron priporočamo za uporabo pri plodnih ženskah le, če med zdravljenjem uporabljajo učinkovito kontracepcijo.

Kombinirana terapija z ribavirinom

Posebna previdnost je potrebna pri bolnicah ter tudi pri partnerkah bolnikov moškega spola, ki jemljejo zdravilo PegIntron v kombinaciji z ribavirinom, da se bi zanosile. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 4 mesece po zaključku zdravljenja. Moški bolniki ali njihove partnerke morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 7 mesecev po zaključku zdravljenja (glejte SmPC za ribavirin).

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi interferona alfa-2b pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Pokazali so, da ima interferon alfa-2b pri primatih abortivni učinek. Verjetno ima tudi zdravilo PegIntron enak učinek.

Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo PegIntron lahko med nosečnostjo uporabljate le, če potencialne koristi upravičijo potencialno tveganje za plod.

Kombinirana terapija z ribavirinom

Ribavirin povzroča hude poškodbe ploda, če se uporablja med nosečnostjo, zato je zdravljenje z ribavirinom kontraindicirano pri nosečnicah.

Dojenje

Ni znano, ali se sestavine tega zdravila izločajo v materino mleko pri človeku. Zaradi nevarnosti neželenih učinkov pri dojenih dojenčkih naj matere dojenje prekinejo pred začetkom zdravljenja.

Plodnost

Podatki o možnih učinkih zdravljenja z zdravilom PegIntron na plodnost moških in žensk niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolniki, ki postanejo utrujeni, zaspani ali zmedeni med zdravljenjem z zdravilom PegIntron, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev.

4.8 Neželeni učinki

Odrasli

Trojna terapija

Glejte SmPC za boceprevir.

Dvojna terapija in monoterapija

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši z zdravljenjem povezani neželeni učinki, o katerih so poročali pri odraslih bolnikih med kliničnimi preskušanjmi z zdravilom PegIntron v kombinaciji z ribavirinom in so ji opazili pri več kot polovici preiskovancev v teh preskušanjih, so bili utrujenost, glavobol in reakcija na mestu injiciranja. Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali pri več kot 25 % preiskovancev, so bili navzea, mrzlica, nespečnost, anemija, zvišana telesna temperatura, mialgija, astenija, bolečina, alopecija, anoreksija, zmanjšanje telesne mase, depresija, izpuščaj in razdražljivost. Najpogostejše poročani neželeni učinki so bili po jakosti večinoma blagi do zmerni in so jih lahko obvladali brez prilagoditve odmerka ali ukinitve zdravljenja. Utrujenost, alopecija, pruritus, navzea, anoreksija, zmanjšanje telesne mase, razdražljivost in nespečnost se pojavljajo opazno redkeje pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom PegIntron v monoterapiji, kot pa pri tistih, ki prejemajo kombinirano zdravljenje (glejte preglednico 6).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Med zdravljenjem so v času kliničnih preizkušanj ali v obdobju spremljanja zdravila na trgu pri odraslih bolnikih zdravljenih s peginterferonom alfa-2b, vključno z monoterapijo z zdravilom PegIntron ali s kombinirano terapijo z zdravilom PegIntron in ribavirinom poročali o naslednjih neželenih učinkih, povezanih z zdravljenjem. Ti učinki so naštet v preglednici 6 po organskih sistemih in po pogostnosti (zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) ali neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 6 Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih ali pri spremljanju v obdobju zdravljenja odraslih bolnikov, zdravljenih s peginterferonom alfa-2b, vključno z monoterapijo z zdravilom PegIntron ali s kombinirano terapijo z zdravilom PegIntron in ribavirinom

Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo pogosti:	virusna okužba*, faringitis*
Pogosti:	bakterijska okužba (vključno s sepso), glivična okužba, gripa, okužba zgornjih dihal, bronhitis, herpes simpleks, sinusitis, otitis media, rinitis
Občasni:	okužba na mestu injiciranja, okužba spodnjih dihal
Neznana:	reaktivacija hepatitisa B pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV/HBV
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti:	anemija, nevtropenija
Pogosti:	hemolitična anemija, levkopenija, trombocitopenija, limfadenopatija
Zelo redki:	aplastična anemija
Neznana:	čista aplazija eritrocitov
Bolezni imunskega sistema	
Občasni:	preobčutljivost za zdravila
Redki:	sarkoidoza
Neznana:	akutne preobčutljivostne reakcije, ki vključujejo angioedem, anafilaksijo in anafilaktične reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom, idiopatsko trombocitopenično purpuro, trombotično trombocitopenično purpuro in sistemskim eritematoznim lupusom
Bolezni endokrinega sistema	
Pogosti:	hipotiroidizem, hipertiroidizem

Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti:	anoreksija
Pogosti:	hipokalcemija, hiperurikemija, dehidracija, povečan apetit
Občasni:	sladkorna bolezen, hipertrigliceridemija
Redki:	diabetična ketoacidoza
Psihiatrične motnje	
Zelo pogosti:	depresija, anksioznost*, čustvena nestabilnost*, motnje koncentracije, nespečnost
Pogosti:	agresivnost, vznemirjenost, jeza, spremembe razpoloženja, nenormalno vedenje, živčnost, motnje spanja, zmanjšan libido, apatičnost, nenormalne sanje, jok
Občasni:	samomor, poskus samomora, samomorilne misli, psihoza, halucinacije, napad panike
Redki:	bipolarna motnja
Neznana:	morilske misli, manija
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti:	glavobol, omotica
Pogosti:	amnezija, motnje spomina, sinkopa, migrena, ataksija, omamenost, nevralgija, parestizije, hipoestezija, hiperestezija, hiperemija, somnolenca, motnje pozornosti, tremor, disgeuzija
Občasni:	nevropatija, periferna nevropatija
Redki:	konvulzije
Zelo redki:	cerebrovaskularna krvavitev, cerebrovaskularna ishemija, encefalopatija
Neznana:	paraliza obraznega živca, mononevropatije
Očesne bolezni	
Pogosti:	motnje vida, zamegljen vid, fotofobija, konjunktivitis, draženje očesa, težave s solznimi žlezami, bolečine v očesu, suho oko
Občasni:	eksudati na mrežnici
Redki:	izguba ostrine vida ali zmanjšanje vidnega polja, krvavitev v mrežnici, retinopatija, zapora mrežnične arterije, zapora mrežnične vene, optični nevritis, edem papile, edem makule
Neznana:	serozni odstopi mrežnice
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Pogosti:	poslabšanje ali izguba sluha, tinitus, vrtoglavica
Občasni:	bolečine v ušesu
Srčne bolezni	
Pogosti:	palpitacije, tahikardija
Občasni:	miokardni infarkt
Redki:	kongestivno srčno popuščanje, kardiomiopatija, aritmije, perikarditis
Zelo redki:	srčna ishemija
Neznana:	perikardni izliv
Žilne bolezni	
Pogosti:	hipotenzija, hipertenzija, vročinski oblivi
Redki:	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Zelo pogosti:	dispneja*, kašelj*
Pogosti:	disfonija, epistaksa, bolezni dihal, kongestija sluznice dihal, kongestija sluznice sinusov, kongestija nosne sluznice, rinoreja, povečana sekrecija v zgornjih dihalih, bolečine v žrelu in grlu
Zelo redki:	intersticijska pljučna bolezen
Neznana:	pljučna fibroza, pljučna arterijska hipertenzija [#]
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti:	bruhanje*, navzea, trebušne bolečine, driska, suha usta*

Pogosti:	dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolezen, stomatitis, razjede v ustih, glosodinija, krvavitve iz dlesni, zaprtje, napenjanje, hemoroidi, heilitis, napihnjenost trebuha, gingivitis, glositis, bolezn zob
Občasni:	pankreatitis, bolečine v ustih
Redki:	ishemični kolitis
Zelo redki:	ulcerozni kolitis
Neznana:	pigmentacija jezika
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti:	hiperbilirubinemija, hepatomegalija
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti:	alopecija, pruritus*, suha koža*, izpuščaj*
Pogosti:	psoriza, preobčutljivostna reakcija na svetlobo, makulopapulozni izpuščaj, dermatitis, eritematozni izpuščaj, ekcem, nočno potenje, hiperhidroza, akne, furunkel, eritem, urtikarija, nenormalna tekstura las, spremenjeni nohti
Redki:	kožna sarkoidoza
Zelo redki:	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti:	mialgija, artralgiya, mišičnoskeletne bolečine
Pogosti:	artritis, bolečine v hrbtu, mišični krči, bolečine v uših
Občasni:	bolečine v kosteh, mišična šibkost
Redki:	rabdomioliza, miozitis, revmatoidni artritis
Bolezni sečil	
Pogosti:	pogosto uriniranje, poliurija, neno normalen urin
Redki:	ledvična odpoved, ledvična insuficienca
Motnje reprodukcije in dojk	
Pogosti:	amenoreja, bolečine v prsih, menoragija, menstrualne motnje, bolezn jajčnikov, bolezn vagine, spolne motnje, prostatitis, motnje erekcije
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti:	reakcija na mesto injiciranja*, vnetje na mestu injiciranja, utrujenost, astenija, razdražljivost, mrzlica, zvišana telesna temperatura, gripi podobna bolezen, bolečina
Pogosti:	bolečine v prsih, tiščanje v prsih, bolečina na mestu injiciranja, slabo počutje, obrazni edem, periferni edem, nenormalno počutje, žeja
Redki:	nekroza na mestu injiciranja
Preiskave	
Zelo pogosti:	zmanjšana telesna masa

*Ti neželeni učinki so bili pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) v kliničnih preskušanjih pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom PegIntron v monoterapiji.

#Velja za skupno zdravilo, ki vsebuje interferone – glejte Pljučna arterijska hipertenzija spodaj.

Opis izbranih neželenih učinkov pri odraslih

V večini primerov nevtropenije in trombocitopenije je šlo za blažjo obliko (1. ali 2. stopnje po WHO).

Med bolniki, zdravljenimi s priporočenimi odmerki zdravila PegIntron v kombinaciji z ribavirinom, je bilo nekaj primerov težje nevtropenije (3. stopnje po WHO: 39 od 182 [21 %] in 4. stopnje po WHO: 13 od 186 [7 %]).

V kliničnem preskušanju so pri približno 1,2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom PegIntron ali z interferonom alfa-2b v kombinaciji z ribavirinom med zdravljenjem poročali o smrtno nevarnih duševnih motnjah. Med temi pojavi so bile samomorilne misli in poskusi samomora (glejte poglavje 4.4).

Videti je bilo, da so bili kardiovaskularni (KVS) neželeni učinki, še posebej aritmija, povezani predvsem z obstoječo KVS boleznijo in predhodno terapijo s kardiotoksičnimi snovmi (glejte poglavje 4.4). V redkih primerih so pri bolnikih, ki niso imeli nikakršnih predhodnih znakov srčne

bolezni, poročali o kardiomiopatiji, ki je lahko reverzibilna po ukinitvi zdravljenja.

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo interferon alfa, so poročali o primerih pljučne arterijske hipertenzije (PAH), zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja zanjo (to so na primer portalna hipertenzija, okužba z virusom HIV ali ciroza). O dogodkih so poročali ob različnih časovnih točkah, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z interferonom alfa.

Med očne bolezni, o katerih so poročali redko pri uporabi interferonov alfa, sodijo retinopatije (vključno z edemom makule), krvavitve v mrežnici, zamašitev mrežnične arterije ali vene, eksudati na mrežnici, izguba ostrine vida ali vidnega polja, optični nevritis in edem papile (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi interferonov alfa so poročali o širokem razponu avtoimunih bolezni in drugih motenj imunskega izvora, vključno z motnjami žleze ščitnice, sistemskim eritematoznim lupusom, revmatoidnim artritisom (novonastalim ali poslabšanim), idiopatsko in trombotično trombocitopenično purpuro, vaskulitisom, nevropatijami, vključno z mononevropatijami in sindromom Vogt-Koyanagi-Harada (glejte tudi poglavje 4.4).

Bolniki, sočasno okuženi s HCV/HIV

Povzetek varnostnega profila

Pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi s HCV/HIV in so prejeli zdravilo PegIntron v kombinaciji z ribavirinom, so drugi neželeni učinki (o katerih niso poročali pri bolnikih s samo eno okužbo), o katerih so poročali v večjih študijah s pogostnostjo > 5 %, bili: oralna kandidoza (14 %), pridobljena lipodistrofija (13 %), zmanjšano število limfocitov CD4 (8 %), zmanjšan apetit (8 %), zvišana vrednost gama glutamiltransferaze (9 %), bolečine v hrbtu (5 %), zvišana vrednost amilaze v krvi (6 %), zvišana koncentracija mlečne kisline v krvi (5 %), citohromni hepatitis (6 %), zvišana vrednost lipaze (6 %) in bolečine v udih (6 %).

Opis izbranih neželenih učinkov

Toksičnost za mitohondrije:

Pri HIV-pozitivnih bolnikih, ki so prejeli režim zdravljenja z NRTI in ribavirin zaradi sočasne okužbe s HCV, so poročali o toksičnosti za mitohondrije in o laktacidozi (glejte poglavje 4.4).

Laboratorijske vrednosti pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV/HIV

Čeprav se je hematološka toksičnost pri bolnikih nevtropenije, trombocitopenije in anemije pogosteje pojavljala pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi s HCV/HIV, so lahko pri večini teh bolnikov toksične učinke odpravili s prilagoditvijo odmerka in je bila zaradi njih le redko potrebna predčasna ukinitve zdravila (glejte poglavje 4.4). O nenormalnih hematoloških izvidih so poročali pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo PegIntron v kombinaciji z ribavirinom, kot pri tistih, ki so prejeli interferon alfa-2b v kombinaciji z ribavirinom. V študiji 1 (glejte poglavje 5.1) so opazili zmanjšanje absolutnega števila levkocitov pod 500 celic/mm^3 pri 4 % (8/194) bolnikov in zmanjšanje števila trombocitov pod $50.000/\text{mm}^3$ pri 4 % (8/194) bolnikov, ki so prejeli zdravilo PegIntron v kombinaciji z ribavirinom. O anemiji (hemoglobin < 9,4 g/dl) so poročali pri 12 % (23/194) bolnikov, zdravljenih z zdravilom PegIntron v kombinaciji z ribavirinom.

Zmanjšanje števila limfocitov CD4

Zdravljenje z zdravilom PegIntron v kombinaciji z ribavirinom je bilo povezano z zmanjšanjem absolutnega števila celic CD4+ v prvih 4 tednih, brez zmanjšanja odstotka celic CD4+. Zmanjšanje števila celic CD4+ je bilo reverzibilno po zmanjšanju odmerka ali po prekinitvi terapije. Uporaba zdravila PegIntron v kombinaciji z ribavirinom ni imela opaznega negativnega vpliva na nadzor viremije HIV med samim zdravljenjem ali pozneje, med spremljanjem bolnikov. Za sočasno okužene bolnike s številom celic CD4+ < 200/ μl so na voljo le omejeni podatki o varnosti (N = 25) (glejte poglavje 4.4).

Prosimo, glejte ustrezne SmPC za antiretrovirusna zdravila, ki jih bo bolnik jemal skupaj s terapijo za HCV, za informacije o toksičnih učinkih in ustreznem ukrepanju za vsako zdravilo ter za informacije o potencialnem prekrivanju njihovih toksičnih učinkov z zdravilom PegIntron in ribavirinom.

Pediatrična populacija

Povzetek varnostnega profila

V kliničnem preskušanju pri 107 otrocih in mladostnikih (starih od 3 do 17 let), zdravljenih s kombinirano terapijo zdravila PegIntron in ribavirina, je bila potrebna prilagoditev odmerka pri 25 % bolnikov, najpogosteje zaradi anemije, nevtropenije in izgube telesne mase. Na splošno je bil profil neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih podoben, kot so ga opazili pri odraslih, čeprav pri pediatričnih bolnikih obstaja tudi posebna skrb glede zastoja rasti. V času kombinirane terapije z zdravilom PegIntron in ribavirinom, ki je trajala do 48 tednov, so opazili tudi zastoj rasti, ki je pri nekaterih bolnikih povzročil manjšo telesno višino (glejte poglavje 4.4). Izguba telesne mase in zastoj rasti sta bila zelo pogosta med zdravljenjem (ob koncu zdravljenja je znašalo povprečno zmanjšanje percentila telesne mase in percentila telesne višine glede na začetno vrednost 15 percentilov oz. 8 percentilov), zmanjšana je bila tudi hitrost rasti (pod 3. percentilom pri 70 % bolnikov).

Na koncu 24 tednov spremljanja bolnikov po zaključku zdravljenja, je bilo povprečno zmanjšanje percentilov telesne mase in telesne višine glede na začetne vrednosti še vedno 3 percentile oz. 7 percentilov. Pri 20 % otrok se je nadaljevala tudi počasnejša rast (hitrost rasti pod 3. percentilom). Štiriindevetdeset od 107 preiskovancev je bilo vključenih v 5-letno dolgoročno spremljevanje preskušanje. Učinki na rast so bili pri preiskovancih, zdravljenih 24 tednov, manjši kot pri preiskovancih, zdravljenih 48 tednov. Preiskovancem, zdravljenim 24 tednov, se je percentil telesne višine za starost od časa pred zdravljenjem do konca dolgoročnega spremljanja zmanjšal za 1,3 percentila, zdravljenim 48 tednov pa za 9,0 percentilov. Štiriindvajsetin oštostkom preiskovancev (11/46), zdravljenih 24 tednov, in 40 % preiskovancev (19/48), zdravljenih 48 tednov, se je od časa pred zdravljenjem do konca 5-letnega dolgoročnega spremljanja telesna višina za starost zmanjšala za > 15 percentilov v primerjavi z izhodišnim percentilom pred zdravljenjem. Pri enajstih odstotkih preiskovancev (5/46), zdravljenih 24 tednov, in 13 % preiskovancev (6/48), zdravljenih 48 tednov, so od časa pred zdravljenjem do konca 5-letnega dolgoročnega spremljanja opazili zmanjšanje > 30 percentilov telesne višine za starost. Za telesno maso se je percentil telesne mase za starost od časa pred zdravljenjem do konca dolgoročnega spremljanja preiskovancem, zdravljenim 24 tednov, zmanjšal za 1,3 percentila in preiskovancem, zdravljenim 48 tednov, za 5,5 percentila. Za indeks telesne mase (ITM) se je percentil ITM za starost od časa pred zdravljenjem do konca dolgoročnega spremljanja preiskovancem, zdravljenim 24 tednov, zmanjšal za 1,8 percentila in preiskovancem, zdravljenim 48 tednov, za 7,5 percentila. Znižanje srednjega percentila telesne višine po 1 letu po začetku spremljanja je bilo najbolj izraženo pri otrocih pred puberteto. Pri otrocih, zdravljenih 48 tednov, se zmanjšanje Z vrednosti telesne višine, telesne mase in ITM, ki so ga opazili v času zdravljenja, v primerjavi z normativno populacijo na koncu dolgoročnega spremljanja ni povsem popravilo (glej poglavje 4.4).

V fazi zdravljenja te študije so bili neželeni učinki z največjo prevalenco pri vseh preiskovancih zvišana telesna temperatura (80 %), glavobol (62 %), nevtropenija (33 %), utrujenost (30 %), anoreksija (29 %) in eritem na mestu injiciranja (29 %). Zaradi neželenih učinkov (trombocitopenije) je bilo zdravljenje ukinjeno le pri enem preiskovancu. Neželeni učinki, o katerih so poročali v tej študiji, so bili po jakosti večinoma blagi ali zmerni. O resnih neželenih učinkih so poročali pri 7 % (8/107) vseh preiskovancev in med te neželenne učinke so sodili bolečina na mestu injiciranja (1 %), bolečina v udih (1 %), glavobol (1 %), nevtropenija (1 %) in zvišana telesna temperatura (4 %). Pomembni neželeni učinki, ki so se pojavili med zdravljenjem pri tej populaciji bolnikov, so bili živčnost (8 %), agresivnost (3 %), jeza (2 %), depresija/depresivno razpoloženje (4 %) ter hipotiroidizem (3 %), 5 preiskovancev pa je prejelo levotiroksin zaradi hipotiroidizma oziroma zvišane vrednosti TSH.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V študiji pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z zdravilom PegIntron v kombinaciji z ribavirinom, so poročali o naslednjih z zdravljenjem povezanih neželenih učinkih. Ti učinki so naštetni v **preglednici 7** po organskih sistemih in po pogostnosti (zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) ali neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 7 Neželeni učinki, o katerih so v kliničnem preskušanju pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z zdravilom PegIntron v kombinaciji z ribavirinom, poročali zelo pogosto, pogosto ali občasno

Infekcijske in parazitske bolezni	
Pogosti:	glivična okužba, gripa, herpes na ustih, otitis media, streptokokni faringitis, nazofaringitis, sinusitis
Občasni:	pljučnica, askariaza, enterobioza, herpes zoster, celulitis, okužba sečil, gastroenteritis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti:	anemija, levkopenija, nevtropenija
Pogosti:	trombocitopenija, limfadenopatija
Bolezni endokrinega sistema	
Pogosti:	hipotiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti:	anoreksija, zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	
Pogosti:	samomorilne misli [§] , poskus samomora [§] , depresija, agresivnost, labilnost čustvovanja, jeza, vznemirjenost, anksioznost, spremenjeno razpoloženje, nemir, živčnost, nespečnost
Občasni:	nenormalno vedenje, depresivno razpoloženje, čustvene motnje, strah, nočne more
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti:	glavobol, omotica
Pogosti:	disgevzija, sinkopa, motnje pozornosti, somnolenca, slaba kakovost spanja
Občasni:	nevralgija, letargija, parestezije, hipoestezija, psihomotorična hiperaktivnost, tremor
Očesne bolezni	
Pogosti:	bolečine v očesu
Občasni:	krvavitve v očesno veznico, pruritus očesa, keratitis, zamegljen vid, fotofobija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami sluha	
Pogosti:	vrtilavica
Srčne bolezni	
Pogosti:	palpitacije, tahikardija
Žilne bolezni	
Pogosti:	vročinski oblivi
Občasni:	hipotenzija, bledica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Pogosti:	kašelj, epistaksa, bolečine v žrelu in grlu
Občasni:	piskanje v pljučih, neugodje v nosu, rinoreja
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti:	bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, bruhanje, navzea
Pogosti:	driska, aftozni stomatitis, heiloza, razjede v ustih, neugodje v trebuhu, bolečine v ustih
Občasni:	dispepsija, gingivitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Občasni:	hepatomegalija
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti:	alopecija, suha koža
Pogosti:	pruritus, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, ekcem, akne, eritem
Občasni:	preobčutljivostne reakcije na svetlobo, makulopapulozni izpuščaj, luščenje kože, motnje pigmentacije, atopični dermatitis, sprememba barve kože

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti:	mialgija, artralgija
Pogosti:	mišično-skeletne bolečine, bolečine v udih, bolečine v križu
Občasni:	mišični krči, trzanje mišic
Bolezni sečil	
Občasni:	proteinurija
Motnje reprodukcije in dojk	
Občasni:	ženske: dismenoreja
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti:	eritem na mestu injiciranja, utrujenost, zvišana telesna temperatura, okorelost, gripi podobna bolezen, astenija, bolečine, bolehnost, razdražljivost
Pogosti:	reakcija na mestu injiciranja, pruritus na mestu injiciranja, izpuščaj na mestu injiciranja, suha koža na mestu injiciranja, bolečine na mestu injiciranja, občutek mrazenja
Občasni:	bolečine v prsih, tiščanje v prsih, obrazne bolečine
Preiskave	
Zelo pogosti:	zmanjšana hitrost rasti (glede na leta manjša telesna masa in/ali višina)
Pogosti:	povečana količina tiroidnega stimulirajočega hormona v krvi, povečana količina tiroglobulina
Občasni:	pozitivna antitiroidna protitelesa
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
Občasni:	podplutbe

⁸Učinek, značilen za skupino zdravil, ki vsebujejo interferon-alfa - pri standardnem interferonskem zdravljenju so o njem poročali pri odraslih in pediatričnih bolnikih; pri zdravljenju z zdravilom PegIntron so o njem poročali pri odraslih bolnikih.

Opis izbranih neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih

V kliničnem preskušanju z zdravilom PegIntron na virusni hepatitis B so bile spremembe v laboratorijskih vrednostih večinoma blage do zmerne. Zaradi zmanjšanja vrednosti hemoglobina, levkocitov, trombocitov in nevtrofilcev ter povečanja vrednosti bilirubina je lahko potrebno bodisi zmanjšanje odmerka ali pa trajna ukinitve terapije (glej poglavje 4.2). Čeprav so v kliničnem preskušanju pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zdravilo PegIntron v kombinaciji z ribavirinom, opazili spremembe laboratorijskih vrednosti, pa so se le-te povrnile na začetne vrednosti v nekaj tednih po koncu zdravljenja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o zaužitju odmerkov tudi do 10,5-kratnika odmerka, ki ga je bolnik nameraval vzeti. Največji prijavljeni dnevni odmerek je bil 1200 mcg. Na splošno so neželeni učinki, ki so jih opazili v primerih prevelikega odmerjanja zdravila PegIntron, doslej ustrezali znanemu profilu varnosti zdravila PegIntron, vendar so lahko močnejši. Običajne metode za povečanje izločanja zdravila, na primer dializa, se niso izkazale za koristne. Specifičen antitodot za zdravilo PegIntron ni na voljo, zato v primeru prevelikega odmerjanja priporočamo simptomatsko zdravljenje in skrbno opazovanje bolnika. Zdravnikom tudi priporočamo, da se posvetujejo z Centrom za zastrupitve, če le-ta obstaja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Imunostimulansi, Interferoni, oznaka ATC: L03AB10.

Rekombinantni interferon alfa-2b je kovalentno konjugiran z monometoksi polietilenglikolom pri povprečni stopnji substitucije 1 mol polimera na mol beljakovine. Povprečna molekulska masa je približno 31.300 daltonov, od tega je 19.300 daltonov za beljakovinski del.

Mehanizem delovanja

Študije *in vitro* in *in vivo* kažejo, da biološka aktivnost zdravila PegIntron temelji na njegovem interferenčnem delu molekule.

Interferoni kažejo svoje celične učinke preko vezave na specifične membranske receptorje na celični površini. Študije z drugimi interferoni so pokazale vrstno specifičnost, vendar pa so nekatere vrste opice, npr. Rhesus opice, občutljive na farmakodinamično stimulacijo s človeškimi interferoni tipa 1.

Po vezavi na celično membrano interferon sproži kompleksno zaporedje znotrajceličnih reakcij, ki vključujejo indukcijo določenih encimov. Menijo, da je ta proces vsaj deloma odgovoren za različne celične odzive na interferon, vključno z zaviranjem razmnoževanja virusa v okuženih celicah, supresijo celične proliferacije in imunomodulatornimi učinki, kot je okrepitev fagocitozne aktivnosti makrofagov in povečanje specifične citotoksičnosti limfocitov za tarčne celice. Kateri koli od teh učinkov ali vsi skupaj lahko prispevajo k terapevtskemu delovanju interferona.

Rekombinantni interferon alfa-2b zavira tudi razmnoževanje virusov *in vitro* ter *in vivo*. Čeprav natančen mehanizem protivirusnega delovanja rekombinantnega interferona alfa-2b ni znan, pa kaže, da spremeni presnovo gostiteljske celice. To delovanje zavira razmnoževanje virusa, če pa do razmnoževanja vseeno pride, potomski virioni ne morejo zapustiti celice.

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamiko zdravila PegIntron so ocenjevali v preskušanju pri zdravih preiskovancih z uporabo naraščajočih enkratnih odmerkov in merjenjem sprememb temperature v ustih in koncentracije efektivnih proteinov, kot sta serumski neopterin ter 2'5'-oligoadenilatsintetaza (2'5'-OAS), ter določanjem števila levkocitov in nevtrofilcev. Pri osebah, ki so se zdravile z zdravilom PegIntron, so ugotovili blago, od odmerka odvisno zvišanje telesne temperature. Po enkratnih odmerkih zdravila PegIntron med 0,25 in 2,0 mikrogramov/kg/teden se je serumska koncentracija neopterina povečala v odvisnosti od odmerka. Tudi zmanjšanje števila nevtrofilcev in levkocitov ob koncu 4. tedna je bilo sorazmerno odmerku zdravila PegIntron.

Klinična učinkovitost in varnost – odrasli

Trojna terapija z zdravilom PegIntron, ribavirinom in boceprevirjem:
glejte SmPC za boceprevir.

Monoterapija z zdravilom PegIntron in dvojna terapija z zdravilom PegIntron in ribavirinom:

Predhodno nezdravljeni bolniki

Izvedeni sta bili dve ključni klinični preskušnji. V prvi (C/I97-010) je bilo zdravilo PegIntron uporabljeno kot monoterapija, v drugi (C/I98-580) pa v kombinaciji z ribavirinom. V ti raziskavi so vključili bolnike s kroničnim hepatitisom C, potrjenim s pozitivno verižno reakcijo s polimerazo (PCR test) na HCV-RNA (> 30 i.e./ml), izvidom jetrne biopsije v skladu s histološko diagnozo kroničnega hepatitisa brez drugih ugotovljenih vzrokov za to bolezen in z nenormalnimi vrednostmi serumske ALT.

V raziskavi monoterapije z zdravilom PegIntron je skupno 916 predhodno nezdravljenih bolnikov s kroničnim hepatitisom C eno leto prejelo zdravilo PegIntron v odmerku 0,5, 1,0 ali 1,5 mikrogramov/kg/teden, nato pa so jih spremljali še 6 mesecev. Poleg tega so za primerjavo vzeli

303 bolnike, ki so prejeli interferon alfa-2b v odmerku 3 milijone i.e. (mio i.e.) trikrat na teden. Ta raziskava je potrdila, da je zdravilo PegIntron boljše od interferona alfa-2b (**preglednica 8**).

V kliničnem preskušanju kombiniranega zdravljenja z zdravilom PegIntron je 1.530 predhodno nezdravljenih bolnikov eno leto prejelo enega od naslednjih kombiniranih režimov zdravljenja:

- PegIntron (1,5 mikrograma/kg/teden) + ribavirin (800 mg/dan), (n = 511)
- PegIntron (1,5 mikrograma/kg/teden en mesec, potem pa 0,5 mikrograma/kg/teden 11 mesecev) + ribavirin (1.000/1.200 mg/dan) (n = 514)
- Interferon alfa-2b (3 mio i.e. 3-krat na teden) + ribavirin (1.000/1.200 mg/dan) (n = 505)

V tem preskušanju je bila kombinacija zdravila PegIntron (1,5 mikrogramov/kg/teden) in ribavirina pomembno bolj učinkovita od kombinacije interferona alfa-2b in ribavirina (**preglednica 8**), še posebej pri bolnikih, okuženih z genotipom 1 (**preglednica 9**). Trajen virološki odziv so ocenjevali na podlagi odziva šest mesecev po prenehanju zdravljenja.

HCV genotip in virusno breme na začetku sta prognostična dejavnika, za katera je znano, da vplivata na stopnjo odziva. Vendar pa se je pokazalo, da je bila stopnja odziva v tem preskušanju odvisna tudi od odmerka ribavirina, prejetega v kombinaciji z zdravilom PegIntron ali interferonom alfa-2b. Pri tistih bolnikih, ki so prejeli > 10,6 mg/kg ribavirina (800 mg odmerek pri tipičnem 75 kg težkem bolniku), je bila stopnja odziva ne glede na genotip ali virusno breme pomembno višja kot pri bolnikih, ki so prejeli ≤ 10,6 mg/kg ribavirina (**preglednica 9**), medtem ko je bila stopnja odziva pri bolnikih, ki so prejeli > 13,2 mg/kg ribavirina, še večja.

Preglednica 8 Trajni virološki odziv (% HCV negativnih bolnikov)

	PegIntron monoterapija				PegIntron + ribavirin		
Režim zdravljenja	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Število bolnikov	304	297	315	303	511	514	505
Odziv na koncu zdravljenja	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Trajni odziv	23 %*	25 %	18 %	12 %	54 %**	47 %	47 %

P 1,5 PegIntron 1,5 mikrograma/kg

P 1,0 PegIntron 1,0 mikrogram/kg

P 0,5 PegIntron 0,5 mikrograma/kg

I Interferon alfa-2b 3 mio i.e.

P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrograma/kg) + ribavirin (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 do 0,5 mikrograma/kg) + ribavirin (1.000/1.200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 mio i.e.) + ribavirin (1.000/1.200 mg)

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

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

Preglednica 9 Delček trajnega odziva z zdravilom PegIntron + ribavirinom (glede na odmerek ribavirina, genotip in virusno breme)

HCV genotip	Odmerek ribavirina (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Vsi genotipi	vsi	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotip 1	vsi	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotip 1 ≤ 600.000 i.e./ml	vsi	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotip 1 > 600.000 i.e./ml	vsi	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotip 2/3	vsi	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %

		> 10,6	88 %	80 %	80 %
P 1,5/R	PegIntron (1,5 mikrograma/kg) + ribavirin (800 mg)				
P 0,5/R	PegIntron (1,5 do 0,5 mikrograma/kg) + ribavirin (1.000/1.200 mg)				
I/R	Interferon alfa-2b (3 mio i.e.) + ribavirin (1.000/1.200 mg)				

V študiji monoterapije z zdravilom PegIntron je bil vpliv na kakovost življenja običajno manjši pri bolnikih, ki so prejeli po 0,5 mikrograma/kg zdravila PegIntron, kot pri tistih, ki so prejeli bodisi 1,0 mikrogram/kg zdravila PegIntron enkrat na teden ali 3 mio i.e. interferona alfa-2b trikrat na teden.

V ločenem preskušanju je 224 bolnikov z genotipom 2 ali 3 prejelo zdravilo PegIntron v odmerku 1,5 mikrograma/kg subkutano enkrat na teden v kombinaciji z ribavirinom od 800 mg do 1.400 mg peroralno 6 mesecev (glede na telesno maso, samo 3 bolniki s telesno maso > 105 kg so prejeli odmerek 1.400 mg) (**preglednica 10**). 24 % bolnikov je imelo premostitveno fibrozo ali cirozo (Knodell 3/4).

Preglednica 10 Virološki odziv ob koncu zdravljenja, trajni virološki odziv in ponovitev bolezni glede na HCV genotip in virusno breme*

	PegIntron v odmerku 1,5 µg/kg enkrat na teden plus Ribavirin v odmerku 800 do 1.400 mg/dan		
	odziv ob koncu zdravljenja	trajni virološki odziv	ponovitev bolezni
Vsi preiskovanci	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600.000 i.e./ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600.000 i.e./ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (145/182)	14 % (24/166)
≤ 600.000 i.e./ml	93 % (92/99)	85 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600.000 i.e./ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Vsakega preiskovanca z nemerljivo koncentracijo HCV-RNA ob obisku v 12. tednu spremljanja in z manjkajočimi podatki ob obisku v 24. tednu spremljanja so šteli med bolnike s trajnim virološkim odzivom. Vsakega preiskovanca z manjkajočimi podatki v 12. tednu spremljanja in po njem so v 24. tednu spremljanja šteli med bolnike brez virološkega odziva.

Bolniki so v tem ključnem kombiniranem preskušanju bolje prenašali 6-mesečno terapijo kot enoletno terapijo; zdravljenje so prekinili pri 5 % oz. 14 % bolnikov, odmerek pa prilagodili pri 18 % oz. 49 % bolnikov.

V neprimerjalnem preskušanju je 235 bolnikov, ki so bili okuženi z virusom genotipa 1 in so imeli majhno virusno breme (≤ 600.000 i.e./ml), prejelo zdravilo PegIntron v odmerku 1,5 mikrograma/kg subkutano enkrat na teden v kombinaciji z ribavirinom v odmerku, izračunanem glede na telesno maso. Skupna stopnja trajnega virološkega odziva po 24-tedenskem zdravljenju je bila 50 %. 41 % preiskovancev (97/235) ni imelo merljivih koncentracij HCV-RNA v plazmi v 4. in 24. tednu zdravljenja. V tej podskupini bolnikov je bila stopnja trajnega virološkega odziva 92 % (89/97). Vmesna analiza je pokazala visoko stopnjo trajnega virološkega odziva pri tej podskupini (n=49), kar je bilo tudi prospektivno potrjeno (n=48).

Omejena količina predhodnih podatkov kaže, da je lahko zdravljenje, ki traja 48 tednov, povezano z večjo stopnjo trajnega virološkega odziva (11/11) in z manjšim tveganjem za ponovitev bolezni (0/11 v primerjavi s 7/96 po 24 tednih zdravljenja).

V velikem randomiziranem preskušanju so primerjali varnost in učinkovitost 48-tedenskega zdravljenja z dvema režimoma zdravljenja z zdravilom PegIntron v kombinaciji z ribavirinom [zdravilo PegIntron v odmerku 1,5 µg/kg in 1 µg/kg subkutano enkrat na teden, oboje v kombinaciji z ribavirinom od 800 do 1.400 mg peroralno na dan (v dveh deljenih odmerkih)] in zdravljenja s peginterferonom alfa-2a v odmerku 180 µg subkutano enkrat na teden v kombinaciji z ribavirinom v odmerku od 1.000 do 1.200 mg peroralno na dan (v dveh deljenih odmerkih) pri 3.070 odraslih s kroničnim hepatitisom C genotipa 1, ki se še niso zdravili. Odziv bolnikov na zdravljenje so merili na podlagi trajnega virološkega odziva (SVR - Sustained Virologic Response), ki je opredeljen kot nemerljiva koncentracija HCV-RNA v 24. tednu po koncu zdravljenja (glejte **preglednico 11**).

Preglednica 11 Virološki odziv v 12. tednu zdravljenja, odziv ob koncu zdravljenja, delež ponovitve bolezni* in trajni virološki odziv (SVR)

Terapevtska skupina	% (število) bolnikov		
	PegIntron 1,5 µg/kg + ribavirin	PegIntron 1 µg/kg + ribavirin	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirin
Nemerljiva koncentracija HCV-RNA v 12. tednu zdravljenja	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Odziv ob koncu zdravljenja	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Ponovni izbruh bolezni	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
SVR pri bolnikih z nemerljivo koncentracijo HCV-RNA v 12. tednu zdravljenja	81 (328/407)	83 (303/366)	77 (344/466)

*(PCR test za določitev HCV-RNA s spodnjo mejo kvantifikacije 27 i.e./ml)

Kriterij za ukinitev zdravljenja je bila odsotnost zgodnjega virološkega odziva do 12. tedna zdravljenja (merljiva koncentracija HCV-RNA z zmanjšanjem za < 2 log₁₀ glede na začetno vrednost)

V vseh treh terapevtskih skupinah so bili deleži trajnega virološkega odziva podobni. Pri Afro-Američanih (kar je znan neugoden prognostični dejavnik za zdravljenje HCV) je zdravljenje s kombinirano terapijo z zdravilom PegIntron (1,5 µg/kg) in ribavirinom vodilo do večjega deleža trajnega virološkega odziva v primerjavi z zdravilom PegIntron v odmerku 1 µg/kg. Pri odmerku zdravila PegIntron 1,5 µg/kg z ribavirinom so bili deleži trajnega virološkega odziva nižji pri bolnikih s cirozo, pri bolnikih z normalnimi vrednostmi ALT, pri bolnikih z začetnim virusnim bremenom > 600.000 i.e./ml in pri bolnikih > 40 let. Pri belcih je bil delež trajnega virološkega odziva večji kot pri Afro-Američanih. Med bolniki z nemerljivimi koncentracijami HCV-RNA ob koncu zdravljenja je bil delež ponovnih izbruhov bolezni 24 %.

Napoved trajnega virološkega odziva – Predhodno nezdravljeni bolniki

Virološki odziv do 12. tedna je opredeljen kot zmanjšanje virusnega bremena za vsaj 2 logaritemski enoti ali nemerljiva koncentracija HCV-RNA. Virološki odziv do 4. tedna je opredeljen kot zmanjšanje virusnega bremena za vsaj 1 logaritemsko enoto ali nemerljiva koncentracija HCV-RNA. Za navedene časovne točke (4. teden zdravljenja in 12. teden zdravljenja) so pokazali, da napovedujejo trajni virološki odziv (preglednica 12).

Preglednica 12 Napovedna vrednost virološkega odziva med kombiniranim zdravljenjem z zdravilom PegIntron 1,5 µg/kg in ribavirinom 800 - 1.400 mg

	Negativna			Pozitivna		
	Ni odziva v tednu zdravljenja	Ni trajnega odziva	Negativna napovedna vrednost	Odziv v tednu zdravljenja	Trajni odziv	Pozitivna napovedna vrednost
Genotip 1*						
Do 4. tedna*** (n=950)						
Negativna HCV-RNA	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
Negativna HCV-RNA ali zmanjšanje virusnega bremena za ≥ 1 log	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)

Do 12. tedna*** (n=915)						
Negativna HCV-RNA	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
Negativna HCV-RNA ali zmanjšanje virusnega bremena za ≥ 2 log	206	205	N/A[†]	709	402	57 % (402/709)
Genotip 2, 3**						
Do 12. tedna (n= 215)						
Negativna HCV-RNA ali zmanjšanje virusnega bremena za ≥ 2 log	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

*Genotip 1 prejme 48 tednov zdravljenja.

** Genotipa 2 in 3 prejmeta 24 tednov zdravljenja.

***Predstavljeni izsledki se nanašajo na eno časovno točko. Možno je, da manj kot en bolnik oziroma da je imel v 4. tednu ali v 12. tednu različna rezultata.

[†] V protokolu so bili uporabljeni naslednji kriteriji: Če je HCV-RNA v 12. tednu pozitivna in se je virusno breme zmanjšalo za $< 2 \log_{10}$ glede na začetno vrednost, naj bolnik preneha z zdravljenjem. Če je HCV-RNA v 12. tednu pozitivna in virusno breme za $\geq 2 \log_{10}$ manjše od začetne vrednosti, v 24. tednu ponovno opravite določanje HCV-RNA in, če je izvid pozitiven, naj bolnik preneha z zdravljenjem.

Negativna napovedna vrednost za trajni odziv pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom PegIntron v monoterapiji, je bila 98 %.

Bolniki, sočasno okuženi s HCV / HIV

Pri bolnikih, sočasno okuženih z virusoma HIV in HCV, sta bili opravljeni dve preskušnji. V **preglednici 13** je predstavljen odziv bolnikov na zdravljenje v obeh preskušanjih. Študija 1 (RIBAVIC; P01017) je bila randomizirana, multicentrična študija, v katero so vključili 412 predhodno nezdravljenih odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so bili sočasno okuženi tudi z virusom HIV. Bolnike so naključno razporedili bodisi v skupino, ki je prejela zdravilo PegIntron (1,5 µg/kg/teden) in ribavirin (800 mg/dan), ali pa v skupino, ki je prejela interferon alfa-2b (3 milijone i.e. trikrat na teden) in ribavirin (800 mg/dan) 48 tednov s 6-mesečnim obdobjem spremljanja po koncu zdravljenja. Študija 2 (P02080) je bila randomizirana, enocentrična študija, v katero so vključili 95 predhodno nezdravljenih odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so bili sočasno okuženi tudi z virusom HIV. Bolnike so naključno razporedili bodisi v skupino, ki je prejela zdravilo PegIntron (100 ali 150 µg/teden glede na telesno maso) in ribavirin (800-1.200 mg/dan glede na telesno maso), ali pa v skupino, ki je prejela interferon alfa-2b (3 milijone i.e. trikrat na teden) in ribavirin (800-1.200 mg/dan glede na telesno maso). Zdravljenje je trajalo 48 tednov, bolnike pa so spremljali še 6 mesecev, razen tistih, ki so bili okuženi z genotipoma 2 ali 3 in so imeli virusno breme < 800.000 i.e./ml (Amplicor). Te so zdravili 24 tednov in jih spremljali še 6 mesecev.

Preglednica 13 Trajni virološki odziv glede na genotip po jemanju zdravila PegIntron v kombinaciji z ribavirinom pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV / HIV

	Študija 1 ¹			Študija 2 ²		
	PegIntron (1,5 µg/kg/ teden) + ribavirin	Interferon alfa-2b (3 mio. i.e. trikrat na	Vredn ost p ^a	PegIntron (100 ali 150 ^c µg/teden) +	Interferon alfa-2b (3 mio. i.e. trikrat na	Vredno st p ^b

	(800 mg)	teden) + ribavirin (800 mg)		ribavirin (800-1200 mg) ^d	teden) + ribavirin (800-1200 mg) ^d	
Vsi	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

mio i.e. = milijonov mednarodnih enot

a: vrednost p na podlagi Cochran-Mantel Haenszelovega hi-kvadrat testa

b: vrednost p na podlagi hi-kvadrat testa

c: preiskovanci s telesno maso < 75 kg so prejeli 100 µg zdravila PegIntron na teden, preiskovanci s telesno maso ≥ 75 kg pa so prejeli 150 µg zdravila PegIntron na teden

d: odmerek ribavirina je znašal 800 mg za bolnike s telesno maso < 60 kg, 1.000 mg za bolnike s telesno maso 60 - 75 kg in 1200 mg za tiste s telesno maso > 75 kg

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

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

Histološki odziv:

V študiji 1 so biopsijo jeter opravili pred in po zdravljenju - na voljo so bili podatki za 210 od 412 preiskovancev (51 %). Pri preiskovancih, zdravljenih z zdravilom PegIntron v kombinaciji z ribavirinom, sta se zmanjšali tako ocena po Metavirju kot ocena po Ishaku. Zmanjšanje je bilo pomembno pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje (-0,3 pri oceni po Metavirju in -1,2 pri oceni po Ishaku), in stabilno (-0,1 pri oceni po Metavirju in -0,2 pri oceni po Ishaku) pri tistih, ki se niso odzvali na zdravljenje. Kar zadeva učinkovitost, se je pri približno eni tretjini bolnikov s trajnim odzivom pokazalo izboljšanje bolezni, pri nobenem od bolnikov pa ni prišlo do poslabšanja. V tej študiji niso opazili izboljšanja fibroze. Steatoza se je pri bolnikih, okuženih z genotipom 3 virusa HCV, pomembno izboljšala.

Ponovno zdravljenje z zdravilom PegIntron in ribavirinom po predhodno neuspešnem zdravljenju

V neprimerjalnem preskušanju so 2.293 bolnikov z zmerno do hudo fibrozo, pri katerih je bilo predhodno zdravljenje s kombinacijo interferona alfa in ribavirina neuspešno, ponovno zdravili z zdravilom PegIntron v odmerku 1,5 mikrograma/kg subkutano enkrat na teden, v kombinaciji z ribavirinom v odmerku, prilagojenem glede na telesno maso. Neuspešno predhodno zdravljenje so opredelili kot ponovitev bolezni (relaps) ali odsotnost odziva na zdravljenje (pozitivna HCV-RNA ob koncu najmanj 12-tedenskega zdravljenja).

Bolniki, ki so imeli negativen izid HCV-RNA v 12. tednu zdravljenja, so nadaljevali z zdravljenjem še 48 tednov, po zdravljenju pa so jih spremljali še 24 tednov. Odziv v 12. tednu so opredelili kot nemerljivo HCV-RNA po 12 tednih zdravljenja. Trajni virološki odziv (SVR) je opredeljen kot nemerljiva vrednost HCV-RNA 24 tednov po zdravljenju (**preglednica 14**).

Preglednica 14 Delež odziva na ponovno zdravljenje v primeru, da je bilo prejšnje zdravljenje neuspešno

	Bolniki z nemerljivo HCV-RNA v 12. tednu zdravljenja in trajnim virološkim odzivom (SVR) pri ponovnem zdravljenju				
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		celotna populacija*
	Odziv v 12. tednu % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % IZ	Odziv v 12. tednu % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % IZ	SVR % (n/N) 99 % IZ
Skupaj	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2293) 19,5; 23,9
Prejšnji odziv					
Ponovitev bolezni	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
Genotip 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

Genotip 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
Neodzivni (NR)	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1385) 11,2; 15,9
Genotip 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1242) 7,7; 12,1
Genotip 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotip					
1	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR Ocena fibroze					
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
Začetno virusno breme					
HVL (>600.000 i.e./ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	66,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1; 19,1
LVL (≤600.000 i.e./ml)	48,3 (269/557)	62,8 (167/269) 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: Neodzivni bolniki so opredeljeni kot tisti, ki imajo pozitiven izvid serumske/plazemske HCV-RNA ob koncu najmanj 12 tednov zdravljenja.

Plazemska vrednost HCV-RNA je bila izmerjena s študijskim kvantitativnim testom verižne reakcije s polimerazo v centralnem laboratoriju.

*ITT (Intent to treat) populacija vključuje 7 ljudi, pri katerih vsaj 12 tednov zdravljenja ni bilo mogoče potrditi.

Skupaj je imelo v 12. tednu zdravljenja približno 36 % (821/2.286) bolnikov nemerljive koncentracije HCV-RNA v plazmi, kar so merili s študijskim testom (meja detekcije 125 i.e./ml). V tej podskupini je bil delež trajnega virološkega odziva 56 % (463/823). Pri bolnikih s predhodno neuspešnim zdravljenjem z nepegiliranim interferonom oziroma s pegiliranim interferonom in negativnim izvidom v 12. tednu sta bila deleža trajnega virološkega odziva 59 % oziroma 50 %. Med 480 bolniki z zmanjšanjem količine virusa za > 2 log enoti, vendar še vedno z zaznavnim virusom v 12. tednu zdravljenja, je z zdravljenjem nadaljevalo skupaj 188 bolnikov. Pri teh bolnikih je bil SVR 12 %.

Pri bolnikih, ki se niso odzvali na predhodno zdravljenje s pegiliranim interferonom alfa/ribavirinom, je bila verjetnost, da se bodo odzvali na ponovno zdravljenje v 12. tednu, manjša kot pri tistih, ki se niso odzvali na zdravljenje z nepegiliranim interferonom alfa/ribavirinom (12,4 % vs. 28,6 %). Če pa so se v 12. tednu odzvali na zdravljenje, je bila razlika v trajnem virološkem odzivu (SVR) majhna, ne glede na predhodno zdravljenje ali predhodni odziv na zdravljenje.

Podatki o dolgoročni učinkovitosti zdravila - odrasli

V veliko dolgoročno študijo spremljanja bolnikov je bilo vključenih 567 bolnikov, ki so zaključili zdravljenje z zdravilom PegIntron (z ali brez ribavirina) v okviru prejšnje študije. Namen te študije je bil oceniti trajanje trajnega virološkega odziva (SVR) in vpliv nadaljnjega negativnega izvida glede prisotnosti virusa na klinični izid zdravljenja. 327 bolnikov je zaključilo najmanj 5-letno dolgoročno spremljanje in le 3 od 366 bolnikov s trajnim virološkim odzivom so imeli ponoven izbruh bolezni v času te študije.

Kaplan-Meierjeva ocena ohranitve trajnega virološkega odziva v obdobju 5 let je pri vseh bolnikih znašala 99 % (95 % IZ: 98-100 %). Doseganje trajnega virološkega odziva po zdravljenju kroničnega HCV z zdravilom PegIntron (z ali brez ribavirina) vodi do dolgoročne odstranitve virusa, s čimer zagotovimo odpravo jetrne okužbe in klinično "ozdravitev" kronične okužbe s HCV, vendar pri bolnikih s cirozo jeter seveda ni izključeno kasnejše pojavljanje različnih jetrnih težav (na primer karcinoma jeter).

Klinična učinkovitost in varnost – pediatrična populacija

Otroke in mladostnike, stare od 3 do 17 let, s kompenziranim kroničnim hepatitisom C in merljivo HCV-RNA so vključili v multicentrično preskušanje in jih zdravili z ribavirinom 15 mg/kg na dan in zdravilom PegIntron 60 µg/m² enkrat na teden 24 ali 48 tednov, glede na genotip HCV in virusno breme na začetku preskušanja. Vse bolnike so spremljali še 24 tednov po zdravljenju. Skupaj so zdravili 107 bolnikov, od tega je bilo 52 % žensk, 89 % belcev, 67 % jih je imelo HCV genotipa 1 in 63 % jih je bilo starih < 12 let. Populacija bolnikov, vključenih v preskušanje, je bila sestavljena predvsem iz otrok z blagim do zmernim hepatitisom C. Zaradi pomanjkanja podatkov pri otrocih z močno napredovalo boleznijo in zaradi nevarnosti za pojav neželenih učinkov je treba pri tej populaciji skrbno pretehtati razmerje med tveganji in koristmi zdravljenja s kombinacijo zdravila PegIntron in ribavirina (glejte poglavja 4.1, 4.4 in 4.8). Rezultati študije so povzeti v preglednici 15.

Preglednica 15 Deleži trajnega virološkega odziva (n^{a,b} (%)) pri predhodno nezdravljenih otrocih in mladostnikih glede na genotip in trajanje zdravljenja - vsi preiskovanci n = 107

	24 tednov	48 tednov
Vsi genotipi	26/27 (96 %)	24/80 (55 %)
Genotip 1	-	58/72 (53 %)
Genotip 2	14/15 (93 %)	-
Genotip 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotip 4	-	4/5 (80 %)

a: Odziv na zdravljenje je bil opredeljen kot nemerljiva HCV-RNA 24. tednu po zdravljenju, spodnja meja detekcije = 125 i.e./ml.

b: n = število preiskovancev, ki so se odzvali na zdravljenje; število oseb z danim genotipom virusa ter določeno trajanje zdravljenja.

c: Bolniki z genotipom 3 in majhnim virusnim bremenom (< 600.000 i.e./ml) so prejeli 24-tedensko zdravljenje, tisti z genotipom 3 in velikim virusnim bremenom (≥ 600.000 i.e./ml) so prejeli 48-tedensko zdravljenje.

Dolgoročni podatki o učinkovitosti - pediatrična populacija

Petletna dolgoročna opazovanja spremljevalna študija je zajela 94 pediatričnih bolnikov s kroničnim hepatitisom C po zdravljenju v multicentričnem preskušanju. Triinšestdeset od teh je imelo trajen odziv. Namen študije je bilo letno ocenjevanje trajanja trajnega virološkega odziva (SVR - sustained virologic response) in ugotavljanje vpliva nadaljnje virološke negativnosti na klinične izide pri bolnikih, ki so imeli trajen odziv 24 tednov po 24- ali 48-tedenskem zdravljenju s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom. Na koncu 5-letnega obdobja je študijo dokončalo 85 % (80/94) vseh vključenih preiskovancev in 86 % (54/63) tistih s trajnim odzivom. Med 5-letnim spremljanjem ni bilo ponovitve pri nobenem pediatričnem preiskovancu s SVR.

5.3 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo PegIntron je dobro opredeljen derivat interferona alfa-2b, modificiran s polietilenglikolom ("pegiliran"), in je sestavljen pretežno iz monopegiliranih vrst. V primerjavi z nepegiliranim interferonom alfa-2b je njegova razpolovna doba v plazmi daljša. Zdravilo PegIntron ima sposobnost depegilacije do prostega interferona alfa-2b. Biološki učinek pegiliranih izomerov je kvalitativno podoben, vendar šibkejši od učinka prostega interferona alfa-2b.

Po subkutani uporabi se največja koncentracija v serumu pojavi 15 do 44 ur po odmerku in se ohrani do 48 - 72 ur po odmerku.

Vrednosti C_{max} in AUC za zdravilo PegIntron naraščajo v odvisnosti od odmerka. Srednji navidezni volumen porazdelitve je 0,99 l/kg.

Po večkratnem odmerjanju pride do kopičenja imunoreaktivnih interferonov, vendar je zvišanje biološke aktivnosti, izmerjeno z bioanalizo, skromno.

Srednja (SD) razpolovna doba eliminacije zdravila PegIntron je približno 40 ur (13,3 ure), navidezni očistek zdravila pa je 22,0 ml/h/kg. Mehanizmi, ki sodelujejo pri očistku interferonov pri človeku, še niso popolnoma pojasnjeni. Vendar pa njegovo izločanje prek ledvic lahko predstavlja le manjši del (približno 30 %) celotnega očistka zdravila PegIntron.

Okvara ledvic

Kaže, da izločanje zdravila skozi ledvica predstavlja 30 % celotnega očistka zdravila PegIntron. V študiji enkratnega odmerka zdravila (1,0 mikrogram/kg) pri bolnikih z ledvično okvaro so vrednosti C_{max} , AUC in razpolovne dobe naraščale glede na stopnjo ledvične okvare.

Po večkratnem odmerjanju zdravila PegIntron (1,0 mikrogram/kg, subkutano enkrat na teden štiri tedne) se očistek zdravila PegIntron pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina od 30 do 49 ml/minuto) zmanjša za povprečno 17 %, pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina od 15 do 29 ml/minuto) pa za povprečno 44 % v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter. Glede na podatke za enkratni odmerek je bil očistek pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, a ne na dializi, podoben kot pri tistih na hemodializi. Odmerek zdravila PegIntron v monoterapiji je treba zmanjšati pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Bolnikov z očistkom kreatinina < 50 ml/minuto ne smete zdraviti z zdravilom PegIntron v kombinaciji s ribavirinom (dvojna ali trojna terapija) (glejte poglavje 4.3).

Zaradi očitnih razlik v farmakokinetiki interferona med posameznimi preiskovanci priporočamo, da bolnike s hudo ledvično okvaro med zdravljenjem z zdravilom PegIntron skrbno spremljate (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro farmakokinetike zdravila PegIntron niso ocenjevali.

Starostniki ≥ 65 let

Starost ni vplivala na farmakokinetiko zdravila PegIntron po enkratnem subkutanem odmerku 1,0 mikrogram/kg. Ti podatki kažejo, da prilagajanje odmerka zdravila PegIntron v višji starosti ni potrebno.

Pediatrična populacija

V klinični študiji so ovrednotili farmakokinetične lastnosti zdravila PegIntron in ribavirina (kapsule in peroralna raztopina) pri otrocih in mladostnikih s kroničnim hepatitisom C po jemanju večkratnih odmerkov. Pri otrocih in mladostnikih, ki so prejeli na telesno površino prilagojen odmerek zdravila PegIntron 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ na teden, je bila napovedana logaritemska vrednost ocene izpostavljenosti zdravila v času odmernega intervala za 58 % (90 % IZ: 141-177 %) večja od ugotovljene vrednosti pri odraslih, ki so prejeli odmerek 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ na teden.

Dejavniki, ki nevtralizirajo interferon

Preiskave za določanje dejavnikov, ki nevtralizirajo interferon, so opravili na serumskih vzorcih bolnikov, ki so prejeli zdravilo PegIntron v kliničnem preskušanju. Gre za protitelesa, ki nevtralizirajo protivirusno delovanje interferona. Klinična pojavnost nevtralizacijskih dejavnikov pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo PegIntron v odmerku 0,5 mikrograma/kg, je bila 1,1 %.

Prehajanje v semensko tekočino

Proučevali so prehajanje ribavirina v semensko tekočino. Koncentracija ribavirina v semenski tekočini je približno dvakrat večja kot v serumu, vendar ko so ocenili sistemske izpostavljenosti ribavirinu pri partnerki po spolnem odnosu z zdravljenim bolnikom, je bila ta še vedno zelo majhna v primerjavi s terapevtskimi plazemskimi koncentracijami ribavirina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

PegIntron

V toksikoloških študijah na opicah niso opazili nobenih neželenih učinkov, ki jih ne bi opazili že v kliničnih preskušanjih. Trajanje teh študij je bilo omejeno na štiri tedne zaradi pojava protiteles proti interferonu pri večini opic.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja z zdravilom PegIntron niso bile izvedene. Pokazali so, da ima interferon alfa-2b pri primatih abortivni učinek. Tudi zdravilo PegIntron ima verjetno enak učinek. Učinka na plodnost niso določali. Ni znano, ali se sestavine tega zdravila izločajo v materino mleko pri preskušanih živalih in pri človeku (glejte poglavje 4.6 za ustrezne podatke o nosečnosti in dojenju pri človeku). Zdravilo PegIntron ni pokazalo nikakršne genotoksičnosti.

Relativna netoksičnost monometoksilipolietilenglikola (mPEG), ki se sprošča iz zdravila PegIntron ob njegovi presnovi *in vivo*, je bila potrjena v predkliničnih študijah akutne in subkronične toksičnosti pri glodalcih in opicah, v standardnih raziskavah embriofetalnega razvoja in s testi mutagenosti *in vitro*.

Zdravilo PegIntron plus ribavirin

Zdravilo PegIntron v kombinaciji z ribavirinom ni povzročilo nobenih učinkov, ki ne bi že bili opisani pri ločeni uporabi vsake od teh dveh učinkovin. Največja razlika v zdravljenju je bila reverzibilna, blaga do zmerna anemija, ki je bila hujša kot pri ločeni uporabi vsake od teh dveh učinkovin.

Študij pri mladih živalih, pri katerih bi spremljali vpliv zdravljenja z zdravilom PegIntron na rast, razvoj, spolno dozorevanje in obnašanje, niso izvedli. Rezultati predklinične študije toksičnosti za mladiče so pokazali manjše, od odmerka odvisno zmanjšanje rasti pri novorojenih podganah, ki so jim dajali odmerke ribavirina (glejte poglavje 5.3 v SmPC-ju za zdravilo Rebetol, če se zdravilo PegIntron uporablja v kombinaciji z ribavirinom).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

natrijev hidrogenfosfat, brezvodni
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
saharoza
polisorbat 80

Vehikel

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

To zdravilo lahko rekonstituirate samo s priloženim vehiklom (glejte poglavje 6.6). Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Pred rekonstitucijo

3 leta

Po rekonstituciji

Kemično in fizikalno stabilnost med uporabo so dokazali za čas 24 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in običajno ne sme presegati

24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek je na voljo v 2 ml vialah (iz kristalnega stekla tipa I) z zamaškom iz butilne gume v aluminijasti zaporki z odmično ploščico in polipropilenskim pokrovčkom. Vehikel je v 2 ml ampulah (iz kristalnega stekla tipa I).

PegIntron je na voljo v naslednjih pakiranjih:

- 1 viala s praškom za raztopino za injiciranje in 1 ampula z vehiklom za parenteralno uporabo,
- 1 viala s praškom za raztopino za injiciranje, 1 ampula z vehiklom za parenteralno uporabo, 1 injekcijska brizga, 2 injekcijski igli in 1 čistilni tampon,
- 4 viala s praškom za raztopino za injiciranje in 4 ampule z vehiklom za parenteralno uporabo,
- 4 viala s praškom za raztopino za injiciranje, 4 ampule z vehiklom za parenteralno uporabo, 4 injekcijske brizge, 8 injekcijskih igel in 4 čistilni tamponi,
- 6 vial s praškom za raztopino za injiciranje in 6 ampul z vehiklom za parenteralno uporabo,
- 12 vial s praškom za raztopino za injiciranje, 12 ampul z vehiklom za parenteralno uporabo, 12 injekcijskih brizg, 24 injekcijskih igel in 12 čistilnih tamponov.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

PegIntron 50 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Eno vialo se rekonstituira z 0,7 ml vode za injekcije za dajanje do 0,5 ml raztopine. Med pripravo zdravila PegIntron za injiciranje se izgubi malo raztopine, in sicer pri merjenju in injiciranju odmerka. Zato vsaka viala vsebuje dodatno količino vehikla in praška PegIntron, da zagotovimo dajanje odmerka, ki je naveden na nalepki, v 0,5 ml zdravila PegIntron, raztopina za injiciranje. Koncentracija rekonstituirane raztopine je 50 mikrogramov/0,5 ml.

PegIntron 80 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Eno vialo se rekonstituira z 0,7 ml vode za injekcije za dajanje do 0,5 ml raztopine. Med pripravo zdravila PegIntron za injiciranje se izgubi malo raztopine, in sicer pri merjenju in injiciranju odmerka. Zato vsaka viala vsebuje dodatno količino vehikla in praška PegIntron, da zagotovimo dajanje odmerka, ki je naveden na nalepki, v 0,5 ml zdravila PegIntron, raztopina za injiciranje. Koncentracija rekonstituirane raztopine je 80 mikrogramov/0,5 ml.

PegIntron 100 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Eno vialo se rekonstituira z 0,7 ml vode za injekcije za dajanje do 0,5 ml raztopine. Med pripravo zdravila PegIntron za injiciranje se izgubi malo raztopine, in sicer pri merjenju in injiciranju odmerka. Zato vsaka viala vsebuje dodatno količino vehikla in praška PegIntron, da zagotovimo dajanje odmerka, ki je naveden na nalepki, v 0,5 ml zdravila PegIntron, raztopina za injiciranje. Koncentracija rekonstituirane raztopine je 100 mikrogramov/0,5 ml.

PegIntron 120 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Eno vialo se rekonstituira z 0,7 ml vode za injekcije za dajanje do 0,5 ml raztopine. Med pripravo zdravila PegIntron za injiciranje se izgubi malo raztopine, in sicer pri merjenju in injiciranju odmerka. Zato vsaka viala vsebuje dodatno količino vehikla in praška PegIntron, da zagotovimo dajanje odmerka, ki je naveden na nalepki, v 0,5 ml zdravila PegIntron, raztopina za injiciranje. Koncentracija rekonstituirane raztopine je 120 mikrogramov/0,5 ml.

PegIntron 150 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Eno vialo se rekonstituira z 0,7 ml vode za injekcije za dajanje do 0,5 ml raztopine. Med pripravo zdravila PegIntron za injiciranje se izgubi malo raztopine, in sicer pri merjenju in injiciranju odmerka. Zato vsaka viala vsebuje dodatno količino vehikla in praška PegIntron, da zagotovimo dajanje odmerka, ki je naveden na nalepki, v 0,5 ml zdravila PegIntron, raztopina za injiciranje. Koncentracija rekonstituirane raztopine je 150 mikrogramov/0,5 ml.

S sterilno injekcijsko brizgo in injekcijsko iglo injicirajte 0,7 ml vode za injekcije v vialo zdravila PegIntron. Rahlo pretresite, da se prašek popolnoma raztopi. Ustrezen odmerek lahko potem izvlečete s sterilno injekcijsko brizgo in ga injicirate. V dodatku k Navodilu za uporabo so podana podrobna navodila.

Kot pri vseh parenteralnih zdravilih morate tudi tukaj rekonstituirano raztopino pred uporabo vizualno pregledati. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra in brezbarvna. Ne uporabljajte je, če je obarvana ali če so v njej vidni delci. Vse neuporabljene ostanke zavržite.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PegIntron 50 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

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 prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

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 prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

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 prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

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 prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. maj 2000
Datum zadnjega podaljšanja: 25. maj 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

PegIntron 50 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
PegIntron 80 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
PegIntron 100 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
PegIntron 120 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
PegIntron 150 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

PegIntron 50 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 50 mikrogramov peginterferona alfa-2b, merjeno glede na beljakovine.

Po rekonstituciji v skladu z navodili vsebuje en napolnjen injekcijski peresnik 50 mikrogramov/0,5 ml peginterferona alfa-2b.

PegIntron 80 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 80 mikrogramov peginterferona alfa-2b, merjeno glede na beljakovine.

Po rekonstituciji v skladu z navodili vsebuje en napolnjen injekcijski peresnik 80 mikrogramov/0,5 ml peginterferona alfa-2b.

PegIntron 100 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 100 mikrogramov peginterferona alfa-2b, merjeno glede na beljakovine.

Po rekonstituciji v skladu z navodili vsebuje en napolnjen injekcijski peresnik 100 mikrogramov/0,5 ml peginterferona alfa-2b.

PegIntron 120 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 120 mikrogramov peginterferona alfa-2b, merjeno glede na beljakovine.

Po rekonstituciji v skladu z navodili vsebuje en napolnjen injekcijski peresnik 120 mikrogramov/0,5 ml peginterferona alfa-2b.

PegIntron 150 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 150 mikrogramov peginterferona alfa-2b, merjeno glede na beljakovine.

Po rekonstituciji v skladu z navodili vsebuje en napolnjen injekcijski peresnik 150 mikrogramov/0,5 ml peginterferona alfa-2b.

Učinkovina zdravila je kovalentni konjugat rekombinantnega interferona alfa-2b* z monometoksi polietilenglikolom. Jakosti tega zdravila se ne sme primerjati z jakostjo drugih pegiliranih ali nepegiliranih beljakovin iz istega terapevtskega razreda (glejte poglavje 5.1).

*izdelan s tehnologijo rekombinantne DNA na celicah *E.coli*, v katere so z genskim inženiringom vstavili plazmidni hibrid z genom za interferon alfa-2b iz človeških levkocitov

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 40 mg saharoze na 0,5 ml zdravila.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

bel prašek

bister in brezbarven vehikel

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli (trojna terapija)

Zdravilo PegIntron je v kombinaciji z ribavirinom in boceprevirjem (trojna terapija) indicirano za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C (CHC – *chronic hepatitis C*) genotipa 1 pri odraslih bolnikih (18 let ali več) s kompenzirano jetrno boleznijo, ki predhodno niso bili zdravljeni ali pa je bilo predhodno zdravljenje neuspešno (glejte poglavje 5.1).

V primeru uporabe zdravila PegIntron z ribavirinom in boceprevirjem, prosimo, glejte Povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC) za ti dve zdravili.

Odrasli (dvojna terapija in monoterapija)

Zdravilo PegIntron je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov (18 let ali več) s CHC, ki imajo pozitiven izvid na RNA virusa hepatitisa C (HCV-RNA), vključno z bolniki z zdravljeno cirozo in/ali s sočasno klinično stabilno okužbo s HIV (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo PegIntron v kombinaciji z ribavirinom (dvojna terapija) je indicirano za zdravljenje okužbe s CHC pri odraslih bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni, vključno s tistimi bolniki, ki imajo klinično stabilno okužbo s HIV, in pri tistih odraslih bolnikih, pri katerih je bila prejšnja kombinirana terapija z interferonom alfa (pegiliranim ali nepegiliranim) in ribavirinom oziroma monoterapija z interferonom alfa neuspešna (glejte poglavje 5.1).

Interferon v monoterapiji, vključno z zdravilom PegIntron, je indiciran predvsem v primeru, ko bolnik ne prenaša ribavirina ali je njegova uporaba kontraindicirana.

V primeru uporabe zdravila PegIntron v kombinaciji z ribavirinom, prosimo, glejte SmPC za ribavirin.

Pediatrska populacija (dvojna terapija)

Zdravilo PegIntron je indicirano za kombinirano zdravljenje z ribavirinom pri otrocih, starih 3 leta ali več, in mladostnikih, ki imajo predhodno nezdravljen kronični hepatitis C brez jetrne dekompenzacije in pozitiven izvid na HCV-RNA.

Pri odločitvi glede odložitve zdravljenja do odrasle dobe je pomembno upoštevati, da je kombinirana terapija povzročila zastoj rasti, ki je pri nekaterih bolnikih lahko ireverzibilen.

Odločitev za zdravljenje mora biti sprejeta za vsak primer posebej (glejte poglavja 4.4).

Če bo bolnik zdravilo PegIntron uporabljal sočasno z ribavirinom, prosimo, glejte SmPC za ribavirin trde kapsule ali peroralno raztopino.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s tem zdravilom lahko uvede in spremlja le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s hepatitisom C.

Odmerjanje

Zdravilo PegIntron se daje enkrat na teden v obliki subkutane injekcije. Odmerek zdravila za odrasle je odvisen od tega, ali se uporablja v kombinaciji (dvojna ali trojna terapija) ali v obliki monoterapije.

PegIntron v kombinirani terapiji (dvojna ali trojna terapija)

Dvojna terapija (zdravilo PegIntron in ribavirin): velja za vse odrasle in pediatrične bolnike, stare 3 leta ali več.

Trojna terapija (zdravilo PegIntron ter ribavirin in boceprevir): velja za odrasle bolnike s CHC genotipa 1.

Odrasli – odmerek za injiciranje

PegIntron 1,5 mikrogramov/kg/teden v kombinaciji s kapsulami ribavirina.

Za načrtovanje odmerka zdravila PegIntron 1,5 µg/kg za uporabo v kombinaciji z ribavirinom je lahko v pomoč **preglednica 1** s kategorijami glede na telesno maso oz. jakost zdravila PegIntron. Kapsule ribavirina bolnik jemlje peroralno vsak dan, v dveh deljenih odmerkih s hrano (zjutraj in zvečer).

Preglednica 1 Odmerjanje pri kombinirani terapiji*

Telesna masa (kg)	PegIntron		Kapsule ribavirina	
	Jakost zdravila PegIntron (µg/0,5 ml)	Enkrat na teden (ml)	Skupni dnevni odmerek ribavirina (mg)	Število kapsul (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 zjutraj, 2 zvečer

b: 2 zjutraj, 3 zvečer

c: 3 zjutraj, 3 zvečer

d: 3 zjutraj, 4 zvečer

* Za podatke o odmerku boceprevirja v okviru trojne terapije glejte SmPC za boceprevir.

Odrasli - Trajanje zdravljenja - predhodno nezdravljeni bolniki

Trojna terapija: glejte SmPC za boceprevir.

Dvojna terapija:

Neupoved trajnega virološkega odziva - Pri bolnikih, okuženih z virusom genotipa 1, ki ne dosežejo nemerljive koncentracije HCV-RNA ali ne dosežejo ustreznega virološkega odziva v 4. ali 12. tednu zdravljenja, je zelo malo verjetno, da bodo razvili trajen virološki odziv, zato je treba oceniti možnost ukinitve zdravljenja (glejte tudi poglavje 5.1).

• Genotip 1:

- Bolniki, ki imajo nemerljivo koncentracijo HCV-RNA v 12. tednu zdravljenja, naj nadaljujejo z zdravljenjem še eno 9-mesečno obdobje (tj. skupaj 48 tednov).

- Pri bolnikih, ki imajo merljivo koncentracijo HCV-RNA, vendar v 12. tednu zdravljenja za ≥ 2 log manjšo koncentracijo kot v izhodišču, pa je treba oceno ponoviti v 24. tednu zdravljenja in, če postane do tedaj koncentracija HCV-RNA nemerljiva, naj nadaljujejo z zdravljenjem do

polnega ciklusa (tj. skupaj 48 tednov). Če je koncentracija HCV-RNA v 24. tednu zdravljenja še vedno merljiva, premislite o ukinitvi zdravljenja.

- V podskupini bolnikov, ki so okuženi z virusom genotipa 1 in imajo majhno virusno obremenitev (< 600.000 i.e./ml) ter katerih izvidi na HCV-RNA postanejo negativni v 4. tednu zdravljenja in so še vedno negativni v 24. tednu zdravljenja, se zdravljenje lahko bodisi ukine po ciklu terapije v 24. tednu, ali pa se nadaljuje še dodatnih 24 tednov (tako da bo skupno trajanje zdravljenja 48 tednov). Skupna dolžina zdravljenja 24 tednov pa je lahko povezana z večjim tveganjem za ponovitev bolezni kot pri skupni dolžini zdravljenja 48 tednov (glejte poglavje 5.1).
- Genotip 2 ali 3:
Priporočljivo je, da se vsi bolniki z dvojno terapijo zdravijo 24 tednov, razen tisti, ki imajo sočasno okužbo s HCV/HIV. Pri njih mora zdravljenje trajati 48 tednov.
- Genotip 4:
Na splošno velja, da je bolnike, okužene z virusom genotipa 4, težje zdraviti. Omejeni podatki iz študije (n=66) kažejo, da so ti bolniki primerni za enako dolžino zdravljenja z dvojno terapijo kot pri genotipu 1.

Odrasli - Trajanje zdravljenja - Sočasna okužba s HCV/HIV

Dvojna terapija:

Priporočena dolžina zdravljenja z dvojno terapijo pri bolnikih, ki so sočasno okuženi s HCV/HIV, je 48 tednov, ne glede na genotip.

Napoved odzivnosti oziroma neodzivnosti pri bolnikih, ki imajo sočasno okužbo s HCV/HIV - Raziskave so pokazale, da je zgodnji virološki odziv do 12. tedna zdravljenja, ki je opredeljen kot zmanjšanje virusnega bremena za 2 log enoti ali doseganje nemerljive vrednosti HCV-RNA, dober napovednik stalnega odziva na zdravljenje. Negativna napovedna vrednost stalnega virološkega odziva pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi s HCV/HIV in so se zdravili z zdravilom PegIntron v kombinaciji z ribavirinom, je bila 99 % (67/68, študija 1) (glejte poglavje 5.1). 50 % pozitivno napovedno vrednost (52/104, študija 1) so opazili pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi s HCV/HIV in so prejeli dvojno terapijo.

Odrasli - Trajanje zdravljenja - Ponovno zdravljenje

Trojna terapija: glejte SmPC za boceprevir

Dvojna terapija:

Napoved trajnega virološkega odziva - Vsi bolniki ne glede na virusni genotip, ki so imeli v 12. tednu serumsko vrednost HCV-RNA pod mejo detekcije, morajo 48 tednov prejemati dvojno terapijo. Pri ponovno zdravljenih bolnikih, ki v 12. tednu niso imeli virološkega odziva (tj. vrednost HCV-RNA pod mejo detekcije), pa je malo verjetno, da bodo po 48 tednih zdravljenja dosegli trajen virološki odziv (glejte tudi poglavje 5.1).

Pri neodzivnih bolnikih z genotipom 1 niso proučili ponovnega zdravljenja s pegiliranim interferonom alfa-2b v kombinaciji z ribavirinom, ki bi trajalo dlje kot 48 tednov.

Pediatrična populacija (samo dvojna terapija) – odmerek za injiciranje

Odmerek za otroke, stare 3 leta in več, in mladostnike za zdravilo PegIntron se določi glede na bolnikovo telesno površino, za ribavirin pa glede na bolnikovo telesno maso. Priporočeni odmerek zdravila PegIntron je $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{teden}$ subkutano v kombinaciji z ribavirinom $15 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dan}$ peroralno v dveh ločenih odmerkih s hrano (zjutraj in zvečer).

Pediatrična populacija (samo dvojna terapija) - trajanje zdravljenja

- Genotip 1:
Priporočeno trajanje zdravljenja z dvojno terapijo je 1 leto. Na podlagi ekstrapolacije podatkov iz kliničnih študij kombinirane terapije s standardnim interferonom pri pediatričnih bolnikih (negativna napovedna vrednost za uporabo interferona alfa-2b in ribavirina je 96 %) lahko sklepamo, da je pri tistih bolnikih, ki niso dosegli virološkega odziva do 12. tedna, zelo majhna verjetnost, da bodo kdaj dosegli trajen virološki odziv. Zato je priporočljivo, da se otrokom in mladostnikom, ki prejemajo kombinacijo zdravila PegIntron in ribavirina, terapija ukine, če jim

vrednost HCV-RNA v 12. tednu upade za manj kot 2 log₁₀ v primerjavi s stanjem pred zdravljenjem oziroma če imajo v krvi merljivo količino HCV-RNA v 24. tednu zdravljenja.

- Genotip 2 ali 3:
Priporočeno trajanje zdravljenja z dvojno terapijo je 24 tednov.
- Genotip 4:
V kliničnem preskušanju zdravila PegIntron in ribavirina so zdravili le 5 otrok in mladostnikov z genotipom 4. Priporočeno trajanje zdravljenja z dvojno terapijo je 1 leto. Priporočljivo je, da se otrokom in mladostnikom, ki prejemajo kombinacijo zdravila PegIntron in ribavirina terapija ukine, če jim vrednost HCV-RNA v 12. tednu upade za manj kot 2 log₁₀ v primerjavi s stanjem pred zdravljenjem oziroma če imajo v krvi merljivo količino HCV-RNA v 24. tednu zdravljenja.

Monoterapija z zdravilom PegIntron – odrasli bolniki

Odmerek za injiciranje

Režim odmerjanja zdravila PegIntron v monoterapiji je 0,5 ali 1,0 µg/kg/teden. Najmanjša jakost zdravila PegIntron je 50 µg/0,5 ml. Bolnikom, ki jim predpišete odmerek 0,5 µg/kg/teden, morate torej volumsko prilagoditi odmerek, kot je prikazano v **preglednici 2**. Za 1,0 µg/kg odmerek lahko podobno prilagodite odmerek ali uporabite druge jakosti vial, kot je prikazano v **preglednici 1**. Monoterapije z zdravilom PegIntron niso proučevali pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV in HIV.

Preglednica 2 Odmerjanje pri monoterapiji

Telesna masa (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	Jakost zdravila PegIntron (µg/0,5 ml)	Za uporabo enkrat na teden (ml)	Jakost zdravila PegIntron (µg/0,5 ml)	Za uporabo enkrat na teden (ml)
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,5	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

Minimalni volumen za injiciranje pri presniku je 0,2 ml.

* Obvezna uporaba vial.

** Za bolnike, ki so težji od 120 kg, mora biti odmerek izračunan individualno glede na telesno maso bolnika. To lahko zahteva kombiniranje različnih jakosti in volumnov zdravila PegIntron.

Trajanje zdravljenja

Pri bolnikih, ki imajo virološki odziv v 12. tednu, se mora zdravljenje nadaljevati še najmanj tri mesece (tj. skupaj šest mesecev). Odločitev za podaljšanje terapije na eno leto mora temeljiti na prognostičnih dejavnikih (npr. genotip, starost > 40 let, moški spol, premostitvena fibroza).

Prilagajanje odmerka pri vseh bolnikih (monoterapija in kombinirana terapija)

Če se med zdravljenjem z zdravilom PegIntron v monoterapiji ali v kombinirani terapiji pojavijo resni neželeni učinki ali nenormalni laboratorijski izvidi, morate ustrezno prilagoditi odmerke zdravila PegIntron in/ali ribavirina, dokler neželeni učinki ne prenehajo. Zmanjšanja odmerka boceprevirja ne priporočamo. Boceprevirja se ne sme uporabiti brez zdravila PegIntron in ribavirina.

Ker je privrženost terapiji pomembna za njeno uspešnost, mora biti odmerek zdravila PegIntron in ribavirina čim bližje standardnemu priporočenemu odmerku. V kliničnih preskušanjih so določili smernice za prilagajanje odmerka.

Preglednica 2a Smernice za prilagoditev odmerka za kombinirano terapijo, ki temeljijo na laboratorijskih vrednostih

Laboratorijske vrednosti	Zmanjšajte le dnevni odmerek ribavirina (glejte opombo 1) v primeru:	Zmanjšajte le odmerek zdravila PegIntron (glejte opombo 2) v primeru:	Ukinite kombinirano terapijo v primeru:
Hemoglobin	$\geq 8,5$ g/dl in < 10 g/dl	-	$< 8,5$ g/dl
Odrasli: Hemoglobin pri bolnikih s stabilno srčno boleznijo v anamnezi Otroci in mladostniki: ne pride v poštev	zmanjšanje vrednosti hemoglobina za ≥ 2 g/dl v katerem koli štiritedenskem obdobju med zdravljenjem (stalno zmanjšanje odmerka)		< 12 g/dl po štirih tednih zmanjševanja odmerka
Levkociti	-	$\geq 1,0 \times 10^9/l$ in $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$
Nevtrofilci	-	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ in $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombociti	-	$\geq 25 \times 10^9/l$ in $< 50 \times 10^9/l$ (odrasli) $\geq 50 \times 10^9/l$ in $< 70 \times 10^9/l$ (otroci in mladostniki)	$< 25 \times 10^9/l$ (odrasli) $< 50 \times 10^9/l$ (otroci in mladostniki)
Bilirubin - direktni	-	-	$2,5 \times \text{ZMN}^*$
Bilirubin - indirektni	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (za > 4 tedne)
Serumski kreatinin	-	-	$> 2,0$ mg/dl
Kreatininski očistek	-	-	ribavirin ukinite, če se vrednost CrCl zmanjša pod 50 ml/min
Alanin-aminotransferaza (ALT) ali aspartat-aminotransferaza (AST)	-	-	2 x začetna vrednost in $10 \times \text{ZMN}^*$ 2 x začetna vrednost in $> 10 \times \text{ZMN}^*$

* zgornja meja normale (ZMN)

Opomba 1: Pri odraslih bolnikih je prvo zmanjšanje odmerka ribavirina za 200 mg/dan (razen pri bolnikih, ki prejemajo 1.400 mg - pri njih odmerek zmanjšajte za 400 mg/dan). Če je potrebno, lahko še drugič zmanjšate odmerek ribavirina za dodatnih 200 mg/dan. Bolniki, katerih odmerek ribavirina je zmanjšan na 600 mg na dan, naj prejmejo po eno 200 mg kapsulo zjutraj in dve 200 mg kapsuli zvečer.

Pri otrocih in mladostnikih je prvo zmanjšanje odmerka ribavirina na 12 mg/kg/dan, drugo zmanjšanje odmerka ribavirina pa na 8 mg/kg/dan.

Opomba 2: Pri odraslih bolnikih je prvo zmanjšanje odmerka zdravila PegIntron na 1 $\mu\text{g/kg/}$ teden. Če je potrebno, lahko še drugič zmanjšate odmerek zdravila PegIntron, in sicer na 0,5 $\mu\text{g/kg/}$ teden. Za bolnike, ki se zdravijo z monoterapijo z zdravilom PegIntron: glejte smernice za zmanjševanje odmerka pri monoterapiji.

Pri otrocih in mladostnikih je prvo zmanjšanje odmerka zdravila PegIntron na 40 $\mu\text{g/m}^2$ /teden in drugo zmanjšanje odmerka zdravila PegIntron na 20 $\mu\text{g/m}^2$ /teden.

Zmanjšanje odmerka zdravila PegIntron pri odraslih lahko dosežete z zmanjšanjem predpisane volumna ali z uporabo manjše jakosti, kot je prikazano v **preglednici 2b**. Zmanjšanje odmerka zdravila PegIntron pri otrocih in mladostnikih lahko dosežete z zmanjšanjem predpisane odmerka v dveh stopnjah. Začetni odmerek 60 µg/m²/teden zmanjšate na 40 µg/m²/teden in nato na 20 µg/m²/teden, če je potrebno.

Preglednica 2b Dvostopenjsko zmanjšanje odmerka zdravila PegIntron pri kombinirani terapiji pri odraslih bolnikih

Prvo zmanjšanje odmerka zdravila PegIntron na 1 µg/kg				Drugo zmanjšanje odmerka zdravila PegIntron na 0,5 µg/kg			
Telesna masa (kg)	Jakost zdravila PegIntron (µg/0,5 ml)	Količina zdravila PegIntron za uporabo (µg)	Volumen zdravila PegIntron za uporabo (ml)	Telesna masa (kg)	Jakost zdravila PegIntron (µg/0,5 ml)	Količina zdravila PegIntron za uporabo (µg)	Volumen zdravila PegIntron za uporabo (ml)
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 – 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Smernice za zmanjšanje odmerka zdravila PegIntron pri monoterapiji pri odraslih

Smernice za prilagoditev odmerka pri odraslih bolnikih, ki zdravilo PegIntron uporabljajo v monoterapiji, so podane v **preglednici 3a**.

Preglednica 3a Smernice za prilagoditev odmerka za monoterapijo z zdravilom PegIntron pri odraslih bolnikih, ki temeljijo na laboratorijskih vrednostih

Laboratorijske vrednosti	Zmanjšajte odmerek zdravila PegIntron na polovico v primeru:	Ukinite zdravilo PegIntron v primeru:
Nevtrofilci	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ in $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombociti	$\geq 25 \times 10^9/l$ in $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Za odrasle bolnike, ki uporabljajo 0,5 µg/kg zdravila PegIntron v monoterapiji, zmanjšanje odmerka lahko dosežemo z zmanjšanjem predpisane volumna za polovico, kot je prikazano v **preglednici 3b**.

Preglednica 3b Zmanjšani odmerek zdravila PegIntron (0,25 µg/kg) pri monoterapiji z 0,5 µg/kg pri odraslih bolnikih

Telesna masa (kg)	Jakost zdravila PegIntron (µg/0,5 ml)	Količina zdravila PegIntron za injiciranje (µg)	Volumen zdravila PegIntron za injiciranje (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

Telesna masa (kg)	Jakost zdravila PegIntron ($\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$)	Količina zdravila PegIntron za injiciranje (μg)	Volumen zdravila PegIntron za injiciranje (ml)
107-120**	80	32	0,2

Minimalni volumen za injiciranje pri peresniku je 0,2 ml.

* Obvezna uporaba viala.

** Za bolnike, ki so težji od 120 kg, mora biti odmerek izračunan individualno glede na telesno maso bolnika. To lahko zahteva kombiniranje različnih jakosti in volumnov zdravila PegIntron.

Za odrasle bolnike, ki jemljejo 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ zdravila PegIntron v monoterapiji, zmanjšanje odmerka dosežemo z zmanjšanjem predpisanega volumna za pol ali z uporabo manjše jakosti, kot je prikazano v preglednici 3c.

Preglednica 3c Zmanjšani odmerek zdravila PegIntron (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) pri monoterapiji z 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pri odraslih bolnikih

Telesna masa (kg)	Jakost zdravila PegIntron ($\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$)	Količina zdravila PegIntron za injiciranje (μg)	Volumen zdravila PegIntron za injiciranje (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,20
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

Minimalni volumen za injiciranje pri peresniku je 0,2 ml.

* Obvezna uporaba viala.

** Za bolnike, ki so težji od 120 kg, mora biti odmerek izračunan individualno glede na telesno maso bolnika. To lahko zahteva kombiniranje različnih jakosti in volumnov zdravila PegIntron.

Posebne populacije bolnikov

Uporaba pri ledvični okvari

Monoterapija

Zdravilo PegIntron morate uporabljati previdno pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro. Pri bolnikih z zmernimi motnjami delovanja ledvic (očistek kreatinina od 30 do 50 ml/minuto) začetni odmerek zdravila PegIntron zmanjšajte za 25 %, pri tistih s hudimi motnjami delovanja ledvic (očistek kreatinina od 15 do 29 ml/minuto) pa morate začetni odmerek zdravila PegIntron zmanjšati za 50 %. Ni podatkov o uporabi zdravila PegIntron pri bolnikih z očistkom kreatinina < 15 ml/minuto (glejte poglavje 5.2). Bolnike s hudo ledvično okvaro, vključno s tistimi na hemodializi, morate natančno spremljati. Če se delovanje ledvic poslabša med zdravljenjem, zdravljenje z zdravilom PegIntron ukinite.

Kombinirana terapija

Bolniki z očistkom kreatinina < 50 ml/minuto se ne smejo zdraviti z zdravilom PegIntron v kombinaciji z ribavirinom (glejte SmPC za ribavirin). Pri kombinirani terapiji je treba bolnike z okvarjeno ledvično funkcijo bolj skrbno spremljati glede pojava anemije.

Jetna okvara

Varnost in učinkovitost zdravljenja z zdravilom PegIntron pri bolnikih s hudo jetno okvaro nista bili ovrednoteni, zato zdravila PegIntron ne smete uporabljati pri teh bolnikih.

Starostniki (starost ≥ 65 let)

Starost nima opaznega vpliva na farmakokinetiko zdravila PegIntron. Podatki, dobljeni pri starejših bolnikih, ki so jih zdravili z enkratnim odmerkom zdravila PegIntron, kažejo, da zaradi starosti ni potrebna sprememba odmerka zdravila PegIntron (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo PegIntron se lahko uporablja v kombinaciji z ribavirinom pri pediatričnih bolnikih starih 3 leta in več.

Način uporabe

Zdravilo PegIntron se mora uporabljati v obliki subkutane injekcije. Za informacije glede ravnanja z zdravilom glejte poglavje 6.6. Bolniki si lahko zdravilo PegIntron injicirajo sami, če njihov zdravnik odloči, da je to primerno, in jih po potrebi spremlja.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino, katerega od interferonov ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- anamneza hude obstoječe bolezni srca, vključno z nestabilno ali nenadzorovano boleznijo srca v preteklih šestih mesecih (glejte poglavje 4.4),
- hude bolezni, ki bolnika izčrpavajo,
- avtoimuni hepatitis ali avtoimuna bolezen v anamnezi,
- huda jetrna okvara ali dekompenzirana jetrna ciroza,
- obstoječa bolezen ščitnice, razen če jo je mogoče nadzorovati s konvencionalno terapijo,
- epilepsija in/ali motnje delovanja osrednjega živčevja (CŽS),
- bolniki, okuženi s HCV/HIV in s cirozo jeter ter z oceno ≥ 6 po Child-Pughu,
- kombinacija zdravila PegIntron s telbivudinom.

Pediatrična populacija

- Obstoječa huda psihiatrična bolezen ali huda psihiatrična bolezen v anamnezi, še posebej huda depresija, samomorilne misli ali poskus samomora.

Kombinirana terapija

Pri uporabi zdravila PegIntron v kombinirani terapiji pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C glejte tudi SmPC za ribavirin in boceprevir.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Psihiatrične motnje in bolezni osrednjega živčevja (CŽS)

Med zdravljenjem z zdravilom PegIntron in celo po ukinitvi zdravljenja, predvsem v 6-mesečnem obdobju spremljanja, so pri nekaterih bolnikih opažali hude učinke na CŽS, še posebej depresijo, samomorilne misli in poskus samomora. Pri interferonih alfa so opažali tudi druge učinke na CŽS, vključno z agresivnostjo (ki je včasih usmerjena proti drugim kot je ideja o umoru), bipolarno motnjo, manijo, zmedenostjo in spremembami duševnega stanja. Bolnike skrbno spremljajte, da ugotovite morebitne znake ali simptome psihiatričnih motenj. Če se pojavijo takšni simptomi, mora zdravnik, ki predpiše zdravilo, upoštevati potencialno resnost teh neželenih učinkov in mora po potrebi uvesti ustrezne terapevtske ukrepe. Če psihiatrični simptomi trajajo dlje časa ali se celo poslabšajo ali če ugotovite, da ima bolnik samomorilne ali morilske misli, je priporočljivo, da se zdravljenje z zdravilom PegIntron ukine in da bolnika spremljate, po potrebi tudi s psihiatrično intervencijo.

Bolniki, ki imajo ali so kdaj imeli hude psihiatrične motnje

Če ocenite, da je potrebno zdravljenje s peginterferonom alfa-2b pri odraslih bolnikih, ki imajo ali so kdaj imeli hude psihiatrične motnje, ga lahko uvedete šele potem, ko ste zagotovili ustrezno posamezniku prilagojeno diagnostično in terapevtsko obravnavo psihiatrične motnje.

- Uporaba zdravila PegIntron pri otrocih in mladostnikih, ki imajo hude psihiatrične motnje ali so jih kdaj imeli, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri otrocih in mladostnikih, ki so se zdravili s kombinacijo interferona alfa-2b in ribavirina, so o samomorilnih mislih in poskusih samomora med samim zdravljenjem in 6 mesecev po končanem zdravljenju poročali bolj pogosto kot pri odraslih (2,4 % vs. 1 %). Tako kot pri odraslih pa so se pri otrocih in mladostnikih pojavili tudi ostali psihiatrični neželeni učinki (npr. depresija, čustvena nestabilnost in zaspanost).

Bolniki, ki uživajo/zlorablajo opojne substance

Pri bolnikih, okuženih s HCV, ki sočasno uživajo tudi opojne substance (alkohol, marihuano itd.), je med zdravljenjem z interferonom alfa povečano tveganje za pojav psihiatričnih motenj ali za poslabšanje že obstoječih psihiatričnih motenj. Če ocenite, da je pri takšnih bolnikih potrebno zdravljenje z interferonom alfa, morate pri njih skrbno preveriti, ali imajo morda kakšno sočasno psihiatrično motnjo in če obstaja možnost uživanja opojnih substanc, ter uvesti ustrezne ukrepe še pred uvedbo zdravlila. Če je potrebno, uporabite interdisciplinarni pristop z vključitvijo specialista s področja duševnega zdravja ali odvisnosti za oceno stanja, zdravljenje in spremljanje takega bolnika. Bolnike je treba natančno spremljati med zdravljenjem in celo po ukinitvi zdravljenja. V primeru ponovnega pojava ali razvoja psihiatričnih motenj in uživanja opojnih substanc je priporočljivo zgodnje ukrepanje.

Rast in razvoj (otroci in mladostniki)

Med terapijo, ki je trajala do 48 tednov, sta bila pri bolnikih, starih od 3 do 17 let, pogosta hujšanja in zastoj rasti. Dolgoročni podatki, ki so na voljo za otroke, ki so se zdravili s kombinirano terapijo s pegiliranim interferonom/ribavirinom, kažejo znatno upočasnitev rasti. Dvaintrideset odstotkov (30/94) preiskovancev je imelo 5 let po koncu zdravljenja zmanjšanje percentila telesne višine za starost > 15 percentilov (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Individualna ocena razmerja med koristmi in tveganji pri otrocih

Pričakovano korist zdravljenja je treba skrbno pretehtati glede na znane izsledke kliničnih preskušanj o varnosti zdravlila pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

- Pomembno je upoštevati, da kombinirana terapija povzroči zastoj rasti, ki je pri nekaterih bolnikih povzročil manjšo telesno višino.
- To tveganje je treba pretehtati glede na značilnosti bolezni pri otroku, na primer glede na znake napredovanja bolezni (predvsem fibrozo), druge sočasne bolezni, ki bi lahko negativno vplivale na napredovanje bolezni (npr. sočasno okužbo s HIV), pa tudi prognostične dejavnike odziva na zdravljenje (genotip HCV in virusno breme).

Kadar je le mogoče, je treba zdravljenje pri otroku uvesti po obdobju intenzivne rasti v puberteti, da bi zmanjšali tveganje za zastoj rasti. Podatkov je sicer malo, a med 5-letno opazovalno spremljevalno študijo ni bilo dokazov o dolgoročnih učinkih na spolno dozorevanje.

Pri nekaterih bolnikih, običajno starejših, ki so jih zdravili z večjimi odmerki za onkološke indikacije, so opazali znatnejšo otopelost in kožno vključno s primeri encefalopatije. Ti učinki so običajno reverzibilni, vendar je pri nekaj bolnikih trajalo do tri tedne, da so popolnoma minili. Zelo redko so se pri velikih odmerkih interferona alfa pojavili epileptični napadi.

Vsi bolniki iz izbranih študij kroničnega hepatitisa C so imeli pred vključitvijo v študijo jetrno biopsijo, vendar je v določenih primerih (tj. pri bolnikih z genotipom 2 in 3) zdravljenje možno brez histološke potrditve. Podatek o tem, ali je pred začetkom zdravljenja potrebna biopsija jeter, najdete v tekočih smernicah za zdravljenje.

Akutna preobčutljivost

Med zdravljenjem z interferonom alfa-2b so redko opazali akutne preobčutljivostne reakcije (npr. urtikarija, angioedem, bronhokonstrikcijo, anafilaktične reakcije). Če se med zdravljenjem z zdravilom PegIntron pojavi taka reakcija, morate takoj prekiniti zdravljenje in uvesti ustrezno zdravljenje. Prehodni izpuščaji pa ne zahtevajo prekinitve zdravljenja.

Kardiovaskularni sistem

Tako kot pri interferonu alfa-2b morate tudi pri zdravljenju z zdravilom PegIntron odrasle bolnike s kongestivnim srčnim popuščanjem v anamnezi, miokardnim infarktom v anamnezi in/ali predhodnimi ali obstoječimi motnjami srčnega ritma skrbno spremljati. Pri bolnikih z obstoječimi motnjami delovanja srca je priporočljivo opraviti snemanje EKG pred uvedbo zdravljenja in med zdravljenjem. Srčne aritmije (predvsem supraventrikularne) se običajno odzovejo na konvencionalno zdravljenje, vendar pa lahko zahtevajo prekinitve zdravljenja z zdravilom PegIntron. Za otroke in mladostnike z boleznijo srca v anamnezi ni podatkov.

Odpoved jeter

Zdravilo PegIntron poveča tveganje za jetrno dekompenzacijo in smrt pri bolnikih s cirozo. Kot pri vseh interferonih morate zdravljenje z zdravilom PegIntron prekiniti pri bolnikih, pri katerih se podaljšajo koagulacijski parametri, ki lahko kažejo na jetrno dekompenzacijo. Pri bolnikih s cirozo morate natančno spremljati jetrne encime in delovanje jeter.

Zvišana telesna temperatura

Čeprav je lahko povezana z gripi podobnim sindromom, o katerem pogosto poročajo med zdravljenjem z interferoni, morate izključiti druge vzroke za dolgotrajnejšo zvišano telesno temperaturo.

Hidracija

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom PegIntron, morate ohranjati ustrezno hidracijo, saj so pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z alfa interferoni, opazili hipotenzijo zaradi izgube tekočine. Lahko je potrebno tudi nadomeščati tekočino.

Spremembe na pljučih

V redkih primerih so pri bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa, opazili pljučne infiltrate, pneumonitis in pljučnico, ki se občasno končajo s smrtjo. Pri vsakem bolniku, pri katerem se pojavijo zvišana telesna temperatura, kašelj, dispnea ali drugi respiratorni simptomi, je treba opraviti rentgensko slikanje prsnega koša. Če rentgenogram prsnega koša pokaže pljučne infiltrate ali znake poslabšanja pljučne funkcije, morate bolnika skrbno nadzorovati in po potrebi prekiniti zdravljenje z interferonom alfa. Zdi se, da sta takojšnja ukinitve interferona alfa in zdravljenje s kortikosteroidi povezana z odpravo neželenih učinkov na pljuča.

Avtoimune bolezni

Pri zdravljenju z alfa interferoni so poročali o pojavu avtoimunih in avtoimunih bolezni. Bolniki, ki so nagnjeni k pojavu avtoimunih bolezni, so lahko bolj ogroženi. Bolnike z znaki in simptomi, ki kažejo na avtoimuno bolezen, morate skrbno pregledati in pri njih oceniti razmerje med koristmi in tveganji nadaljevanja zdravljenja z interferonom (glejte tudi poglavje 4.4 Spremembe delovanja žleze ščitnice in poglavje 4.8).

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C, ki se zdravijo z interferonom, so poročali o primerih sindroma Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), ki je granulomatozna vnetna bolezen, ki prizadene oči, slušni sistem, možganske ovojnice in kožo. Če sumite na sindrom VKH, morate bolniku ukiniti protivirusno zdravljenje in se posvetovati glede uvedbe kortikosteroidne terapije (glejte poglavje 4.8).

Očesne spremembe

V redkih primerih so po zdravljenju z interferoni alfa poročali o očesnih boleznih, kot so krvavitve v mrežnici, eksudati na mrežnici, serozni odstop mrežnice ter zapora mrežnične arterije ali vene (glejte poglavje 4.8). Vsi bolniki morajo opraviti osnovni pregled oči. Vsak bolnik, ki toži o očesnih simptomih, vključno z zmanjšanjem ostrine vida ali vidnega polja, potrebuje takojšen in celoten oftalmološki pregled. Med zdravljenjem z zdravilom PegIntron so priporočljivi občasni pregledi vida, še posebej pri bolnikih z motnjami ali boleznimi, ki so lahko povezane z retinopatijo, kot sta sladkorna bolezen ali hipertenzija. Pri bolnikih, ki se jim razvijejo nove očesne motnje ali bolezni oz. se jim poslabšajo obstoječe, po potrebi ukinite zdravilo PegIntron.

Spremembe delovanja žleze ščitnice

Kot se lahko pri odraslih bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa zaradi kroničnega hepatitisa C, pojavijo motnje delovanja žleze ščitnice - hipertiroza ali hipotiroza. Pri približno 21 % otrok, zdravljenih s kombinirano terapijo z zdravilom PegIntron/ribavirin, se je pojavilo povečanje vrednosti tiroidnega stimulirajočega hormona (TSH). Pri drugih približno 2 % bolnikov je prišlo do prehodnega zmanjšanja vrednosti pod spodnjo mejo normale. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom PegIntron je treba oceniti vrednosti TSH, morebitne motnje delovanja žleze ščitnice, ki jih pri tem ugotovite, pa je treba zdraviti z običajno terapijo. Če se pri bolniku med zdravljenjem pojavijo simptomi, ki kažejo na motnje delovanja ščitnice, mu morate določiti vrednost TSH. V primeru motenj delovanja ščitnice lahko zdravljenje z zdravilom PegIntron nadaljujete, če lahko z zdravilom ohranjate vrednosti TSH v normalnem razponu. Otroke in mladostnike je treba spremljati na vsake 3 mesece in pri njih iskati morebitne motnje delovanja ščitnice (npr. spremembe vrednosti TSH).

Presnovne motnje

Opažali so hipertrigliceridemijo in poslabšanje hipertrigliceridemije, ki je včasih hudo. Priporočljivo je torej spremljanje koncentracije lipidov.

Sočasna okužba s HCV/HIV

Toksičnost za mitohondrije in laktacidoza

Bolniki s sočasno okužbo s HIV, ki prejemajo močno aktivno antiretrovirusno terapijo (Highly Active Anti-Retroviral Therapy HAART), imajo lahko večje tveganje za pojav laktacidoze. Pri dodajanju zdravila PegIntron in ribavirina terapiji HAART je potrebna previdnost (glejte SmPC za ribavirin).

Jetrna dekompenzacija pri s HCV/HIV sočasno okuženih bolnikih z napredovalo cirozo jeter

Sočasno okuženi bolniki z napredovalo cirozo jeter, ki prejemajo HAART, imajo lahko večje tveganje za jetrno dekompenzacijo in smrt. Dodajanje monoterapije z alfa interferoni ali kombinirane terapije z alfa interferoni in ribavirinom lahko poveča tveganje pri tej skupini bolnikov. Med druge osnovne dejavnike pri sočasno okuženih bolnikih, ki bi lahko bili povezani z večjim tveganjem za jetrno dekompenzacijo, sodita tudi zdravljenje z didanozinom in zvišana serumska koncentracija bilirubina. Sočasno okužene bolnike, ki prejemajo tako antiretrovirusno zdravljenje (ARV) kot zdravila za hepatitis, je treba skrbno spremljati in jim določati oceno po Child-Pughu v teku zdravljenja. Če bolezen napreduje do jetrne dekompenzacije, je treba pri njih nemudoma ukiniti zdravljenje hepatitisa in ponovno oceniti učinkovitost antiretrovirusnega zdravljenja.

Hematološke motnje pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV/HIV

Bolniki, ki so sočasno okuženi s HCV/HIV ter se zdravijo s pegiliranim alfa-2b/ribavirinom in s terapijo HAART, imajo lahko povečano tveganje za nastanek hematoloških motenj (v obliki nevtropenije, trombocitopenije in anemije) v primerjavi s tistimi, ki so okuženi samo s HCV. Čeprav bi lahko pri večini teh bolnikov zadostovalo zmanjšanje odmerka, je pri tej skupini bolnikov potrebno skrbno spremljanje hematoloških parametrov (glejte poglavje 4.2, poglavje "Laboratorijske preiskave" v nadaljevanju in poglavje 4.8).

Bolniki, ki prejemajo kombinirano terapijo z zdravilom PegIntron in ribavirinom ter zidovudin, imajo povečano tveganje za pojav anemije, zato sočasna uporaba te kombinacije z zidovudinom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Bolniki z majhnim številom celic CD4

Pri bolnikih, ki so sočasno okuženi s HCV/HIV, so na voljo omejeni podatki o učinkovitosti in varnosti zdravila (N = 25) za tiste, ki imajo število celic CD4 manjše od 200 celic/ μ l. Pri zdravljenju bolnikov z majhnim številom celic CD4 je torej potrebna previdnost.

Prosimo, glejte ustrezne SmPC-je za antiretrovirusna zdravila, ki jih bo bolnik jemal skupaj s terapijo za HCV, za informacije o toksičnih učinkih in ustreznem ukrepanju za vsako zdravilo ter za informacije o potencialnem prekrivanju njihovih toksičnih učinkov z zdravilom PegIntron in ribavirinom.

Sočasna okužba s HCV/HBV

Pri bolnikih, zdravljenih z interferoni, ki so bili sočasno okuženi z virusoma hepatitisa B in C, so poročali o vrtilnih reaktivacije hepatitisa B (nekaterih s hujšimi posledicami). Pogostnost takšne reaktivacije se zdi majhna.

Pred začetkom zdravljenja hepatitisa C z interferonom je treba vse bolnike testirati za hepatitis B. Bolnike, sočasno okužene s hepatitisom B in C je nato treba spremljati in obravnavati v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami.

Bolezni zob in obzobnega tkiva

Pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo PegIntron z ribavirinom v kombinirani terapiji, so poročali o boleznih zob in obzobnega tkiva, ki lahko vodijo do izgube zob. Poleg tega bi lahko med dolgotrajnim zdravljenjem s kombinacijo zdravila PegIntron in ribavirina imela škodljiv vpliv na zobe in ustno sluznico tudi suha usta. Bolniki si morajo temeljito čistiti zobe dvakrat na dan in redno hoditi na

preglede k zobozdravniku. Nekateri bolniki lahko tudi bruhamo. Če pride do te reakcije, jim je treba svetovati, naj si potem temeljito sperejo usta.

Prejemniki presajenih organov

Varnosti in učinkovitosti zdravila PegIntron v monoterapiji ali v kombinirani terapiji z ribavirinom za zdravljenje hepatitisa C pri bolnikih s presajenimi jetri ali drugimi organi niso preučevali. Preliminarni podatki kažejo, da je lahko terapija z interferonom alfa povezana s povečano pogostnostjo zavrnitve ledvičnega presadka. Poročali so tudi o zavrnitvi jetrnega presadka.

Drugo

Zaradi poročil, da lahko interferon alfa poslabša obstoječo psorazio in sarkoidozo je uporaba zdravila PegIntron pri bolnikih s psorazio ali sarkoidozo priporočena le, če možne koristi zdravljenja odtehtajo morebitno tveganje.

Laboratorijske preiskave

Pred začetkom zdravljenja morate pri vseh bolnikih opraviti standardne hematološke in biokemične krvne preiskave ter preiskavo delovanja žleze ščitnice. Sprejemljive začetne vrednosti, ki vam lahko služijo kot smernica pred uvedbo terapije z zdravilom PegIntron, so naslednje:

- | | |
|---------------------|-----------------------------------|
| • Trombociti | $\geq 100.000/\text{mm}^3$ |
| • Nevtrofilci | $\geq 1.500/\text{mm}^3$ |
| • Koncentracija TSH | mora biti v okviru normalnih meja |

Laboratorijske preiskave opravite v 2. in 4. tednu zdravljenja in periodično tudi kasneje, glede na klinično stanje bolnika. Vrednost HCV-RNA morate med zdravljenjem periodično meriti (glejte poglavje 4.2).

Dolgoročna vzdrževalna monoterapija

V klinični študiji so dokazali, da peginterferon alfa-2b v majhnih odmerkih ($0,5 \mu\text{g/kg}$ na teden) ni učinkovit za dolgoročno vzdrževalno monoterapijo (pri srednji dolžini zdravljenja 2,5 let) z namenom preprečevanja napredovanja bolezni pri bolnikih s kompenzirano cirozo, ki se ne odzivajo na zdravljenje. Pri teh bolnikih namreč niso opazili nikakršnega statistično značilnega učinka zdravljenja na čas do nastanka prvega kliničnega dogodka (dekompensacija jeter, hepatocelularni karcinom, smrt in/ali presaditev jeter) v primerjavi z nezdravljenimi bolniki. Zdravila PegIntron torej ne smete uporabljati za dolgoročno vzdrževalno monoterapijo.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila PegIntron

Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze in galaktoze ali pomanjkanjem saharaza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje natrij kot 1 mmol natrija (23 mg) na 0,7 ml, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

Telbivudin

Klinično preskušanje, v katerem so raziskali uporabo kombinacije telbivudina v odmerku 600 mg na dan in pegiliranega interferona alfa-2a v odmerku 180 mikrogramov subkutano enkrat na teden, kaže, da je ta kombinacija povezana s povečanim tveganjem za pojav periferne nevropatije. Mehanizem nastanka periferne nevropatije v tem primeru ni znan (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5 v SmPC-ju za telbivudin). Poleg tega varnost in učinkovitost uporabe telbivudina v kombinaciji z interferoni za zdravljenje kroničnega hepatitisa B nista bili dokazani. Kombinacija zdravila PegIntron in telbivudina je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Metadon

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C, ki so bili na vzdrževalnem zdravljenju s stalnimi odmerki metadona in še niso prejeli peginterferona alfa-2b, se je pri dodatku zdravila PegIntron v odmerku 1,5 mikrograma/kg/teden subkutano v času 4 tednov, povečala vrednost AUC za R-metadon za

približno 15 % (95 % IZ za oceno razmerja AUC 103 - 128 %). Klinični pomen tega izsledka ni znan, vendar je treba bolnike spremljati glede znakov in simptomov okrepljenega sedativnega učinka, kot tudi morebitnega pojava depresije dihanja. Zlasti pri bolnikih na velikih odmerkih metadona je treba upoštevati tveganje podaljšanja intervala QTc.

Vpliv peginterferona alfa-2b na sočasno uporabljena zdravila

Morebitno medsebojno delovanje peginterferona alfa-2b (zdravila PegIntron) in substratov metabolnih encimov so ocenili v 3 kliničnih farmakoloških študijah večkratnih odmerkov. V teh študijah so raziskali učinke režimov z večkratnimi odmerki peginterferona alfa-2b (zdravila PegIntron) pri preiskovancih s hepatitisom C (1,5 mcg/teden) in zdravih preiskovancih (1 mcg/teden ali 3 mcg/teden) (**preglednica 4**). Klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij med peginterferonom alfa-2b (zdravilom PegIntron) in tolbutamidom, midazolamom ali dapsonom niso opazili, zato prilagoditev odmerka ni potrebna, kadar se peginterferon alfa-2b (zdravilo PegIntron) uporablja sočasno z zdravili, ki se presnovijo s CYP2C9, CYP3A4 in N-acetiltransferazo. Sočasna uporaba peginterferona alfa-2b (zdravila PegIntron) s kofeinom ali dezipraminom je zmerno povečala izpostavljenost kofeinu in dezipraminu. Obseg zmanjšanja aktivnosti citokroma P 450 verjetno nima kliničnega vpliva, kadar bolniki sočasno prejmejo zdravilo PegIntron in zdravila, ki se presnovijo s CYP1A2 ali CYP2D6, razen pri zdravilih z ozkim terapevtskim oknom (**preglednica 5**).

Preglednica 4 Vpliv peginterferona alfa-2b na sočasno uporabljena zdravila

Sočasno uporabljena zdravila	Odmerek peginterferona alfa-2b	Raziskovana populacija	Razmerje geometričnih sredin (razmerje z/brez peginterferona alfa-2b)	
			AUC (90 % IZ)	C _{max} (90 % IZ)
kofein (substrat CYP1A2)	1,5 mcg/kg/teden (4 tedne)	preiskovanci s kroničnim hepatitisom C (n = 22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 mcg/kg/teden (4 tedne)	zdravi preiskovanci (n = 24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 mcg/kg/teden (2 tedna)	zdravi preiskovanci (n = 13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
tolbutamid (substrat CYP2C9)	1,5 mcg/kg/ teden (4 tedne)	preiskovanci s kroničnim hepatitisom C (n = 22)	1,1# (0,94; 1,28)	navedba smiselno ni potrebna
	1 mcg/kg/ teden (4 tedne)	zdravi preiskovanci (n = 24)	0,90# (0,81; 1,00)	navedba smiselno ni potrebna
	3 mcg/kg/ teden (2 tedna)	zdravi preiskovanci (n = 13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
desmetorfanijev bromid (substrat CYP2D6 in CYP3A)	1,5 mcg/kg/ teden (4 tedne)	preiskovanci s kroničnim hepatitisom C (n = 22)	0,96## (0,73; 1,26)	navedba smiselno ni potrebna
	1 mcg/kg/ teden (4 tedne)	zdravi preiskovanci (n = 24)	2,03# (1,55; 2,67)	navedba smiselno ni potrebna
dezipramin (substrat CYP2D6)	3 mcg/kg/ teden (2 tedna)	zdravi preiskovanci (n = 13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)

Sočasno uporabljena zdravila	Odmerek peginterferona alfa-2b	Raziskovana populacija	Razmerje geometričnih sredin (razmerje z/brez peginterferona alfa-2b)	
			AUC (90 % IZ)	C _{max} (90 % IZ)
midazolam (substrat CYP3A4)	1,5 mcg/kg/ teden (4 tedne)	preiskovanci s kroničnim hepatitisom C (n = 24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,33)
	1 mcg/kg/ teden (4 tedne)	zdravi preiskovanci (n = 24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 mcg/kg/ teden (2 tedna)	zdravi preiskovanci (n = 13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,4)
dapson (substrat N-acetiltransferaze)	1,5 mcg/kg/ teden (4 tedne)	preiskovanci s kroničnim hepatitisom C (n = 24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

izračunano iz podatkov analize urina, zbranega v obdobju 48 ur

izračunano iz podatkov analize urina, zbranega v obdobju 24 ur

Preglednica 5 Previdnost pri sočasni uporabi (zdravilo PegIntron je treba uporabljati previdno, kadar se uporablja sočasno z naslednjimi zdravili)

Zdravila	Znaki, simptomi in zdravljenje	Mehanizem in dejavniki tveganja
teofilin	Sočasna uporaba teofilina z zdravilom PegIntron lahko zviša koncentracije teofilina v krvi. Pri sočasni uporabi teofilina z zdravilom PegIntron je potrebna previdnost. Pri sočasni uporabi z zdravilom PegIntron je treba upoštevati navodilo za uporabo teofilina.	Zaviralni učinek zdravila PegIntron na CYP1A2 upočasni presnovo teofilina.
tioridazin	Sočasna uporaba tioridazina z zdravilom PegIntron lahko zviša koncentracije tioridazina v krvi. Pri sočasni uporabi tioridazina z zdravilom PegIntron je potrebna previdnost. Pri sočasni uporabi z zdravilom PegIntron je treba upoštevati navodilo za uporabo tioridazina.	Zaviralni učinek zdravila PegIntron na CYP2D6 upočasni presnovo tioridazina.
teofilin, antihipertenzivi, varfarin	Pri sočasni uporabi z drugimi zdravili z interferonom so poročali o zvišanih koncentracijah teh zdravil v krvi, zato je potrebna previdnost.	Presnova drugih zdravil v jetrih se lahko upočasni.
zidovudin	Pri sočasni uporabi z drugimi zdravili z interferonom se lahko okrepi zaviranje delovanja kostnega mozga, kar lahko privede do večjega zmanjšanja števila krvnih celic, kot na primer zmanjšanja števila belih krvnih celic.	Mehanizem delovanja ni znan, vendar velja, da obe zdravili zavirata delovanje kostnega mozga.

Zdravila	Znaki, simptomi in zdravljenje	Mehanizem in dejavniki tveganja
imunosupresivno zdravljenje	Sočasna uporaba z drugimi zdravili z interferonom lahko pri bolnikih s presajenim organom (ledvica, kostni mozeg, itd.) oslabi učinek imunosupresivnega zdravljenja.	Smatra se, da lahko pride do reakcij zavrnitve presadka.

V študiji uporabe večkratnih odmerkov niso opažali nikakršnih farmakokinetičnih interakcij med zdravilom PegIntron in ribavirinom.

Sočasna okužba s HCV/HIV

Nukleozidni analogi

Uporaba nukleozidnih analogov, samih ali v kombinaciji z drugimi nukleozidi, je povzročila laktacidozo. Med farmakološke učinke ribavirina sodi tudi povečanje količine fosforiliranih presnovkov purinskih nukleozidov *in vitro*. Takšno delovanje lahko poveča tveganje za laktacidozo, ki jo povzročajo analogi purinskih nukleozidov (npr. didanozin ali abakavir). Sočasna uporaba ribavirina in didanozina ni priporočljiva. Objavljena so bila poročila o primerih mitohondrijske toksičnosti, še posebej v obliki laktacidoze in pankreatitisa, in nekateri od njih so bili smrtni (glejte SmPC za ribavirin).

Kadar je bil zidovudin vključen v shemo zdravljenja okužbe s HIV, so poročali o poslabšanju anemije zaradi jemanja ribavirina, čeprav natančen mehanizem tega pojava ni znan. Zaradi povečanega tveganja za anemijo torej sočasna uporaba ribavirina z zidovudinom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Premisliti je treba, ali bi bilo treba pri zdravljenju z uveljavljeno kombinirano antiretrovirusno shemo (ART) morda zamenjati zidovudin. To je lahko še posebej pomembno pri bolnikih, pri katerih je znano, da so imeli v preteklosti že anemijo zaradi jemanja zidovudina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Zdravilo PegIntron priporočamo za uporabo pri plodnih ženskah le, če med zdravljenjem uporabljajo učinkovito kontracepcijo.

Kombinirana terapija z ribavirinom

Posebna previdnost je potrebna pri bolnicah ter tudi pri partnerkah bolnikov moškega spola, ki jemljejo zdravilo PegIntron v kombinaciji z ribavirinom, da ne bi zanosile. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 4 mesece po zaključku zdravljenja. Moški bolniki ali njihove partnerke morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 7 mesecev po zaključku zdravljenja (glejte SmPC za ribavirin).

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi interferona alfa-2b pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Pokazali so, da ima interferon alfa-2b pri primatih abortivni učinek. Verjetno ima tudi zdravilo PegIntron enak učinek.

Možne tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo PegIntron lahko med nosečnostjo uporabljate le, če potencialne koristi upravičijo potencialno tveganje za plod.

Kombinirana terapija z ribavirinom

Ribavirin povzroča hude poškodbe ploda, če se uporablja med nosečnostjo, zato je zdravljenje z ribavirinom kontraindicirano pri nosečnicah.

Dojenje

Ni znano, ali se sestavine tega zdravila izločajo v materino mleko pri človeku. Zaradi nevarnosti neželenih učinkov pri dojenih dojenčkih naj matere dojenje prekinejo pred začetkom zdravljenja.

Plodnost

Podatki o možnih učinkih zdravljenja z zdravilom PegIntron na plodnost moških in žensk niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolniki, ki postanejo utrujeni, zaspani ali zmedeni med zdravljenjem z zdravilom PegIntron, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev.

4.8 Neželeni učinki

Odrasli

Trojna terapija

Glejte SmPC za boceprevir.

Dvojna terapija in monoterapija

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši z zdravljenjem povezani neželeni učinki, o katerih so poročali pri odraslih bolnikih med kliničnimi preskušanjmi z zdravilom PegIntron v kombinaciji z ribavirinom in so jih opazili pri več kot polovici preiskovancev v teh preskušanjih, so bili utrujenost, glavobol in reakcija na mestu injiciranja. Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali pri več kot 25 % preiskovancev, so bili navzea, mrzlica, nespečnost, anemija, zvišana telesna temperatura, mialgija, astenija, bolečina alopecija, anoreksija, zmanjšanje telesne mase, depresija, izpuščaj in razdražljivost. Najpogostejše poročani neželeni učinki so bili po jakosti večinoma blagi do zmerni in so jih lahko obvladali brez prilagoditve odmerka ali ukinitve zdravljenja. Utrujenost, alopecija, pruritus, navzea, anoreksija, zmanjšanje telesne mase, razdražljivost in nespečnost se pojavljajo opazno redkeje pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom PegIntron v monoterapiji, kot pa pri tistih, ki prejemajo kombinirano zdravljenje (glejte preglednico 6).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Med zdravljenjem so v času kliničnih preizkušanj ali v obdobju spremljanja zdravila na trgu pri odraslih bolnikih zdravljenih s peginterferonom alfa-2b, vključno z monoterapijo z zdravilom PegIntron ali s kombinirano terapijo z zdravilom PegIntron in ribavirinom poročali o naslednjih neželenih učinkih, povezanih z zdravljenjem. Ti učinki so naštet v preglednici 6 po organskih sistemih in po pogostnosti (zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) ali neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 6 Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih ali pri spremljanju v obdobju trženja odraslih bolnikov, zdravljenih s peginterferonom alfa-2b, vključno z monoterapijo z zdravilom PegIntron ali s kombinirano terapijo z zdravilom PegIntron in ribavirinom

Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo pogosti:	virusna okužba *, faringitis *
Pogosti:	bakterijska okužba (vključno s sepso), glivična okužba, gripa, okužba zgornjih dihal, bronhitis, herpes simpleks, sinusitis, otitis media, rinitis
Občasni:	okužba na mestu injiciranja, okužba spodnjih dihal
Neznana:	reaktivacija hepatitisa B pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV/HBV
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti:	anemija, nevtropenija
Pogosti:	hemolitična anemija, levkopenija, trombocitopenija, limfadenopatija
Zelo redki:	aplastična anemija
Neznana:	čista aplazija eritrocitov
Bolezni imunskega sistema	
Občasni:	preobčutljivost za zdravila

Redki:	sarkoidoza
Neznana:	akutne preobčutljivostne reakcije, ki vključujejo angioedem, anafilaksijo in anafilaktične reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom, idiopatsko trombocitopenično purpuro, trombotično trombocitopenično purpuro in sistemskim eritematoznim lupusom
Bolezni endokrinega sistema	
Pogosti:	hipotiroidizem, hipertiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti:	anoreksija
Pogosti:	hipokalcemija, hiperurikemija, dehidracija, povečan apetit
Občasni:	sladkorna bolezen, hipertrigliceridemija
Redki:	diabetična ketoacidoza
Psihiatrične motnje	
Zelo pogosti:	depresija, anksioznost*, čustvena nestabilnost*, motnje koncentracije, nespečnost
Pogosti:	agresivnost, vznemirjenost, jeza, spremembe razpoloženja, nenormalno vedenje, živčnost, motnje spanja, zmanjšan libido, apatičnost, nenormalne sanje, jok
Občasni:	samomor, poskus samomora, samomorilne misli, psihoza, halucinacije, napad panike
Redki:	bipolarna motnja
Neznana:	morilske misli, manija
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti:	glavobol, omotica
Pogosti:	amnezija, motnje spomina, sinkopa, migrena, ataksija, zmedenost, nevralgija, parestezije, hipoestezija, hiperestezija, hipertonijska, somnolenca, motnje pozornosti, tremor, disgevizija
Občasni:	nevropatija, periferna nevropatija
Redki:	konvulzije
Zelo redki:	cerebrovaskularni krvavitev, cerebrovaskularna ishemija, encefalopatija
Neznana:	paraliza obraznega živca, mononevropatije
Očesne bolezni	
Pogosti:	motnje vida, zamagljen vid, fotofobija, konjunktivitis, draženje očesa, težave s solznimi žlezami, bolečine v očesu, suho oko
Občasni:	eksidativna mrežnica
Redki:	izguba ostrine vida ali zmanjšanje vidnega polja, krvavitev v mrežnici, retinopatija, zapora mrežnične arterije, zapora mrežnične vene, optični nevritis, edem papile, edem makule
Neznana:	serozni odstop mrežnice
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Pogosti:	poslabšanje ali izguba sluha, tinitus, vrtoglavica
Občasni:	bolečine v ušesu
Srčne bolezni	
Pogosti:	palpitacije, tahikardija
Občasni:	miokardni infarkt
Redki:	kongestivno srčno popuščanje, kardiomiopatija, aritmije, perikarditis
Zelo redki:	srčna ishemija
Neznana:	perikardni izliv
Žilne bolezni	
Pogosti:	hipotenzija, hipertenzija, vročinski oblivi
Redki:	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Zelo pogosti:	dispneja*, kašelj*

Pogosti:	disfonija, epistaksa, bolezn dihal, kongestija sluznice dihal, kongestija sluznice sinusov, kongestija nosne sluznice, rinoreja, povečana sekrecija v zgornjih dihalih, bolečine v žrelu in grlu
Zelo redki:	intersticijska pljučna bolezen
Neznana:	pljučna fibroza, pljučna arterijska hipertenzija [#]
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti:	bruhanje*, navzea, trebušne bolečine, driska, suha usta*
Pogosti:	dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolezen, stomatitis, razjede v ustih, glosodinija, krvavitve iz dlesni, zaprtje, napenjanje, hemoroidi, heilitis, napihnjenost trebuha, gingivitis, glositis, bolezn zob
Občasni:	pankreatitis, bolečine v ustih
Redki:	ishemični kolitis
Zelo redki:	ulcerozni kolitis
Neznana:	pigmentacija jezika
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti:	hiperbilirubinemija, hepatomegalija
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti:	alopecija, pruritus*, suha koža*, izpuščaj*
Pogosti:	psoriza, preobčutljivostna reakcija na svetlobo, makulopapulozni izpuščaj, dermatitis, eritematozni izpuščaj, ekcem, močno potenje, hiperhidroza, akne, furunkel, eritem, urtikarija, nenormalna tekstura las, spremenjeni nohti
Redki:	kožna sarkoidoza
Zelo redki:	Stevens-Johnsonov sindrom, toksični epidermalna nekroliza, multififormni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti:	mialgija, artralgiya, mišičnoskeletne bolečine
Pogosti:	artritis, bolečine v hrbtu, mišični krči, bolečine v udih
Občasni:	bolečine v kosteh, mišična slabost
Redki:	rabdomioliza, miozitis, revmatoidni artritis
Bolezni sečil	
Pogosti:	pogosto uriniranje, poliurija, nenormalen urin
Redki:	ledvična odpoved, ledvična insuficienca
Motnje reprodukcije in dojk	
Pogosti:	amenoreja, bolečine v dojkah, menoragija, menstrualne motnje, bolezn jajčnikov, bolezn vagine, spolne motnje, prostatitis, motnje erekcije
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti:	reakcija na mestu injiciranja*, vnetje na mestu injiciranja, utrujenost, astenija, razdražljivost, mrzlica, zvišana telesna temperatura, gripi podobna bolezen, bolečina
Pogosti:	bolečine v prsih, tiščanje v prsih, bolečina na mestu injiciranja, slabo počutje, obrazni edem, periferni edem, nenormalno počutje, žeja
Redki:	nekroza na mestu injiciranja
Preiskave	
Zelo pogosti:	zmanjšana telesna masa

*Neželeni učinki so bili pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) v kliničnih preskušanjih pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom PegIntron v monoterapiji.

[#]Velja za skupino zdravil, ki vsebujejo interferone – glejte Pljučna arterijska hipertenzija spodaj.

Opis izbranih neželenih učinkov pri odraslih

V večini primerov nevtropenije in trombocitopenije je šlo za blažjo obliko (1. ali 2. stopnje po WHO). Med bolniki, zdravljenimi s priporočenimi odmerki zdravila PegIntron v kombinaciji z ribavirinom, je bilo nekaj primerov težje nevtropenije (3. stopnje po WHO: 39 od 182 [21 %] in 4. stopnje po WHO: 13 od 186 [7 %]).

V kliničnem preskušanju so pri približno 1,2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom PegIntron ali z interferonom alfa-2b v kombinaciji z ribavirinom med zdravljenjem poročali o smrtno nevarnih duševnih motnjah. Med temi pojavi so bile samomorilne misli in poskusi samomora (glejte poglavje 4.4).

Videti je bilo, da so bili kardiovaskularni (KVS) neželeni učinki, še posebej aritmija, povezani predvsem z obstoječo KVS boleznijo in predhodno terapijo s kardiotoksičnimi snovmi (glejte poglavje 4.4). V redkih primerih so pri bolnikih, ki niso imeli nikakršnih predhodnih znakov srčne bolezni, poročali o kardiomiopatiji, ki je lahko reverzibilna po ukinitvi zdravljenja.

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo interferon alfa, so poročali o primerih pljučne arterijske hipertenzije (PAH), zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja zanjo (to so na primer portalna hipertenzija, okužba s virusom HIV ali ciroza). O dogodkih so poročali ob različnih časovnih točkah, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z interferonom alfa.

Med očesne bolezni, o katerih so poročali redko pri uporabi interferonov alfa, sodijo retinopatrije (vključno z edemom makule), krvavitve v mrežnici, zamašitev mrežnične arterije ali vene, eksudati na mrežnici, izguba ostrine vida ali vidnega polja, optični nevritis in edem papile (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi interferonov alfa so poročali o širokem razponu avtoimunih bolezni in drugih motenj imunskega izvora, vključno z motnjami žleze ščitnice, sistemskim eritematoznim lupusom, revmatoidnim artritisom (novonastalim ali poslabšanim), idiopatsko in trombotično trombocitopenično purpuro, vaskulitisom, nevropatijami, vključno z mononevropatijami in sindromom Vogt-Koyanagi-Harada (glejte tudi poglavje 4.4).

Bolniki, sočasno okuženi s HCV/HIV

Povzetek varnostnega profila

Pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi s HCV/HIV in so prejeli zdravilo PegIntron v kombinaciji z ribavirinom, so drugi neželeni učinki (o katerih niso poročali pri bolnikih s samo eno okužbo), o katerih so poročali v večjih študijah s pogostnostjo 1,5 %, bili: oralna kandidiaza (14 %), pridobljena lipodistrofija (13 %), zmanjšano število limfocitov CD4 (8 %), zmanjšan apetit (8 %), zvišana vrednost gama glutamiltransferaze (9 %), bolečine v hrbtu (5 %), zvišana vrednost amilaze v krvi (6 %), zvišana koncentracija mlečne kisline v krvi (5 %), citolitični hepatitis (6 %), zvišana vrednost lipaze (6 %) in bolečine v udih (6 %).

Opis izbranih neželenih učinkov

Toksičnost za mitohondrije

Pri HIV-pozitivnih bolnikih, ki so prejeli režim zdravljenja z NRTI in ribavirin zaradi sočasne okužbe s HCV, so poročali o toksičnosti za mitohondrije in o laktacidozi (glejte poglavje 4.4).

Laboratorijske vrednosti pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV/HIV

Čeprav se hematološka toksičnost v obliki nevtropenije, trombocitopenije in anemije pogosteje pojavljala pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi s HCV/HIV, so lahko pri večini teh bolnikov toksične učinke odpravili s prilagoditvijo odmerka in je bila zaradi njih le redko potrebna predčasna ukinitva zdravila (glejte poglavje 4.4). O nenormalnih hematoloških izvidih so poročali pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo PegIntron v kombinaciji z ribavirinom, kot pri tistih, ki so prejeli interferon alfa-2b v kombinaciji z ribavirinom. V študiji 1 (glejte poglavje 5.1) so opazili zmanjšanje absolutnega števila nevtrofilcev pod 500 celic/mm^3 pri 4 % (8/194) bolnikov in zmanjšanje števila trombocitov pod $50.000/\text{mm}^3$ pri 4 % (8/194) bolnikov, ki so prejeli zdravilo PegIntron v kombinaciji z ribavirinom. O anemiji (hemoglobin $< 9,4 \text{ g/dl}$) so poročali pri 12 % (23/194) bolnikov, zdravljenih z zdravilom PegIntron v kombinaciji z ribavirinom.

Zmanjšanje števila limfocitov CD4

Zdravljenje z zdravilom PegIntron v kombinaciji z ribavirinom je bilo povezano z zmanjšanjem absolutnega števila celic CD4+ v prvih 4 tednih, brez zmanjšanja odstotka celic CD4+. Zmanjšanje števila celic CD4+ je bilo reverzibilno po zmanjšanju odmerka ali po prekinitvi terapije. Uporaba zdravila PegIntron v kombinaciji z ribavirinom ni imela opaznega negativnega vpliva na nadzor

viremije HIV med samim zdravljenjem ali pozneje, med spremljanjem bolnikov. Za sočasno okužene bolnike s številom celic CD4+ < 200/μl so na voljo le omejeni podatki o varnosti (N = 25) (glejte poglavje 4.4).

Prosimo, glejte ustrezne SmPC za antiretrovirusna zdravila, ki jih bo bolnik jemal skupaj s terapijo za HCV, za informacije o toksičnih učinkih in ustreznem ukrepanju za vsako zdravilo ter za informacije o potencialnem prekrivanju njihovih toksičnih učinkov z zdravilom PegIntron in ribavirinom.

Pediatrična populacija

Povzetek varnostnega profila

V kliničnem preskušanju pri 107 otrocih in mladostnikih (starih od 3 do 17 let), zdravljenih s kombinirano terapijo zdravila PegIntron in ribavirina, je bila potrebna prilagoditev odmerka pri 25 % bolnikov, najpogosteje zaradi anemije, nevtropenije in izgube telesne mase. Na splošno je bil profil neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih podoben, kot so ga opazili pri odraslih, čeprav pri pediatričnih bolnikih obstaja tudi posebna skrb glede zastoja rasti. V času kombinirane terapije z zdravilom PegIntron in ribavirinom, ki je trajala do 48 tednov, so opazili tudi zastoj rasti, ki je pri nekaterih bolnikih povzročil manjšo telesno višino (glejte poglavje 4.4). Izguba telesne mase in zastoj rasti sta bila zelo pogosta med zdravljenjem (ob koncu zdravljenja je znašalo povprečno zmanjšanje percentila telesne mase in percentila telesne višine glede na začetno vrednost 18 percentilov oz. 8 percentilov), zmanjšana je bila tudi hitrost rasti (pod 3. percentilom pri 70 % bolnikov).

Na koncu 24 tednov spremljanja bolnikov po zaključku zdravljenja, je bilo povprečno zmanjšanje percentilov telesne mase in telesne višine glede na začetne vrednosti le vedno 3 percentile oz. 7 percentilov. Pri 20 % otrok se je nadaljevala tudi počasnejša rast (hitrost rasti pod 3. percentilom). Štiriindevetdeset od 107 preiskovancev je bilo vključenih v 5-letno dolgoročno spremljevalno preskušanje. Učinki na rast so bili pri preiskovancih, zdravljenih 24 tednov, manjši kot pri preiskovancih, zdravljenih 48 tednov. Preiskovancem, zdravljenim 24 tednov, se je percentil telesne višine za starost od časa pred zdravljenjem do konca dolgoročnega spremljanja zmanjšal za 1,3 percentila, zdravljenim 48 tednov pa za 9,0 percentilov. Štiriindvajsetim odstotkom preiskovancev (11/46), zdravljenih 24 tednov, in 40 % preiskovancev (19/48), zdravljenih 48 tednov, se je od časa pred zdravljenjem do konca 5-letnega dolgoročnega spremljanja telesna višina za starost zmanjšala za > 15 percentilov v primerjavi z izhodiščnim percentilom pred zdravljenjem. Pri enajstih odstotkih preiskovancev (5/46), zdravljenih 24 tednov, in 13 % preiskovancev (6/48), zdravljenih 48 tednov, so od časa pred zdravljenjem do konca 5-letnega dolgoročnega spremljanja opazili zmanjšanje > 30 percentilov telesne višine za starost. Za telesno maso se je percentil telesne mase za starost od časa pred zdravljenjem do konca dolgoročnega spremljanja preiskovancem, zdravljenim 24 tednov, zmanjšal za 1,3 percentila in preiskovancem, zdravljenim 48 tednov, za 5,5 percentila. Za indeks telesne mase (ITM) se je percentil ITM za starost od časa pred zdravljenjem do konca dolgoročnega spremljanja preiskovancem, zdravljenim 24 tednov, zmanjšal za 1,8 percentila in preiskovancem, zdravljenim 48 tednov, za 7,5 percentila. Znižanje srednjega percentila telesne višine po 1 letu po začetku spremljanja je bilo najbolj izrazito pri otrocih pred puberteto. Pri otrocih, zdravljenih 48 tednov, se zmanjšanje Z vrednosti telesne višine, telesne mase in ITM, ki so ga opazili v času zdravljenja, v primerjavi z normativno populacijo na koncu dolgoročnega spremljanja ni povsem popravilo (glej poglavje 4.4).

V času zdravljenja te študije so bili neželeni učinki z največjo prevalenco pri vseh preiskovancih zvišana telesna temperatura (80 %), glavobol (62 %), nevtropenija (33 %), utrujenost (30 %), anoreksija (29 %) in bolečina na mestu injiciranja (29 %). Zaradi neželenih učinkov (trombocitopenije) je bilo zdravljenje ukinjeno le pri enem preiskovancu. Neželeni učinki, o katerih so poročali v tej študiji, so bili po jakosti večinoma blagi ali zmerni. O resnih neželenih učinkih so poročali pri 7 % (8/107) vseh preiskovancev in med te neželene učinke so sodili bolečina na mestu injiciranja (1 %), bolečina v udih (1 %), glavobol (1 %), nevtropenija (1 %) in zvišana telesna temperatura (4 %). Pomembni neželeni učinki, ki so se pojavili med zdravljenjem pri tej populaciji bolnikov, so bili živčnost (8 %), agresivnost (3 %), jeza (2 %), depresija/depresivno razpoloženje (4 %) ter hipotiroidizem (3 %), 5 preiskovancev pa je prejelo levotiroksin zaradi hipotiroidizma oziroma zvišane vrednosti TSH.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V študiji pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z zdravilom PegIntron v kombinaciji z ribavirinom, so poročali o naslednjih z zdravljenjem povezanih neželenih učinkih. Ti učinki so naštet v **preglednici 7** po organskih sistemih in po pogostnosti (zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) ali neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 7 Neželeni učinki, o katerih so v kliničnem preskušanju pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z zdravilom PegIntron v kombinaciji z ribavirinom, poročali zelo pogosto, pogosto ali občasno

Infekcijske in parazitske bolezni	
Pogosti:	glivična okužba, gripa, herpes na ustih, otitis media, streptokokni faringitis, nazofaringitis, sinusitis
Občasni:	pljučnica, askariaza, enterobioza, herpes zoster, celulitis, okužba sečil, gastroenteritis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti:	anemija, levkopenija, nevtropenija
Pogosti:	trombocitopenija, limfadenopatija
Bolezni endokrinega sistema	
Pogosti:	hipotiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti:	anoreksija, zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	
Pogosti:	samomorilne misli [§] , poskus samomora [§] , depresija, agresivnost, labilnost čustvovanja, jeza, v nemirjenost, anksioznost, spremenjeno razpoloženje, nemir, živčnost, nespečnost
Občasni:	nenormalno vedenje, depresivno razpoloženje, čustvene motnje, strah, nočne more
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti:	glavoboli, omotica
Pogosti:	disgeuzija, sinkopa, motnje pozornosti, somnolenca, slaba kakovost spanja
Občasni:	nevrogija, letargija, parestezije, hipoestezija, psihomotorična hiperaktivnost, tremor
Očesne bolezni	
Pogosti:	bolečine v očesu
Občasni:	krvavitev v očesno veznico, pruritus očesa, keratitis, zamegljen vid, fotofobija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Pogosti:	vertiglavica
Srčne bolezni	
Pogosti:	palpitacije, tahikardija
Žilne bolezni	
Pogosti:	vročinski oblivi
Občasni:	hipotenzija, bledica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Pogosti:	kašelj, epistaksa, bolečine v žrelu in grlu
Občasni:	piskanje v pljučih, neugodje v nosu, rinoreja
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti:	bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, bruhanje, navzea
Pogosti:	driska, aftozni stomatitis, heiloza, razjede v ustih, neugodje v trebuhu, bolečine v ustih
Občasni:	dispepsija, gingivitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Občasni:	hepatomegalija
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti:	alopecija, suha koža
Pogosti:	pruritus, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, ekcem, akne, eritem
Občasni:	preobčutljivostne reakcije na svetlobo, makulopapulozni izpuščaj, luščenje kože, motnje pigmentacije, atopični dermatitis, sprememba barve kože
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti:	mialgija, artralgijska
Pogosti:	mišično-skeletne bolečine, bolečine v udih, bolečine v križu
Občasni:	mišični krči, trzanje mišic
Bolezni sečil	
Občasni:	proteinurija
Motnje reprodukcije in dojk	
Občasni:	ženske: dismenoreja
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti:	eritem na mestu injiciranja, utrujenost, zvišana telesna temperatura, okorelost, gripi podobna bolezen, štenjia, bolečine, bolehnost, razdražljivost
Pogosti:	reakcija na mestu injiciranja, pruritus na mestu injiciranja, izpuščaj na mestu injiciranja, suha koža na mestu injiciranja, bolečine na mestu injiciranja, občutek mrazenja
Občasni:	bolečine v prsih, tiščanje v prsih, obrazne bolečine
Preiskave	
Zelo pogosti:	zmanjšana hitrost rasti (glede na leta manjša telesna masa in/ali višina)
Pogosti:	povečana količina tiroidnega stimulirajočega hormona v krvi, povečana količina tiroglobulina
Občasni:	pozitivna antitiroidna protitelesa
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
Občasni:	podplutbe

[§]Učinek, značilen za skupino zdravil, ki vsebujejo interferon-alfa - pri standardnem interferonskem zdravljenju so o njem poročali pri odraslih in pediatričnih bolnikih; pri zdravljenju z zdravilom PegIntron so o njem poročali pri odraslih bolnikih.

Opis izbranih neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih

V kliničnem preskušanju z zdravilom PegIntron/ribavirinom so bile spremembe v laboratorijskih vrednostih večinoma blage do zmerno. Zaradi zmanjšanja vrednosti hemoglobina, levkocitov, trombocitov in nevtrofilcev ter povečanja vrednosti bilirubina je lahko potrebno bodisi zmanjšanje odmerka ali pa trajna ukinitve terapije (glejte poglavje 4.2). Čeprav so v kliničnem preskušanju pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zdravilo PegIntron v kombinaciji z ribavirinom, opazili spremembe laboratorijskih vrednosti, pa so se le-te povrnila na začetne vrednosti v nekaj tednih po koncu zdravljenja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o zaužitju odmerkov tudi do 10,5-kratnika odmerka, ki ga je bolnik nameraval vzeti. Največji prijavljeni dnevni odmerek je bil 1200 mcg. Na splošno so neželeni učinki, ki so jih opazili v primerih prevelikega odmerjanja zdravila PegIntron, doslej ustrezali znanemu profilu varnosti zdravila PegIntron, vendar so lahko močnejši. Običajne metode za povečanje izločanja zdravila, na primer

dializa, se niso izkazale za koristne. Specifičen antitod za zdravilo PegIntron ni na voljo, zato v primeru prevelikega odmerjanja priporočamo simptomatsko zdravljenje in skrbno opazovanje bolnika. Zdravnikom tudi priporočamo, da se posvetujejo z Centrom za zastrupitve, če le-ta obstaja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Imunostimulansi, Interferoni, oznaka ATC: L03AB10.

Rekombinantni interferon alfa-2b je kovalentno konjugiran z monometoksi polietilenglikolom pri povprečni stopnji substitucije 1 mol polimera na mol beljakovine. Povprečna molekulska masa je približno 31.300 daltonov, od tega je 19.300 daltonov za beljakovinski del.

Mehanizem delovanja

Študije *in vitro* in *in vivo* kažejo, da biološka aktivnost zdravila PegIntron temelji na njegovem interferon alfa-2b delu molekule.

Interferoni kažejo svoje celične učinke preko vezave na specifične membranske receptorje na celični površini. Študije z drugimi interferoni so pokazale vrstno specifičnost, vendar pa so nekatere vrste opic, npr. Rhesus opice, občutljive na farmakodinamično stimulacijo s človeškimi interferoni tipa I.

Po vezavi na celično membrano interferon sproži kompleksno zaporedje znotrajceličnih reakcij, ki vključujejo indukcijo določenih encimov. Menijo, da je ta proces vsaj deloma odgovoren za različne celične odzive na interferon, vključno z zaviranjem razmnoževanja virusa v okuženih celicah, supresijo celične proliferacije in imunomodulatornimi učinki, kot je okrepitev fagocitozne aktivnosti makrofagov in povečanje specifične citotoksičnosti limfocitov za tarčne celice. Kateri koli od teh učinkov ali vsi skupaj lahko prispevajo k terapevtskemu delovanju interferona.

Rekombinantni interferon alfa-2b zavira tudi razmnoževanje virusov *in vitro* ter *in vivo*. Čeprav natančen mehanizem protivirusnega delovanja rekombinantnega interferona alfa-2b ni znan, pa kaže, da spremeni presnovo gostiteljske celice in delovanje zavira razmnoževanje virusa, če pa do razmnoževanja vseeno pride, potomski virioni ne morejo zapustiti celice.

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamiko zdravila PegIntron so ocenjevali v preskušanju pri zdravih preiskovancih z uporabo naraščajočih enkratnih odmerkov in merjenjem sprememb temperature v ustih in koncentracije efektivskih proteinov, kot sta serumski neopterin ter 2'5'-oligoadenilatsintetaza (2'5'-OAS), ter določanjem števila rdečih krvničk in nevtrofilcev. Pri osebah, ki so se zdravile z zdravilom PegIntron, so ugotovili blago, od odmerka odvisno zvišanje telesne temperature. Po enkratnih odmerkih zdravila PegIntron med 0,25 in 2,0 mikrogramov/kg/teden se je serumska koncentracija neopterina povečala v odvisnosti od odmerka. Tudi zmanjšanje števila nevtrofilcev in levkocitov ob koncu 4. tedna je bilo sorazmerno odmerku zdravila PegIntron.

Klinična učinkovitost in varnost – odrasli

Enojna terapija z zdravilom PegIntron, ribavirinom in boceprevirjem:
glejte SmPC za boceprevir.

Monoterapija z zdravilom PegIntron in dvojna terapija z zdravilom PegIntron in ribavirinom:

Predhodno nezdravljeni bolniki

Izvedeni sta bili dve ključni klinični preskušnji. V prvi (C/I97-010) je bilo zdravilo PegIntron uporabljeno kot monoterapija, v drugi (C/I98-580) pa v kombinaciji z ribavirinom. V ti raziskavi so vključili bolnike s kroničnim hepatitisom C, potrjenim s pozitivno verižno reakcijo s polimerazo (PCR test) na HCV-RNA (> 30 i.e./ml), izvidom jetrne biopsije v skladu s histološko diagnozo kroničnega hepatitisa brez drugih ugotovljenih vzrokov za to bolezen in z nenormalnimi vrednostmi serumske ALT.

V raziskavi monoterapije z zdravilom PegIntron je skupno 916 predhodno nezdravljenih bolnikov s kroničnim hepatitisom C eno leto prejelo zdravilo PegIntron v odmerku 0,5, 1,0 ali 1,5 mikrogramov/kg/teden, nato pa so jih spremljali še 6 mesecev. Poleg tega so za primerjavo vzeli 303 bolnike, ki so prejeli interferon alfa-2b v odmerku 3 milijone i.e. (mio i.e.) trikrat na teden. Ta raziskava je potrdila, da je zdravilo PegIntron boljše od interferona alfa-2b (**preglednica 8**).

V kliničnem preskušanju kombiniranega zdravljenja z zdravilom PegIntron je 1.530 predhodno nezdravljenih bolnikov eno leto prejelo enega od naslednjih kombiniranih režimov zdravljenja:

- PegIntron (1,5 mikrograma/kg/teden) + ribavirin (800 mg/dan), (n = 511)
- PegIntron (1,5 mikrograma/kg/teden en mesec, potem pa 0,5 mikrograma/kg/teden 11 mesecev) + ribavirin (1.000/1.200 mg/dan) (n = 514)
- Interferon alfa-2b (3 mio i.e. 3-krat na teden) + ribavirin (1.000/1.200 mg/dan) (n = 505)

V tem preskušanju je bila kombinacija zdravila PegIntron (1,5 mikrogramov/kg/teden) in ribavirina pomembno bolj učinkovita od kombinacije interferona alfa-2b in ribavirina (**preglednica 8**), še posebej pri bolnikih, okuženih z genotipom 1 (**preglednica 9**). Trajen virološki odziv so ocenjevali na podlagi odziva šest mesecev po prenehanju zdravljenja.

HCV genotip in virusno breme na začetku sta prognostična dejavnika, za katera je znano, da vplivata na stopnjo odziva. Vendar pa se je pokazalo, da je bila stopnja odziva v tem preskušanju odvisna tudi od odmerka ribavirina, prejetega v kombinaciji z zdravilom PegIntron ali interferonom alfa-2b. Pri tistih bolnikih, ki so prejeli > 10,6 mg/kg ribavirina (800 mg odmerka pri tipičnem 75 kg težkem bolniku), je bila stopnja odziva ne glede na genotip ali virusno breme pomembno višja kot pri bolnikih, ki so prejeli ≤ 10,6 mg/kg ribavirina (**preglednica 9**), medtem ko je bila stopnja odziva pri bolnikih, ki so prejeli > 13,2 mg/kg ribavirina, še večja.

Preglednica 8 Trajni virološki odziv (% HCV negativnih bolnikov)

Režim zdravljenja	PegIntron monoterapija				PegIntron + ribavirin		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Število bolnikov	304	297	315	303	511	514	505
Odziv na koncu zdravljenja	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Trajni odziv	23 %	25 %	18 %	12 %	54 %**	47 %	47 %

P 1,5 PegIntron 1,5 mikrograma/kg
P 1,0 PegIntron 1,0 mikrogram/kg
P 0,5 PegIntron 0,5 mikrogram/kg
I Interferon alfa-2b (3 mio i.e.)
P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrograma/kg) + ribavirin (800 mg)
P 0,5/R PegIntron (1,5 do 0,5 mikrograma/kg) + ribavirin (1.000/1.200 mg)
I/R Interferon alfa-2b (3 mio i.e.) + ribavirin (1.000/1.200 mg)
* p < 0,001 P 1,5 vs. I
** p = 0,0143 P 1,5/R vs. I/R

Preglednica 9 Delež trajnega odziva z zdravilom PegIntron + ribavirinom (glede na odmerek ribavirina, genotip in virusno breme)

HCV genotip	Odmerek ribavirina (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Vsi genotipi	vsi	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotip 1	vsi	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotip 1 ≤ 600.000 i.e./ml	vsi	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotip 1	vsi	30 %	27 %	29 %

> 600.000 i.e./ml	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotip 2/3	vsi	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrograma/kg) + ribavirin (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 do 0,5 mikrograma/kg) + ribavirin (1.000/1.200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 mio i.e.) + ribavirin (1.000/1.200 mg)

V študiji monoterapije z zdravilom PegIntron je bil vpliv na kakovost življenja običajno manjši pri bolnikih, ki so prejeli po 0,5 mikrograma/kg zdravila PegIntron, kot pri tistih, ki so prejeli bodisi 1,0 mikrogram/kg zdravila PegIntron enkrat na teden ali 3 mio i.e. interferona alfa-2b trikrat na teden.

V ločenem preskušanju je 224 bolnikov z genotipom 2 ali 3 prejelo zdravilo PegIntron v odmerku 1,5 mikrograma/kg subkutano enkrat na teden v kombinaciji z ribavirinom od 800 mg do 1.400 mg peroralno 6 mesecev (glede na telesno maso, samo 3 bolniki s telesno maso > 105 kg so prejeli odmerek 1.400 mg) (**preglednica 10**). 24 % bolnikov je imelo premostitveno fibrozo ali cirozo (Knodell 3/4).

Preglednica 10 Virološki odziv ob koncu zdravljenja, trajni virološki odziv in ponovitev bolezni glede na HCV genotip in virusno breme*

	PegIntron v odmerku 1,5 µg/kg enkrat na teden plus Ribavirin v odmerku 800 do 1.400 mg/dan		
	odziv ob koncu zdravljenja	trajni virološki odziv	ponovitev bolezni
Vsi preiskovanci	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	92 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600.000 i.e./ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600.000 i.e./ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600.000 i.e./ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600.000 i.e./ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Vsakega preiskovanca z nemerljivo koncentracijo HCV-RNA ob obisku v 12. tednu spremljanja in z manjkajočimi podatki ob obisku v 24. tednu spremljanja so šteli med bolnike s trajnim virološkim odzivom. Vsakega preiskovanca z manjkajočimi podatki v 12. tednu spremljanja in po njem so v 24. tednu spremljanja šteli med bolnike brez virološkega odziva.

Bolniki so v tem ključnem kombiniranem preskušanju bolje prenašali 6-mesečno terapijo kot enoletno terapijo; zdravljenje so prekinili pri 5 % oz. 14 % bolnikov, odmerek pa prilagodili pri 18 % oz. 49 % bolnikov.

V neprimerjalnem preskušanju je 235 bolnikov, ki so bili okuženi z virusom genotipa 1 in so imeli majhno virusno breme (< 600.000 i.e./ml), prejelo zdravilo PegIntron v odmerku 1,5 mikrograma/kg subkutano enkrat na teden v kombinaciji z ribavirinom v odmerku, izračunanem glede na telesno maso. Skupna stopnja trajnega virološkega odziva po 24-tedenskem zdravljenju je bila 59 %. 41 % preiskovancev (97/235) ni imelo merljivih koncentracij HCV-RNA v plazmi v 4. in 24. tednu zdravljenja. V tej podskupini bolnikov je bila stopnja trajnega virološkega odziva 92 % (8/97). Vmesna analiza je pokazala visoko stopnjo trajnega virološkega odziva pri tej podskupini (n=49), kar je bilo tudi prospektivno potrjeno (n=48).

Omejena količina predhodnih podatkov kaže, da je lahko zdravljenje, ki traja 48 tednov, povezano z večjo stopnjo trajnega virološkega odziva (11/11) in z manjšim tveganjem za ponovitev bolezni (0/11 v primerjavi s 7/96 po 24 tednih zdravljenja).

V velikem randomiziranem preskušanju so primerjali varnost in učinkovitost 48-tedenskega zdravljenja z dvema režimoma zdravljenja z zdravilom PegIntron v kombinaciji z ribavirinom [zdravilo PegIntron v odmerku 1,5 µg/kg in 1 µg/kg subkutano enkrat na teden, oboje v kombinaciji z ribavirinom od 800 do 1.400 mg peroralno na dan (v dveh deljenih odmerkih)] in zdravljenja s peginterferonom alfa-2a v odmerku 180 µg subkutano enkrat na teden v kombinaciji z ribavirinom v

odmerku od 1.000 do 1.200 mg peroralno na dan (v dveh deljenih odmerkih) pri 3.070 odraslih s kroničnim hepatitisom C genotipa 1, ki se še niso zdravili. Odziv bolnikov na zdravljenje so merili na podlagi trajnega virološkega odziva (SVR - Sustained Virologic Response), ki je opredeljen kot nemerljiva koncentracija HCV-RNA v 24. tednu po koncu zdravljenja (glejte **preglednico 11**).

Preglednica 11 Virološki odziv v 12. tednu zdravljenja, odziv ob koncu zdravljenja, delež ponovitev bolezni* in trajni virološki odziv (SVR)

Terapevtska skupina	% (število) bolnikov		
	PegIntron 1,5 µg/kg + ribavirin	PegIntron 1 µg/kg + ribavirin	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirin
Nemerljiva koncentracija HCV-RNA v 12. tednu zdravljenja	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Odziv ob koncu zdravljenja	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Ponovni izbruh bolezni	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
SVR pri bolnikih z nemerljivo koncentracijo HCV-RNA v 12. tednu zdravljenja	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (PCR test za določitev HCV-RNA s spodnjo mejo kvantifikacije 27 i.e./ml)

Kriterij za ukinitev zdravljenja je bila odsotnost zgodnjega virološkega odziva do 12. tedna zdravljenja (merljiva koncentracija HCV-RNA z zmanjšanjem za $< 2 \log_{10}$ glede na začetno vrednost).

V vseh treh terapevtskih skupinah so bili deleži trajnega virološkega odziva podobni. Pri Afro-Američanih (kar je znan neugoden prognostični dejavnik za zatiranje HCV) je zdravljenje s kombinirano terapijo z zdravilom PegIntron (1,5 µg/kg) in ribavirinom vodilo do večjega deleža trajnega virološkega odziva v primerjavi z zdravilom PegIntron v odmerku 1 µg/kg. Pri odmerku zdravila PegIntron 1,5 µg/kg z ribavirinom so bili deleži trajnega virološkega odziva nižji pri bolnikih s cirozo, pri bolnikih z normalnimi vrednostmi ALT, pri bolnikih z začetnim virusnim bremenom > 600.000 i.e./ml in pri bolnikih > 40 let. Pri belcih je bil delež trajnega virološkega odziva večji kot pri Afro-Američanih. Med bolniki z nemerljivimi koncentracijami HCV-RNA ob koncu zdravljenja je bil delež ponovnih izbruhov bolezni 24 %.

Napoved trajnega virološkega odziva – Predhodno nezdravljeni bolniki

Virološki odziv do 12. tedna je opredeljen kot zmanjšanje virusnega bremena za vsaj 2 logaritemski enoti ali nemerljiva koncentracija HCV-RNA. Virološki odziv do 4. tedna je opredeljen kot zmanjšanje virusnega bremena za vsaj 1 logaritemsko enoto ali nemerljiva koncentracija HCV-RNA. Za navedene časovne točke (4. teden zdravljenja in 12. teden zdravljenja) so pokazali, da napovedujejo trajni virološki odziv (**preglednica 12**).

Preglednica 12 Napovedna vrednost virološkega odziva med kombiniranim zdravljenjem z zdravilom PegIntron 1,5 µg/kg in ribavirinom 800 - 1.400 mg

	Negativna			Pozitivna		
	Ni odziva v tednu zdravljenja	Ni trajnega odziva	Negativna napovedna vrednost	Odziv v tednu zdravljenja	Trajni odziv	Pozitivna napovedna vrednost
Genotip 1*						
Do 4. tedna*** (n=950)						
Negativna HCV-RNA	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)

Negativna HCV-RNA ali zmanjšanje virusnega bremena za ≥ 1 log	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Do 12. tedna*** (n=915)						
Negativna HCV-RNA	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
Negativna HCV-RNA ali zmanjšanje virusnega bremena za ≥ 2 log	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Genotip 2, 3**						
Do 12. tedna (n= 215)						
Negativna HCV-RNA ali zmanjšanje virusnega bremena za ≥ 2 log	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

*Genotip 1 prejme 48 tednov zdravljenja.

** Genotipa 2 in 3 prejmeta 24 tednov zdravljenja.

***Predstavljeni izsledki se nanašajo na eno časovno točko. Možno je, da manjka en bolnik oziroma da je imel v 4. tednu ali v 12. tednu različna rezultata.

† V protokolu so bili uporabljeni naslednji kriteriji: Če je HCV-RNA v 12. tednu pozitivna in se je virusno breme zmanjšalo za $< 2 \log_{10}$ glede na začetno vrednost, naj bolnik preneha z zdravljenjem. Če je HCV-RNA v 12. tednu pozitivna in virusno breme za $\geq 2 \log_{10}$ manjše od začetne vrednosti, v 24. tednu ponovno opravite določanje HCV-RNA in, če je izvid pozitiven, naj bolnik preneha z zdravljenjem.

Negativna napovedna vrednost za trajni odziv pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom PegIntron v monoterapiji, je bila 98 %.

Bolniki, sočasno okuženi s HCV / HIV

Pri bolnikih, sočasno okuženih z virusoma HIV in HCV, sta bili opravljeni dve preskušnji. V **preglednici 13** je predstavljen odziv bolnikov na zdravljenje v obeh preskušanjih. Študija 1 (RIBAVIC; P01017) je bila randomizirana, multicentrična študija, v katero so vključili 412 predhodno nezdravljenih odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so bili sočasno okuženi tudi z virusom HIV. Bolnike so naključno razporedili bodisi v skupino, ki je prejela zdravilo PegIntron (1,5 µg/kg/eden) in ribavirin (800 mg/dan), ali pa v skupino, ki je prejela interferon alfa-2b (3 milijone i.e. trikrat na teden) in ribavirin (800 mg/dan) 48 tednov s 6-mesečnim obdobjem spremljanja po koncu zdravljenja. Študija 2 (P02080) je bila randomizirana, enocentrična študija, v katero so vključili 95 predhodno nezdravljenih odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so bili sočasno okuženi tudi z virusom HIV. Bolnike so naključno razporedili bodisi v skupino, ki je prejela zdravilo PegIntron (100 ali 150 µg/eden glede na telesno maso) in ribavirin (800-1.200 mg/dan glede na telesno maso), ali pa v skupino, ki je prejela interferon alfa-2b (3 milijone i.e. trikrat na teden) in ribavirin (800-1.200 mg/dan glede na telesno maso). Zdravljenje je trajalo 48 tednov, bolnike pa so spremljali še 6 mesecev, razen tistih, ki so bili okuženi z genotipoma 2 ali 3 in so imeli virusno breme < 800.000 i.e./ml (Amplicor). Te so zdravili 24 tednov in jih spremljali še 6 mesecev.

Preglednica 13 Trajni virološki odziv glede na genotip po jemanju zdravila PegIntron v kombinaciji z ribavirinom pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV / HIV

	Študija 1 ¹			Študija 2 ²		
	PegIntron (1,5 µg/kg/ teden) + ribavirin (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 mio. i.e. trikrat na teden) + ribavirin (800 mg)	Vredn ost p ^a	PegIntron (100 ali 150 ^c µg/teden) + ribavirin (800-1200 mg) ^d	Interferon alfa-2b (3 mio. i.e. trikrat na teden) + ribavirin (800-1200 mg) ^d	Vredn ost p ^a
Vsi	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

mio i.e. = milijonov mednarodnih enot

a: vrednost p na podlagi Cochran-Mantel Haenszelovega hi-kvadrat testa

b: vrednost p na podlagi hi-kvadrat testa

c: preiskovanci s telesno maso < 75 kg so prejeli 100 µg zdravila PegIntron na teden, preiskovanci s telesno maso ≥ 75 kg pa so prejeli 150 µg zdravila PegIntron na teden

d: odmerek ribavirina je znašal 800 mg za bolnike s telesno maso < 60 kg, 1.000 mg za bolnike s telesno maso 60 - 75 kg in 1200 mg za tiste s telesno maso > 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.

Histološki odziv:

V študiji 1 so biopsijo jeter opravili pred in po zdravljenju - na voljo so bili podatki za 210 od 412 preiskovancev (51 %). Pri preiskovancih, zdravljenih z zdravilom PegIntron v kombinaciji z ribavirinom, sta se zmanjšali tako ocena po Metavirju kot ocena po Ishaku. To zmanjšanje je bilo pomembno pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje (-0,3 pri oceni po Metavirju in -1,2 pri oceni po Ishaku), in stabilno (-0,1 pri oceni po Metavirju in -0,2 pri oceni po Ishaku) pri tistih, ki se niso odzvali na zdravljenje. Kar zadeva učinkovitost, se je pri približno eni tretjini bolnikov s trajnim odzivom pokazalo izboljšanje bolezni, pri robenem od bolnikov pa ni prišlo do poslabšanja. V tej študiji niso opazili izboljšanja fibroze. Steatoza se je pri bolnikih, okuženih z genotipom 3 virusa HCV, pomembno izboljšala.

Ponovno zdravljenje z zdravilom PegIntron in ribavirinom po predhodno neuspešnem zdravljenju

V neprimerjalnem preskušanju so 2.293 bolnikov z zmerno do hudo fibrozo, pri katerih je bilo predhodno zdravljenje s kombinacijo interferona alfa in ribavirina neuspešno, ponovno zdravili z zdravilom PegIntron v odmerku 1,5 mikrograma/kg subkutano enkrat na teden, v kombinaciji z ribavirinom v odmerku, prilagojenem glede na telesno maso. Neuspešno predhodno zdravljenje so opredelili kot ponovitev bolezni (relaps) ali odsotnost odziva na zdravljenje (pozitivna HCV-RNA ob koncu najmanj 12-tedenskega zdravljenja).

Bolniki, ki so imeli negativen izvid HCV-RNA v 12. tednu zdravljenja, so nadaljevali z zdravljenjem še 48 tednov, po zdravljenju pa so jih spremljali še 24 tednov. Odziv v 12. tednu so opredelili kot nemerljivo HCV-RNA po 12 tednih zdravljenja. Trajni virološki odziv (SVR) je opredeljen kot nemerljiva vrednost HCV-RNA 24 tednov po zdravljenju (**preglednica 14**).

Preglednica 14 Delež odziva na ponovno zdravljenje v primeru, da je bilo prejšnje zdravljenje neuspešno

Bolniki z nemerljivo HCV-RNA v 12. tednu zdravljenja in trajnim virološkim odzivom (SVR) pri ponovnem zdravljenju					
interferon alfa/ribavirin			peginterferon alfa/ribavirin		celotna populacija*
Odziv v 12.	SVR % (n/N)		Odziv v 12.	SVR % (n/N)	SVR % (n/N)

	tednu % (n/N)	99 % IZ	tednu % (n/N)	99 % IZ	99 % IZ
Skupaj	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2293) 19,5; 23,9
Prejšnji odziv					
Ponovitev bolezni	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
Genotip 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
Genotip 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 (106/172) 51,7; 70,8
Neodzivni (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 (188/1495) 11,2; 15,9
Genotip 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	9,8 (183/1242) 7,7; 12,1
Genotip 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotip					
1	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR Ocena fibroze					
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; 72,5	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
Začetno virusno breme					
HVL (>600.000 i.e./ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1; 19,1
LVL (≤600.000 i.e./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: Neodzivni bolniki so opredeljeni kot tisti, ki imajo pozitiven izvid serumske/plazemske HCV-RNA ob koncu najmanj 12 tednov zdravljenja.

Plazemska vrednost HCV-RNA je bila izmerjena s študijskim kvantitativnim testom verižne reakcije s polimerazo v centralnem laboratoriju.

*ITT (Intent to treat) populacija vključuje 7 ljudi, pri katerih vsaj 12 tednov zdravljenja ni bilo mogoče potrditi.

Skupaj je imelo v 12. tednu zdravljenja približno 36 % (821/2.286) bolnikov nemerljive koncentracije HCV-RNA v plazmi, kar so merili s študijskim testom (meja detekcije 125 i.e./ml). V tej podskupini je bil delež trajnega virološkega odziva 56 % (463/823). Pri bolnikih s predhodno neuspešnim zdravljenjem z nepegiliranim interferonom oziroma s pegiliranim interferonom in negativnim izvidom v 12. tednu sta bila deleža trajnega virološkega odziva 59 % oziroma 50 %. Med 480 bolniki z zmanjšanjem količine virusa za > 2 log enoti, vendar še vedno z zaznavnim virusom v 12. tednu zdravljenja, je z zdravljenjem nadaljevalo skupaj 188 bolnikov. Pri teh bolnikih je bil SVR 12 %.

Pri bolnikih, ki se niso odzvali na predhodno zdravljenje s pegiliranim interferonom alfa/ribavirinom, je bila verjetnost, da se bodo odzvali na ponovno zdravljenje v 12. tednu, manjša kot pri tistih, ki se niso odzvali na zdravljenje z nepegiliranim interferonom alfa/ribavirinom (12,4 % vs. 28,6 %). Če pa so se v 12. tednu odzvali na zdravljenje, je bila razlika v trajnem virološkem odzivu (SVR) majhna, ne glede na predhodno zdravljenje ali predhodni odziv na zdravljenje.

Podatki o dolgoročni učinkovitosti zdravila - odrasli

V veliko dolgoročno študijo spremljanja bolnikov je bilo vključenih 567 bolnikov, ki so zaključili zdravljenje z zdravilom PegIntron (z ali brez ribavirina) v okviru prejšnje študije. Namen te študije je bil oceniti trajanje trajnega virološkega odziva (SVR) in vpliv nadaljnjega negativnega izvida glede prisotnosti virusa na klinični izid zdravljenja. 327 bolnikov je zaključilo najmanj 5-letno dolgoročno spremljanje in le 3 od 366 bolnikov s trajnim virološkim odzivom so imeli ponoven izbruh bolezni v času te študije.

Kaplan-Meierjeva ocena ohranitve trajnega virološkega odziva v obdobju 5 let je pri vseh bolnikih znašala 99 % (95 % IZ: 98-100 %). Doseganje trajnega virološkega odziva po zdravljenju kroničnega HCV z zdravilom PegIntron (z ali brez ribavirina) vodi do dolgoročne odstranitve virusa, s čimer zagotovimo odpravo jetrne okužbe in klinično "ozdravitev" kronične okužbe s HCV, vendar pri bolnikih s cirozo jeter seveda ni izključeno kasnejše pojavljanje različnih jetrnih težav (na primer karcinoma jeter).

Klinična učinkovitost in varnost – pediatrična populacija

Otroke in mladostnike, stare od 3 do 17 let, s kompenziranim kroničnim hepatitisom C in merljivo HCV-RNA so vključili v multicentrično preskušanje in jih zdravili z ribavirinom 15 mg/kg na dan in zdravilom PegIntron 60 µg/m² enkrat na teden 24 ali 48 tednov, glede na genotip HCV in virusno breme na začetku preskušanja. Vse bolnike so spremljali še 24 tednov po zdravljenju. Skupaj so zdravili 107 bolnikov, od tega je bilo 52 % žensk, 89 % belcev, 67 % jih je imelo HCV genotipa 1 in 63 % jih je bilo starih < 12 let. Populacija bolnikov, vključenih v preskušanje, je bila sestavljena predvsem iz otrok z blagim do zmernim hepatitisom C. Zaradi pomanjkanja podatkov pri otrocih z močno napredovalo boleznijo in zaradi nevarnosti za pojav neželenih učinkov je treba pri tej populaciji skrbno pretehtati razmerje med tveganji in koristmi zdravljenja s kombinacijo zdravila PegIntron in ribavirina (glejte poglavja 4.1, 4.4 in 4.8). Rezultati študije so povzeti v **preglednici 15**.

Preglednica 15 Deleži trajnega virološkega odziva (^{a,b} (%)) pri predhodno nezdravljenih otrocih in mladostnikih glede na genotip in trajanje zdravljenja - vsi preiskovanci n = 107

	24 tednov	48 tednov
Vsi genotipi	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotip 1		38/72 (53 %)
Genotip 2	14/15 (93 %)	-
Genotip 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotip 4	-	4/5 (80 %)

a: Odziv na zdravljenje je bil opredeljen kot nemerljiva HCV-RNA v 24. tednu po zdravljenju, spodnja meja detekcije = 125 i.e./ml

b: n = število preiskovancev, ki so se odzvali na zdravljenje/število oseb z danim genotipom virusa ter določeno trajanje zdravljenja.

c: Bolniki z genotipom 3 in majhnim virusnim bremenom (< 600.000 i.e./ml) so prejeli 24-tedensko zdravljenje, tisti z genotipom 3 in velikim virusnim bremenom (≥ 600.000 i.e./ml) so prejeli 48-tedensko zdravljenje.

Dolgoročni podatki o učinkovitosti - pediatrična populacija

Petletna dolgoročna opazovalna spremljevalna študija je zajela 94 pediatričnih bolnikov s kroničnim hepatitisom C po zdravljenju v multicentričnem preskušanju. Triinšestdeset od teh je imelo trajen odziv. Namen študije je bilo letno ocenjevanje trajanja trajnega virološkega odziva (SVR - sustained virologic response) in ugotavljanje vpliva nadaljnje virološke negativnosti na klinične izide pri bolnikih, ki so imeli trajen odziv 24 tednov po 24- ali 48-tedenskem zdravljenju s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom. Na koncu 5-letnega obdobja je študijo dokončalo 85 % (80/94) vseh vključenih preiskovancev in 86 % (54/63) tistih s trajnim odzivom. Med 5-letnim spremljanjem ni bilo ponovitve pri nobenem pediatričnem preiskovancu s SVR.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo PegIntron je dobro opredeljen derivat interferona alfa-2b, modificiran s polietilenglikolom ("pegiliran"), in je sestavljen pretežno iz monopegiliranih vrst. V primerjavi z nepegiliranim

interferonom alfa-2b je njegova razpolovna doba v plazmi daljša. Zdravilo PegIntron ima sposobnost depegilacije do prostega interferona alfa-2b. Biološki učinek pegiliranih izomerov je kvalitativno podoben, vendar šibkejši od učinka prostega interferona alfa-2b.

Po subkutani uporabi se največja koncentracija v serumu pojavi 15 do 44 ur po odmerku in se ohrani do 48 - 72 ur po odmerku.

Vrednosti C_{max} in AUC za zdravilo PegIntron naraščajo v odvisnosti od odmerka. Srednji navidezni volumen porazdelitve je 0,99 l/kg.

Po večkratnem odmerjanju pride do kopičenja imunoreaktivnih interferonov, vendar je zvišanje biološke aktivnosti, izmerjeno z bioanalizo, skromno.

Srednja (SD) razpolovna doba eliminacije zdravila PegIntron je približno 40 ur (13,3 ure), navidezni očistek zdravila pa je 22,0 ml/h/kg. Mehanizmi, ki sodelujejo pri očistku interferonov pri človeku, še niso popolnoma pojasnjeni. Vendar pa njegovo izločanje prek ledvic lahko predstavlja le manjši del (približno 30 %) celotnega očistka zdravila PegIntron.

Okvara ledvic

Kaže, da izločanje zdravila skozi ledvica predstavlja 30 % celotnega očistka zdravila PegIntron. V študiji enkratnega odmerka zdravila (1,0 mikrogram/kg) pri bolnikih z ledvično okvaro so vrednosti C_{max} , AUC in razpolovne dobe naraščale glede na stopnjo ledvične okvare.

Po večkratnem odmerjanju zdravila PegIntron (1,0 mikrogram/kg, subkutano enkrat na teden štiri tedne) se očistek zdravila PegIntron pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina od 30 do 49 ml/minuto) zmanjša za povprečno 17 %, pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina od 15 do 29 ml/minuto) pa za povprečno 44 % v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter. Glede na podatke za enkratni odmerek je bil očistek pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, a ne na dializi, podoben kot pri tistih na hemodializi. Odmerek zdravila PegIntron v monoterapiji je treba zmanjšati pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Bolnikov z očistkom kreatinina < 50 ml/minuto ne smete zdraviti z zdravilom PegIntron v kombinaciji z ribavirinom (dvojna ali trojna terapija) (glejte poglavje 4.3).

Zaradi očitnih razlik v farmakokinetiki interferona med posameznimi preiskovanci priporočamo, da bolnike s hudo ledvično okvaro med zdravljenjem z zdravilom PegIntron skrbno spremljate (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro farmakokinetike zdravila PegIntron niso ocenjevali.

Starostniki ≥ 65 let

Starost ni vplivala na farmakokinetiko zdravila PegIntron po enkratnem subkutanem odmerku 1,0 mikrogram/kg. Ti podatki kažejo, da prilagajanje odmerka zdravila PegIntron v višji starosti ni potrebno.

Pediatrična populacija

V klinični študiji so ovrednotili farmakokinetične lastnosti zdravila PegIntron in ribavirina (kapsule in peroralna raztopina) pri otrocih in mladostnikih s kroničnim hepatitisom C po jemanju večkratnih odmerkov. Pri otrocih in mladostnikih, ki so prejeli na telesno površino prilagojen odmerek zdravila PegIntron 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ na teden, je bila napovedana logaritemska vrednost ocene izpostavljenosti zdravilu v času odmernega intervala za 58 % (90 % IZ: 141-177 %) večja od ugotovljene vrednosti pri odraslih, ki so prejeli odmerek 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ na teden.

Dejavniki, ki nevtralizirajo interferon

Preiskave za določanje dejavnikov, ki nevtralizirajo interferon, so opravili na serumskih vzorcih bolnikov, ki so prejeli zdravilo PegIntron v kliničnem preskušanju. Gre za protitelesa, ki

nevtralizirajo protivirusno delovanje interferona. Klinična pojavnost nevtralizacijskih dejavnikov pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo PegIntron v odmerku 0,5 mikrograma/kg, je bila 1,1 %.

Prehajanje v semensko tekočino

Proučevali so prehajanje ribavirina v semensko tekočino. Koncentracija ribavirina v semenski tekočini je približno dvakrat večja kot v serumu, vendar ko so ocenili sistemsko izpostavljenost ribavirinu pri partnerki po spolnem odnosu z zdravljanim bolnikom, je bila ta še vedno zelo majhna v primerjavi s terapevtskimi plazemskimi koncentracijami ribavirina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

PegIntron

V toksikoloških študijah na opicah niso opazili nobenih neželenih učinkov, ki jih ne bi opazili že pri kliničnih preskušanjih. Trajanje teh študij je bilo omejeno na štiri tedne zaradi pojava protiteles proti interferonu pri večini opic.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja z zdravilom PegIntron niso bile izvedene. Pokazali so, da ima interferon alfa-2b pri primatih abortivni učinek. Tudi zdravilo PegIntron ima verjetno enak učinek. Učinka na plodnost niso določali. Ni znano, ali se sestavine tega zdravila izločajo v materino mleko pri preskušanih živalih in pri človeku (glejte poglavje 4.6 za ustrezne podatke o nosečnosti in dojenju pri človeku). Zdravilo PegIntron ni pokazalo nikakršne genotoksičnosti.

Relativna netoksičnost monometoksilipolietilenglikola (mPEG), ki se uporablja v zdravilu PegIntron ob njegovi presnovi *in vivo*, je bila potrjena v predkliničnih študijah akutne in subkronične toksičnosti pri glodalcih in opicah, v standardnih raziskavah embriofetalnega razvoja in s testi mutagenosti *in vitro*.

Zdravilo PegIntron plus ribavirin

Zdravilo PegIntron v kombinaciji z ribavirinom ni povzročilo nobenih učinkov, ki ne bi že bili opisani pri ločeni uporabi vsake od teh dveh učinkovin. Največja razlika v zdravljenju je bila reverzibilna, blaga do zmerna anemija, ki je bila hujša kot pri ločeni uporabi vsake od teh dveh učinkovin.

Študij pri mladih živalih, pri katerih bi spremljali vpliv zdravljenja z zdravilom PegIntron na rast, razvoj, spolno dozorevanje in obnašanje, niso izvedli. Rezultati predklinične študije toksičnosti za mladiče so pokazali manjše, od odmerka odvisno zmanjšanje rasti pri novorojenih podganah, ki so jim dajali odmerke ribavirina (glejte poglavje 5.3 v SmPC-ju za zdravilo Rebetol, če se zdravilo PegIntron uporablja v kombinaciji z ribavirinom).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

natrijev hidrogenfosfat, brezvodni
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
saharozna
polisorbat 80

Vehikel

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Pred rekonstitucijo

3 leta

Po rekonstituciji

Kemično in fizikalno stabilnost med uporabo so dokazali za čas 24 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek in vehikel se nahajata v dvoprekatnem vložku (iz kristalnega stekla tipa I), ločena pa sta z batom iz bromobutilne gume. Vložek je na enem koncu zaprt s polipropilenskim pokrovčkom s prevleko iz bromobutilne gume in na drugem z batom iz bromobutilne gume.

Zdravilo PegIntron je na voljo v naslednjih pakiranjih:

- 1 napolnjen injeksijski peresnik (CLEARCLICK) s praškom in vehiklom za raztopino za injiciranje, 1 igla ("Iгла na potisk"), 2 čistilna tampona;
- 4 napolnjeni injeksijski peresniki (CLEARCLICK) s praškom in vehiklom za raztopino za injiciranje, 4 igle ("Iгла na potisk"), 8 čistilnih tamponov;
- 12 napolnjenih injeksijskih peresnikov (CLEARCLICK) s praškom in vehiklom za raztopino za injiciranje, 12 igel ("Iгла na potisk"), 24 čistilnih tamponov.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo vzemite napolnjen injeksijski peresnik PegIntron iz hladilnika, da se bo vehikel ogrel na sobno temperaturo (ne več kot 25 °C).

PegIntron 50 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injeksijskem peresniku

En napolnjen injeksijski peresnik (CLEARCLICK) se rekonstituira z vehiklom, ki se nahaja v dvoprekatnem vložku (voda za injekcije) za dajanje do 0,5 ml raztopine. Med pripravo zdravila PegIntron za injiciranje se izgubi malo raztopine, in sicer pri merjenju in injiciranju odmerka. Zato vsak napolnjen injeksijski peresnik vsebuje dodatno količino vehikla in praška PegIntron, da zagotovimo dajanje odmerka, ki je naveden na nalepki, v 0,5 ml zdravila PegIntron, raztopina za injiciranje. Koncentracija rekonstituirane raztopine je 50 mikrogramov na 0,5 ml.

PegIntron 80 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injeksijskem peresniku

En napolnjen injeksijski peresnik (CLEARCLICK) se rekonstituira z vehiklom, ki se nahaja v dvoprekatnem vložku (voda za injekcije) za dajanje do 0,5 ml raztopine. Med pripravo zdravila PegIntron za injiciranje se izgubi malo raztopine, in sicer pri merjenju in injiciranju odmerka. Zato vsak napolnjen injeksijski peresnik vsebuje dodatno količino vehikla in praška PegIntron, da zagotovimo dajanje odmerka, ki je naveden na nalepki, v 0,5 ml zdravila PegIntron, raztopina za injiciranje. Koncentracija rekonstituirane raztopine je 80 mikrogramov na 0,5 ml.

PegIntron 100 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik (CLEARCLICK) se rekonstituira z vehiklom, ki se nahaja v dvoprekatnem vložku (voda za injekcije) za dajanje do 0,5 ml raztopine. Med pripravo zdravila PegIntron za injiciranje se izgubi malo raztopine, in sicer pri merjenju in injiciranju odmerka. Zato vsak napolnjen injekcijski peresnik vsebuje dodatno količino vehikla in praška PegIntron, da zagotovimo dajanje odmerka, ki je naveden na nalepki, v 0,5 ml zdravila PegIntron, raztopina za injiciranje. Koncentracija rekonstituirane raztopine je 100 mikrogramov na 0,5 ml.

PegIntron 120 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik (CLEARCLICK) se rekonstituira z vehiklom, ki se nahaja v dvoprekatnem vložku (voda za injekcije) za dajanje do 0,5 ml raztopine. Med pripravo zdravila PegIntron za injiciranje se izgubi malo raztopine, in sicer pri merjenju in injiciranju odmerka. Zato vsak napolnjen injekcijski peresnik vsebuje dodatno količino vehikla in praška PegIntron, da zagotovimo dajanje odmerka, ki je naveden na nalepki, v 0,5 ml zdravila PegIntron, raztopina za injiciranje. Koncentracija rekonstituirane raztopine je 120 mikrogramov na 0,5 ml.

PegIntron 150 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik (CLEARCLICK) se rekonstituira z vehiklom, ki se nahaja v dvoprekatnem vložku (voda za injekcije) za dajanje do 0,5 ml raztopine. Med pripravo zdravila PegIntron za injiciranje se izgubi malo raztopine, in sicer pri merjenju in injiciranju odmerka. Zato vsak napolnjen injekcijski peresnik vsebuje dodatno količino vehikla in praška PegIntron, da zagotovimo dajanje odmerka, ki je naveden na nalepki, v 0,5 ml zdravila PegIntron, raztopina za injiciranje. Koncentracija rekonstituirane raztopine je 150 mikrogramov na 0,5 ml.

Po rekonstituciji praška v skladu z navodili, postavite iglo na peresnik in nastavite predpisanega odmerka se zdravilo PegIntron injicira subkutano. Naloga in ilustrirana navodila za to so podana v prilogi k Navodilu za uporabo.

Kot pri vseh parenteralnih zdravilih morate tudi tukaj rekonstituirano raztopino pred uporabo vizualno pregledati. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra in brezbarvna. Ne uporabljajte je, če je obarvana ali če so v njej vidni delci. Po dajanju odmerka napolnjen injekcijski peresnik PegIntron, skupaj z morebitno neporabljeno raztopino v njem, zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PegIntron 50 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

EU/1/00/131/031
EU/1/00/131/032
EU/1/00/131/034

PegIntron 80 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

EU/1/00/131/035

EU/1/00/131/036
EU/1/00/131/038

PegIntron 100 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

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

PegIntron 120 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

EU/1/00/131/043
EU/1/00/131/044
EU/1/00/131/046

PegIntron 150 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

EU/1/00/131/047
EU/1/00/131/048
EU/1/00/131/050

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. maj 2000
Datum zadnjega podaljšanja: 25. maj 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE UČINKOVNE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE SLEDNE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN IZPISNE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

na zahtevo Evropske agencije za zdravila

ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla 50 mikrogramov

1. IME ZDRAVILA

PegIntron 50 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
peginterferon alfa-2b

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala praška vsebuje 50 mikrogramov peginterferona alfa-2b in ima 50 mikrogramov/0,5 ml peginterferona alfa-2b po rekonstituciji v skladu s priporočili.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, brezvodni, natrijev dihidrogenfosfat, hidrat, saharoza in polisorbitat 80. Ena ampula vehikla vsebuje 0,7 ml vode za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala praška, 1 ampula vehikla

1 viala praška, 1 ampula vehikla, 1 injekcijska brizga, 2 injekcijski igli, 1 čistilni tampon

4 viala praška, 4 ampule vehikla

4 viala praška, 4 ampule vehikla, 4 injekcijske brizge, 8 injekcijskih igel, 4 čistilni tamponi

6 vial praška, 6 ampul vehikla

12 vial praška, 12 ampul vehikla, 12 injekcijskih brizg, 24 injekcijskih igel, 12 čistilnih tamponov

50 mikrogramov/0,5 ml

5. POSTOPEK IN POT (I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po rekonstituciji uporabite rekonstituirano raztopino takoj ali v roku 24 ur, če ste jo medtem shranili v hladilniku (2 °C – 8 °C).

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Po dajanju odmerka morate morebitno preostalo raztopino zavreči.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/131/001 (1 viala praška, 1 ampula vehikla)
EU/1/00/131/002 (1 viala praška, 1 ampula vehikla, 1 injekcijska brizga, 2 injekcijski igli, 1 čistilni tampon)
EU/1/00/131/003 (4 viala praška, 4 ampule vehikla)
EU/1/00/131/004 (4 viala praška, 4 ampule vehikla, 4 injekcijske brizge, 8 injekcijskih igel, 4 čistilni tamponi)
EU/1/00/131/005 (6 vial praška, 6 ampul vehikla)
EU/1/00/131/026 (12 vial praška, 12 ampul vehikla, 12 injekcijskih brizg, 24 injekcijskih igel, 12 čistilnih tamponov)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN DAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PegIntron 50 mcg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC:
SN:
NN:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

PegIntron 50 mikrogramov – viala praška

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

PegIntron 50 mikrogramov prašek za injekcijo
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

50 mcg/0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla 80 mikrogramov

1. IME ZDRAVILA

PegIntron 80 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
peginterferon alfa-2b

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala praška vsebuje 80 mikrogramov peginterferona alfa-2b in ima 80 mikrogramov/0,5 ml peginterferona alfa-2b po rekonstituciji v skladu s priporočili.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, brezvodni, natrijev dihidrogenfosfat, hidrat, saharoza in polisorbitat 80. Ena ampula vehikla vsebuje 0,7 ml vode za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala praška, 1 ampula vehikla

1 viala praška, 1 ampula vehikla, 1 injekcijska brizga, 2 injekcijski igli, 1 čistilni tampon

4 viala praška, 4 ampule vehikla

4 viala praška, 4 ampule vehikla, 4 injekcijske brizge, 8 injekcijskih igel, 4 čistilni tamponi

6 vial praška, 6 ampul vehikla

12 vial praška, 12 ampul vehikla, 12 injekcijskih brizg, 24 injekcijskih igel, 12 čistilnih tamponov

80 mikrogramov/0,5 ml

5. POSTOPEK IN POT (I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po rekonstituciji uporabite rekonstituirano raztopino takoj ali v roku 24 ur, če ste jo medtem shranili v hladilniku (2 °C – 8 °C).

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Po dajanju odmerka morate morebitno preostalo raztopino zavreči.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/131/006 (1 viala praška, 1 ampula vehikla)
EU/1/00/131/007 (1 viala praška, 1 ampula vehikla, 1 injekcijska brizga, 2 injekcijski igli, 1 čistilni tampon)
EU/1/00/131/008 (4 viala praška, 4 ampule vehikla)
EU/1/00/131/009 (4 viala praška, 4 ampule vehikla, 4 injekcijske brizge, 8 injekcijskih igel, 4 čistilni tamponi)
EU/1/00/131/010 (6 vial praška, 6 ampul vehikla)
EU/1/00/131/027 (12 vial praška, 12 ampul vehikla, 12 injekcijskih brizg, 24 injekcijskih igel, 12 čistilnih tamponov)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN POKLADAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PegIntron 80 mcg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC:
SN:
NN:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

PegIntron 80 mikrogramov – viala praška

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

PegIntron 80 mikrogramov prašek za injekcijo
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

80 mcg/0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla 100 mikrogramov

1. IME ZDRAVILA

PegIntron 100 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
peginterferon alfa-2b

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala praška vsebuje 100 mikrogramov peginterferona alfa-2b in ima 100 mikrogramov/0,5 ml
peginterferona alfa-2b po rekonstituciji v skladu s priporočili.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, brezvodni, natrijev dihidrogenfosfat, dihidrat, saharoza in
polisorbat 80. Ena ampula vehikla vsebuje 0,7 ml vode za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala praška, 1 ampula vehikla

1 viala praška, 1 ampula vehikla, 1 injekcijska brizga, 2 injekcijski igli, 1 čistilni tampon

4 viala praška, 4 ampule vehikla

4 viala praška, 4 ampule vehikla, 4 injekcijske brizge, 8 injekcijskih igel, 4 čistilni tamponi

6 vial praška, 6 ampul vehikla

12 vial praška, 12 ampul vehikla, 12 injekcijskih brizg, 24 injekcijskih igel, 12 čistilnih tamponov

100 mikrogramov/0,5 ml

5. POSTOPEK IN POT (I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po rekonstituciji uporabite rekonstituirano raztopino takoj ali v roku 24 ur, če ste jo medtem shranili v
hladilniku (2 °C – 8 °C).

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Po dajanju odmerka morate morebitno preostalo raztopino zavreči.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/131/011 (1 viala praška, 1 ampula vehikla)
EU/1/00/131/012 (1 viala praška, 1 ampula vehikla, 1 injekcijska brizga, 2 injekcijski igli, 1 čistilni tampon)
EU/1/00/131/013 (4 viala praška, 4 ampule vehikla)
EU/1/00/131/014 (4 viala praška, 4 ampule vehikla, 4 injekcijske brizge, 8 injekcijskih igel, 4 čistilni tamponi)
EU/1/00/131/015 (6 vial praška, 6 ampul vehikla)
EU/1/00/131/028 (12 vial praška, 12 ampul vehikla, 12 injekcijskih brizg, 24 injekcijskih igel, 12 čistilnih tamponov)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN DAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PegIntron 100 mcg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC:
SN:
NN:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

PegIntron 100 mikrogramov – viala praška

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

PegIntron 100 mikrogramov prašek za injekcijo
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

100 mcg/0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla 120 mikrogramov

1. IME ZDRAVILA

PegIntron 120 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
peginterferon alfa-2b

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala praška vsebuje 120 mikrogramov peginterferona alfa-2b in ima 120 mikrogramov/0,5 ml
peginterferona alfa-2b po rekonstituciji v skladu s priporočili.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, brezvodni, natrijev dihidrogenfosfat, dihidrat, saharoza in
polisorbat 80. Ena ampula vehikla vsebuje 0,7 ml vode za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala praška, 1 ampula vehikla

1 viala praška, 1 ampula vehikla, 1 injekcijska brizga, 2 injekcijski igli, 1 čistilni tampon

4 viala praška, 4 ampule vehikla

4 viala praška, 4 ampule vehikla, 4 injekcijske brizge, 8 injekcijskih igel, 4 čistilni tamponi

6 vial praška, 6 ampul vehikla

12 vial praška, 12 ampul vehikla, 12 injekcijskih brizg, 24 injekcijskih igel, 12 čistilnih tamponov

120 mikrogramov/0,5 ml

5. POSTOPEK IN POTI UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po rekonstituciji uporabite rekonstituirano raztopino takoj ali v roku 24 ur, če ste jo medtem shranili v
hladilniku (2 °C – 8 °C).

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Po dajanju odmerka morate morebitno preostalo raztopino zavreči.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/131/016 (1 viala praška, 1 ampula vehikla)
EU/1/00/131/017 (1 viala praška, 1 ampula vehikla, 1 injekcijska brizga, 2 injekcijski igli, 1 čistilni tampon)
EU/1/00/131/018 (4 viala praška, 4 ampule vehikla)
EU/1/00/131/019 (4 viala praška, 4 ampule vehikla, 4 injekcijske brizge, 8 injekcijskih igel, 4 čistilni tamponi)
EU/1/00/131/020 (6 vial praška, 6 ampul vehikla)
EU/1/00/131/029 (12 vial praška, 12 ampul vehikla, 12 injekcijskih brizg, 24 injekcijskih igel, 12 čistilnih tamponov)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN DAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PegIntron 120 mcg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC:
SN:
NN:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

PegIntron 120 mikrogramov – viala praška

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

PegIntron 120 mikrogramov prašek za injekcijo
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

120 mcg/0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla 150 mikrogramov

1. IME ZDRAVILA

PegIntron 150 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
peginterferon alfa-2b

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala praška vsebuje 150 mikrogramov peginterferona alfa-2b in ima 150 mikrogramov/0,5 ml
peginterferona alfa-2b po rekonstituciji v skladu s priporočili.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, brezvodni, natrijev dihidrogenfosfat, hidrat, saharoza in
polisorbat 80. Ena ampula vehikla vsebuje 0,7 ml vode za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala praška, 1 ampula vehikla

1 viala praška, 1 ampula vehikla, 1 injekcijska brizga, 2 injekcijski igli, 1 čistilni tampon

4 viala praška, 4 ampule vehikla

4 viala praška, 4 ampule vehikla, 4 injekcijske brizge, 8 injekcijskih igel, 4 čistilni tamponi

6 vial praška, 6 ampul vehikla

12 vial praška, 12 ampul vehikla, 12 injekcijskih brizg, 24 injekcijskih igel, 12 čistilnih tamponov

150 mikrogramov/0,5 ml

5. POSTOPEK IN POTI UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po rekonstituciji uporabite rekonstituirano raztopino takoj ali v roku 24 ur, če ste jo medtem shranili v
hladilniku (2 °C – 8 °C).

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Po dajanju odmerka morate morebitno preostalo raztopino zavreči.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/131/021 (1 viala praška, 1 ampula vehikla)
EU/1/00/131/022 (1 viala praška, 1 ampula vehikla, 1 injekcijska brizga, 2 injekcijski igli, 1 čistilni tampon)
EU/1/00/131/023 (4 viala praška, 4 ampule vehikla)
EU/1/00/131/024 (4 viala praška, 4 ampule vehikla, 4 injekcijske brizge, 8 injekcijskih igel, 4 čistilni tamponi)
EU/1/00/131/025 (6 vial praška, 6 ampul vehikla)
EU/1/00/131/030 (12 vial praška, 12 ampul vehikla, 12 injekcijskih brizg, 24 injekcijskih igel, 12 čistilnih tamponov)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN DAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PegIntron 150 mcg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC:
SN:
NN:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

PegIntron 150 mikrogramov – viala praška

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

PegIntron 150 mikrogramov prašek za injekcijo
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

150 mcg/0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

PegIntron – ampula vehikla

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za PegIntron
voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,7 ml

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla 50 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

1. IME ZDRAVILA

PegIntron 50 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
peginterferon alfa-2b

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje zadostno količino peginterferona alfa-2b za dajanje 50 mikrogramov v 0,5 ml peginterferona alfa-2b po rekonstituciji v skladu s priporočili.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev fosfat, brezvodni; natrijev dihidrogen fosfat dihidrat, saharoza in polisorbat 80. Vehikel: voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
1 peresnik (CLEARCLICK), 1 injekcijska igla in 2 čistilna tampona
4 peresniki (CLEARCLICK), 4 injekcijske igle in 8 čistilnih tamponov
12 peresnikov (CLEARCLICK), 12 injekcijskih igel in 24 čistilnih tamponov
50 mikrogramov/0,5 ml

5. POSTOPEK IN POTI UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po rekonstituciji uporabite rekonstituirano raztopino takoj ali v roku 24 ur, če ste jo medtem shranili v hladilniku (2 °C – 8 °C).

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Po injiciranju odmerka zavržite peresnik v ustrezno posodo.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/131/031 (1 peresnik, 1 injekcijska igla in 2 čistilna tampona)
EU/1/00/131/032 (4 peresniki, 4 injekcijske igle in 8 čistilnih tamponov)
EU/1/00/131/034 (12 peresnikov, 12 injekcijskih igel in 24 čistilnih tamponov)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PegIntron 50 mcg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka na peresniku - PegIntron 50 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

PegIntron 50 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preverite navodilo za uporabo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

50 mcg/0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

peresnik (CLEARCLICK)

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla 80 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

1. IME ZDRAVILA

PegIntron 80 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
peginterferon alfa-2b

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje zadostno količino peginterferona alfa-2b za dajanje 80 mikrogramov v 0,5 ml peginterferona alfa-2b po rekonstituciji v skladu s priporočili.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev fosfat, brezvodni; natrijev dihidrogen fosfat dihidrat, saharoza in polisorbat 80. Vehikel: voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
1 peresnik (CLEARCLICK), 1 injekcijska igla in 2 čistilna tampona
4 peresniki (CLEARCLICK), 4 injekcijske igle in 8 čistilnih tamponov
12 peresnikov (CLEARCLICK), 12 injekcijskih igel in 24 čistilnih tamponov
80 mikrogramov/0,5 ml

5. POSTOPEK IN POTI UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po rekonstituciji uporabite rekonstituirano raztopino takoj ali v roku 24 ur, če ste jo medtem shranili v hladilniku (2 °C – 8 °C).

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Po injiciranju odmerka zavržite peresnik v ustrezno posodo.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/131/035 (1 peresnik, 1 injekcijska igla in 2 čistilna tampona)
EU/1/00/131/036 (4 peresniki, 4 injekcijske igle in 8 čistilnih tamponov)
EU/1/00/131/038 (12 peresnikov, 12 injekcijskih igel in 24 čistilnih tamponov)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PegIntron 80 mcg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka na peresniku - PegIntron 80 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

PegIntron 80 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preverite navodilo za uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

80 mcg/0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

peresnik (CLEARCLICK)

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla 100 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

1. IME ZDRAVILA

PegIntron 100 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
peginterferon alfa-2b

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje zadostno količino peginterferona alfa-2b za dajanje 100 mikrogramov v 0,5 ml peginterferona alfa-2b po rekonstituciji v skladu s priporočili.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev fosfat, brezvodni; natrijev dihidrogen fosfat dihidrat, saharoza in polisorbat 80. Vehikel: voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
1 peresnik (CLEARCLICK), 1 injekcijska igla in 2 čistilna tampona
4 peresniki (CLEARCLICK), 4 injekcijske igle in 8 čistilnih tamponov
12 peresnikov (CLEARCLICK), 12 injekcijskih igel in 24 čistilnih tamponov
100 mikrogramov/0,5 ml

5. POSTOPEK IN POTI UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po rekonstituciji uporabite rekonstituirano raztopino takoj ali v roku 24 ur, če ste jo medtem shranili v hladilniku (2 °C – 8 °C).

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Po injiciranju odmerka zavrzite peresnik v ustrezno posodo.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/131/039 (1 peresnik, 1 injekcijska igla in 2 čistilna tampona)
EU/1/00/131/040 (4 peresniki, 4 injekcijske igle in 8 čistilnih tamponov)
EU/1/00/131/042 (12 peresnikov, 12 injekcijskih igel in 24 čistilnih tamponov)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PegIntron 400 mcg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka na peresniku - PegIntron 100 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

PegIntron 100 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preverite navodilo za uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

100 mcg/0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

peresnik (CLEARCLICK)

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla 120 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

1. IME ZDRAVILA

PegIntron 120 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
peginterferon alfa-2b

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje zadostno količino peginterferona alfa-2b za dajanje 120 mikrogramov v 0,5 ml peginterferona alfa-2b po rekonstituciji v skladu s priporočili.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev fosfat, brezvodni; natrijev dihidrogen fosfat dihidrat, saharoza in polisorbat 80. Vehikel: voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
1 peresnik (CLEARCLICK), 1 injekcijska igla in 2 čistilna tampona
4 peresniki (CLEARCLICK), 4 injekcijske igle in 8 čistilnih tamponov
12 peresnikov (CLEARCLICK), 12 injekcijskih igel in 24 čistilnih tamponov
120 mikrogramov/0,5 ml

5. POSTOPEK IN POTI UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po rekonstituciji uporabite rekonstituirano raztopino takoj ali v roku 24 ur, če ste jo medtem shranili v hladilniku (2 °C – 8 °C).

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Po injiciranju odmerka zavrzite peresnik v ustrezno posodo.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/131/043 (1 peresnik, 1 injekcijska igla in 2 čistilna tampona)
EU/1/00/131/044 (4 peresniki, 4 injekcijske igle in 8 čistilnih tamponov)
EU/1/00/131/046 (12 peresnikov, 12 injekcijskih igel in 24 čistilnih tamponov)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PegIntron 120 mcg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka na peresniku - PegIntron 120 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

PegIntron 120 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preverite navodilo za uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

120 mcg/0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

peresnik (CLEARCLICK)

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla 150 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

1. IME ZDRAVILA

PegIntron 150 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
peginterferon alfa-2b

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje zadostno količino peginterferona alfa-2b za dajanje 150 mikrogramov v 0,5 ml peginterferona alfa-2b po rekonstituciji v skladu s priporočili.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev fosfat, brezvodni; natrijev dihidrogen fosfat dihidrat, saharoza in polisorbat 80. Vehikel: voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
1 peresnik (CLEARCLICK), 1 injekcijska igla in 2 čistilna tampona
4 peresniki (CLEARCLICK), 4 injekcijske igle in 8 čistilnih tamponov
12 peresnikov (CLEARCLICK), 12 injekcijskih igel in 24 čistilnih tamponov
150 mikrogramov/0,5 ml

5. POSTOPEK IN POTI UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po rekonstituciji uporabite rekonstituirano raztopino takoj ali v roku 24 ur, če ste jo medtem shranili v hladilniku (2 °C – 8 °C).

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Po injiciranju odmerka zavrzite peresnik v ustrezno posodo.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/131/047 (1 peresnik, 1 injekcijska igla in 2 čistilna tampona)
EU/1/00/131/048 (4 peresniki, 4 injekcijske igle in 8 čistilnih tamponov)
EU/1/00/131/050 (12 peresnikov, 12 injekcijskih igel in 24 čistilnih tamponov)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PegIntron 150 mcg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka na peresniku - PegIntron 150 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

PegIntron 150 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preverite navodilo za uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

150 mcg/0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

peresnik (CLEARCLICK)

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

PegIntron 50 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
PegIntron 80 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
PegIntron 100 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
PegIntron 120 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
PegIntron 150 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
peginterferon alfa-2b

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo PegIntron in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo PegIntron
3. Kako uporabljati zdravilo PegIntron
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila PegIntron
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo PegIntron in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina v tem zdravilu je protein peginterferon alfa-2b, ki spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo interferoni. Interferone izdeluje vaš telesni imunski sistem za pomoč pri premagovanju okužb in hudih bolezni. To zdravilo se injicira v vaše telo in nato deluje na vaš imunski sistem. To zdravilo se uporablja za zdravljenje kroničnega hepatitisa C, ne od virusnih okužb jeter.

Odrasli

Uporabo kombinacije tega zdravila z ribavirinom in boceprevirjem priporočamo pri nekaterih vrstah kronične okužbe z virusom hepatitisa C (imenovane tudi okužba HCV) pri odraslih, starih 18 let ali več. Lahko se uporablja pri odraslih, ki se predhodno niso zdravili zaradi okužbe z virusom hepatitisa C ali so predhodno uporabljali zdravila, imenovana interferoni in pegilirani interferoni.

Kombinirano zdravljenje s tem zdravilom in ribavirinom je priporočljivo pri odraslih, starih 18 let ali več, ki predhodno niso bili zdravljeni s tem zdravilom. To vključuje odrasle osebe, ki imajo sočasno klinično stabilno okužbo z virusom HIV (virus humane imunske pomanjkljivosti). Ta kombinacija se lahko uporablja tudi za zdravljenje odraslih, ki se predhodno niso odzvali na kombinirano terapijo z interferonom alfa ali peginterferonom alfa in ribavirinom ali na monoterapijo z interferonom alfa.

Če je za vaše zdravstveno stanje uporaba ribavirina nevarna ali če ste že imeli težave pri uporabi ribavirina, vam bo zdravnik najverjetneje predpisal samo to zdravilo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Otroci in mladostniki

To zdravilo se uporablja v kombinaciji z ribavirinom pri otrocih, starih 3 leta ali več, in mladostnikih, ki se predhodno niso zdravili zaradi kroničnega hepatitisa C.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo PegIntron

Ne uporabljajte zdravila PegIntron

Pred začetkom zdravljenja **morate povedati zdravniku**, če za vas ali otroka, za katerega skrbite, velja kaj od naštetega:

- ste **alergični** na peginterferon alfa-2b ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- ste **alergični** na kateri koli interferon.
- ste kdaj imeli hude **težave s srcem**.
- imate **srčno bolezen**, ki v zadnjih 6 mesecih ni bila dobro nadzorovana.
- imate kakšno hujšo bolezen, zaradi katere se počutite zelo šibki.
- imate avtoimunski hepatitis ali kakršne koli druge težave z **imunskim sistemom**.
- jemljete zdravila, ki zavirajo (slabijo) imunski sistem.
- imate napredovalo, nenadzorovano **jetrno bolezen** (razen hepatitisa C).
- imate **bolezen ščitnice**, ki z zdravili ni dobro nadzorovana.
- imate **epilepsijo**, bolezen, ki povzroča konvulzije (napade krčev).
- če se zdravite s **telbivudinom** (glejte poglavje "Druga zdravila in zdravilo PegIntron").

Zdravila PegIntron **ne smete uporabljati**, če katero od zgoraj naštetih stanj velja za vas ali otroka, za katerega skrbite.

Poleg tega otroci in mladostniki **ne smejo uporabljati** tega zdravila, če so kdaj imeli **resno bolezen živčevja ali resno duševno bolezen**, kot na primer **hudo depresijo ali misli na samomor**.

Opozorilo: Prosimo, preberite tudi poglavje "Ne uporabljajte zdravila" v navodilih za uporabo **ribavirina in boceprevirja**, preden ju začnete uporabljati v kombinaciji s tem zdravilom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Če se pojavi huda alergijska reakcija (npr. težave z dihanjem, piskanje v pljučih ali koprivnica), nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

Pred začetkom uporabe tega zdravila se posvetujte z zdravnikom, če za vas ali vašega otroka velja kaj od naštetega:

- ste kdaj v preteklosti imeli **hudo bolezen živčevja ali duševno bolezen** ali ste v **preteklosti zlorabljali opojne substance** (npr. alkohol ali droge).
Uporaba tega zdravila pri otrocih in mladostnikih z obstoječo ali s hudo psihično boleznijo v preteklosti ni dovoljena (glejte zgoraj poglavje "Ne uporabljajte zdravila PegIntron").
- se zdravite zaradi **duševne bolezni** ali ste se v preteklosti zdravili zaradi katere koli bolezni živčevja ali duševne motnje, vključno z **depresijo** (kot je občutek žalosti, potrnosti) ali s **samomorilnim ali morilskim vedenjem** (glejte poglavje 4. "Možni neželeni učinki").
- ste kdaj imeli **srčni infarkt** ali **težave s srcem**.
- imate **ledvično bolezen**; zdravnik vam bo morda predpisal manjši odmerek od običajnega in bo med zdravljenjem redno spremljal ledvične parametre v vaši krvi. Če uporabljate to zdravilo v kombinaciji z ribavirinom, bo moral zdravnik vas ali otroka, za katerega skrbite, bolj skrbno spremljati, da ugotovi morebitno zmanjšanje števila rdečih krvnih celic.
- imate **cirozo** ali druge **težave z jetri** (razen hepatitisa C).
- ste dobili simptome **prehlada** ali druge okužbe dihal, npr. **zvišano telesno temperaturo, kašelj** ali kakršne koli **težave z dihanjem**.
- imate **sladkorno bolezen** ali **visok krvni tlak**; zdravnik bo vas ali otroka, za katerega skrbite, morda napotil na pregled oči.
- ste imeli kakršno koli resno **bolezen, ki je vplivala na dihanje ali kri**.
- imate kožne bolezni, **luskavico** ali **sarkoidozo**, ker se lahko poslabšajo med uporabo tega zdravila.
- načrtujete **nosečnost**; pogovorite se z zdravnikom pred začetkom zdravljenja s tem zdravilom.
- imate **presajen organ**, bodisi ledvico ali jetra; zdravljenje z interferonom lahko poveča tveganje za zavrnitev presajenega organa. O tem se morate pogovoriti z zdravnikom.
- se zdravite tudi zaradi okužbe s **HIV** (glejte poglavje "Druga zdravila in zdravilo PegIntron").

- imate ali ste imeli okužbo z virusom hepatitisa B, ker vas bo zdravnik morda želel bolj skrbno spremljati.
Opozorilo: Prosimo, preberite poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi" v navodilu za uporabo **ribavirina**, preden ga začnete uporabljati v kombinaciji s tem zdravilom.

O težavah z zobmi in težavah v ustih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli to zdravilo v kombinaciji z ribavirinom. Lahko se vam razvijejo **bolezni dlesni**, kar lahko pripelje do izgube zob. Pojavijo se lahko **suha usta** ali **bruhanje**, kar lahko poškoduje vaše zobe. Pomembno je, da si temeljito ščetkate zobe dvakrat na dan, če bruhamo, da si temeljito sperete usta, in da redno hodite na pregled k zobozdravniku.

Med zdravljenjem imajo lahko nekateri bolniki **težave z očmi** ali v redkih primerih izgubijo vid. Zdravnik naj vam pred začetkom zdravljenja opravi pregled oči. V primeru kakršne koli spremembe vida, morate to povedati zdravniku in imeti takoj natančen pregled oči. Če vaše zdravstveno stanje lahko v prihodnje vodi do težav z očmi (npr. sladkorna bolezen ali visok krvni tlak), morate biti med zdravljenjem redne preglede oči. Če vaše očne bolezni postanejo resnejše, ali če se pojavijo nove, bo zdravljenje prekinjeno.

Med zdravljenjem z zdravilom PegIntron vam bo zdravnik morda svetoval, da pijete več tekočine, da bi preprečili pojav nizkega krvnega tlaka.

Pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem bo zdravnik pregledal kri, da se prepriča, da je zdravljenje varno in učinkovito.

Otroci in mladostniki

To zdravilo ni priporočljivo za uporabo pri bolnikih, mlajših od 3 let.

Druga zdravila in zdravilo PegIntron

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali otrok za katerega skrbite:

- jemljete ali ste pred kratkim jemali katerikoli zdravilo ali vitamine/prehranska dopolnila, vključno z zdravili, ki ste jih dobili brez recepta.
 - ste sočasno okuženi z **virusom humane imunsko pomanjkljivosti** (HIV- pozitivni) in z **virusom hepatitisa C** (HCV) in se zdravite z zdravili proti virusu HIV - [z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI) in/ali visoko aktivno protiretrovirusno terapijo (HAART)]. Zdravnik vas bo spremljal glede znakov in simptomov teh bolezni.
 - o Če uporabljate to zdravilo v kombinaciji z ribavirinom in z zdravili proti HIV, se lahko poveča tveganje za pojav laktacidoze, jetrne odpovedi in nenormalne krvne izvide: zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, belih krvnih celic in celic za strjevanje krvi, ki jim pravimo trombociti. Pri bolnikih z napredovalo boleznijo jeter, ki prejemajo HAART, je tveganje za poslabšanje delovanja jeter lahko večje, zato lahko dodatek tega zdravila samega ali v kombinaciji z ribavirinom to tveganje še poveča.
 - o Pri jemanju skupaj z **zidovudinom** ali **stavudinom** ni gotovo, če ribavirin spremeni delovanje teh zdravil. Zato boste redno napoteni na krvne preiskave, da se zdravnik prepriča, da se okužba z virusom HIV ne slabša. Če se poslabša, se bo zdravnik odločil, ali je pri vas potrebna sprememba zdravljenja z ribavirinom ali ne. Poleg tega se pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo tega zdravila in ribavirina skupaj z **zidovudinom**, lahko poveča tveganje za pojav anemije (majhno število rdečih krvnih celic). Zato sočasne uporabe zidovudina in kombinacije tega zdravila in ribavirina ne priporočamo.
- Opozorilo: Prosimo, preberite poglavje "Druga zdravila" v navodilu za uporabo **ribavirina**, preden ga začnete uporabljati v kombinaciji s tem zdravilom.
- jemljete **telbivudin**. Če jemljete **telbivudin** s tem zdravilom ali katerim koli interferonskim zdravilom za injiciranje, imate povečano tveganje za nastanek periferne nevropatije (odrevenelost, mravljinca in/ali pekoč občutek v rokah in/ali nogah). Ti učinki so lahko tudi resnejši, zato tega zdravila ne smete uporabljati sočasno s telbivudinom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

V študijah na brejih živalih so interferoni včasih povzročili splav. Učinek tega zdravila na nosečnost pri človeku ni znan. Dekleta in ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s tem zdravilom uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Ribavirin je lahko zelo škodljiv za plod, zato morate vi in vaš partner upoštevati **posebne previdnostne ukrepe** glede spolnih odnosov, če obstaja kakršna koli možnost za zanositev:

- če ste **dekle** ali **ženska** v rodni dobi in jemljete ribavirin:

Test nosečnosti mora biti pri vas negativen pred zdravljenjem, vsak mesec med zdravljenjem in še 4 mesece po zaključku zdravljenja. V času jemanja ribavirina in še 4 mesece po zaključku zdravljenja morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pogovorite se o tem z zdravnikom.

- če ste **moški** in jemljete ribavirin:

Ne smete imeti spolnih odnosov z nosečo žensko brez **uporabe kondoma**. Če vaša partnerka sicer trenutno ni noseča, a je v rodni dobi, mora opraviti test nosečnosti vsak mesec med vašim zdravljenjem in še 7 mesecev po koncu zdravljenja. V času jemanja ribavirina in še 7 mesecev po zaključku zdravljenja morate vi ali vaša partnerka uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pogovorite se o tem z zdravnikom.

Dojenje

Ni znano, ali je to zdravilo prisotno v materinem mleku. Zato **ne smete dojiti**, če uporabljate to zdravilo. Posvetujte se z zdravnikom.

Opozorilo: Prosimo preberite poglavje "Nosečnost in dojenje" v navodilu za uporabo **ribavirina**, preden ga začnete uporabljati v kombinaciji s tem zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ste med zdravljenjem s tem zdravilom utrujeni, zaspani ali zmedeni, ne vozite in ne upravljajte z orodji ali stroji.

Zdravilo PegIntron vsebuje saharozo

To zdravilo vsebuje saharozo. Če ne prenašate določenih sladkorjev, se posvetujte z zdravnikom preden začnete uporabljati to zdravilo.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 0,7 ml, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo PegIntron

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Splošni podatki o uporabi tega zdravila

Zdravnik je pravilni odmerek tega zdravila določil glede na vašo telesno maso ali telesno maso otroka, za katerega skrbite. Če bo potrebno, bo morda odmerek spremenil med zdravljenjem.

To zdravilo je namenjeno subkutani uporabi. To pomeni, da se s kratko injeksijsko iglo injicira v maščevje tik pod kožo. Če si zdravilo injicirate sami, boste dobili navodila, kako pripraviti in si ga injicirati. **Podrobna navodila za podkožno injiciranje so priložena na koncu teh navodil (glejte poglavje "Kako si sami injicirate zdravilo PegIntron").**

Voda za injekcije in PegIntron prašek sta na voljo v ločenih ampulah. Odmerek si pripravite z dodajanjem vode za injekcije v PegIntron prašek, tik preden ga nameravate injicirati, in ga uporabite takoj. Pred uporabo si natančno oglejte raztopino, katero ste pripravili. Raztopina mora biti bistra in

brezbarvna. Raztopine ne smete uporabiti, če je obarvana (sprememba v prvotni barvi raztopine) ali če so v njej vidni delci. Morebitno raztopino, ki po injiciranju zdravila še ostane v viali, zavrzite. Za navodila o odstranjevanju zdravila glejte poglavje 5 "Shranjevanje zdravila PegIntron".

To zdravilo si injicirajte enkrat na teden, vedno na isti dan. Injiciranje vedno ob istem času na določeni dan v tednu vam bo pomagalo, da ne pozabite na zdravilo.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Ne prekoračite priporočenega odmerka in zdravilo uporabljajte toliko časa, kot vam je predpisano.

Če vam zdravnik predpiše to zdravilo z ribavirinom ali z ribavirinom in boceprevirjem, prosimo, preberite navodila za uporabo ribavirina in boceprevirja, preden začnete s kombiniranim zdravljenjem.

Uporaba pri odraslih – zdravilo PegIntron v kombiniranem zdravljenju

Kadar uporabljate to zdravilo skupaj s kapsulami ribavirina, je odmerek običajno 1,5 mikrograma na kilogram telesne mase enkrat na teden. Če imate ledvično bolezen, bo vaš odmerek lahko manjši, odvisno od delovanja ledvic.

Uporaba pri odraslih – zdravilo PegIntron samo

Kadar se to zdravilo uporablja samostojno, je odmerek običajno 0,5 ali 1,0 mikrogram na kilogram telesne mase enkrat na teden, 6 mesecev do 1 leto. Če imate ledvično bolezen, bo vaš odmerek lahko manjši, odvisno od delovanja ledvic. Zdravnik bo določil pravi odmerek za vas.

Uporaba pri otrocih, starih 3 leta ali več, in mladostnikih

Zdravilo PegIntron se uporablja v kombinaciji z ribavirinom. Odmerek zdravila PegIntron se določi z izračunom, ki upošteva telesno višino in telesno maso. Zdravnik bo določil pravi odmerek za vas ali otroka, za katerega skrbite. Vaše zdravljenje ali zdravljenje otroka, za katerega skrbite, traja do 1 leta, odvisno od zdravnikove presoje.

Vsi bolniki

Če si to zdravilo injicirate sami, morate vedno preveriti, ali je na pakiranju zdravila, ki ste ga prejeli, jasno naveden odmerek, ki ga je predpisal zdravnik.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila PegIntron, kot bi smeli

Čimprej povejte zdravniku ali zdravstvenemu delavcu ali zdravniku ali zdravstvenemu delavcu otroka, za katerega skrbite.

Če ste pozabili vzeti zdravilo PegIntron

Uporabite odmerek tega zdravila takoj, ko se spomnite, vendar le v času 1-2 dni po pozabljenem odmerku. Če je čas za vašo naslednjo injekcijo zelo blizu, ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek, ampak zdravljenje nadaljujte kot ponavadi.

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom ali z zdravnikom ali farmacevtom otroka, za katerega skrbite.

4.1. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Čeprav ni nujno, da se bodo pojavili vsi navedeni neželeni učinki, boste morda potrebovali zdravniško pomoč, če se pojavijo. Ko se to zdravilo uporablja samostojno, je manj verjetno, da se pojavijo nekateri od teh učinkov, nekateri učinki pa se sploh ne pojavijo.

Psihiatrične motnje in bolezni osrednjega živčevja:

Nekateri bolniki postanejo med uporabo tega zdravila samega ali v okviru kombiniranega zdravljenja z ribavirinom depresivni. V nekaterih primerih so se pri ljudeh pojavile misli, kako ogroziti življenje drugih, samomorilne misli ali agresivno vedenje (včasih usmerjeno proti drugim). Nekaj bolnikov je dejansko naredilo samomor. Če opazite, da postajate depresivni oz. imate samomorilne misli oz. se je

vaše obnašanje spremenilo, morate poiskati nujno medicinsko pomoč. Prosite družinskega člana ali dobrega prijatelja, naj vam pomaga biti pozoren na znake depresije ali spremembe vedenja.

Otroci in mladostniki so še posebej nagnjeni k depresiji, kadar so zdravljeni s tem zdravilom in ribavirinom. Takoj se posvetujte z zdravnikom ali poiščite nujno medicinsko pomoč, če kažejo neobičajne simptome vedenja, se počutijo depresivno ali če želijo škodovati sebi ali drugim.

Rast in razvoj (otroci in mladostniki):

V času enoletnega zdravljenja s tem zdravilom v kombinaciji z ribavirinom nekateri otroci in mladostniki niso zrastle in niso pridobili na telesni masi toliko, kot bi pričakovali. Nekateri otroci tudi niso dosegli pričakovane telesne višine v obdobju 1 do 5,5 let po zaključku zdravljenja.

Takoj se posvetujte z zdravnikom, če med zdravljenjem opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- težave z dihanjem (vključno s kratko sapo),
- depresija,
- težave s spanjem, mišljenjem ali koncentracijo, omotica,
- hude želodčne bolečine ali krči,
- zvišana telesna temperatura ali mrzlica, ki se začne po nekaj tednih zdravljenja,
- bolečine v mišicah ali vnetje mišic (včasih hudo).

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bolečine v prsih, spremenjen srčni utrip,
- zmedenost,
- težave ostati buden, občutek omrtvičenosti ali mravljincev,
- bolečine v križu ali ob strani, težave pri uriniranju ali nezmožnost uriniranja,
- težave z očmi, vidom ali sluhom,
- močna ali boleča pordelost kože ali sluznic,
- hude krvavitve iz nosu, dlesni, ali katerega koli drugega dela telesa.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- želja škodovati sebi,
- halucinacije.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- konvulzije (epileptični napadi),
- kri ali krvni strdki v blatu (ali črno, smolasto blato).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- želja škodovati drugim.

Ostali neželeni učinki, o katerih so poročali **pri odraslih**, so:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- depresija, razdražljivost, težave z usnavanjem ali zbujanje, tesnoba ali živčnost, težave s koncentracijo, nihanje razpoloženja,
- glavobol, omotica, občutek utrujenosti, mrzlica s tresenjem, zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, virusna okužba, šibkost,
- oteženo dihanje, faringitis (vneto grlo), kašelj,
- bolečine v želodcu, bruhanje, siljenje na bruhanje, driska, izguba apetita, hujšanje, suha usta,
- izpadanje las, srbenje, suha koža, izpuščaj, draženje ali pordelost (in redko poškodbe kože) na mestu injiciranja,
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (ki lahko povzroči utrujenost, kratko sapo, omotico), zmanjšanje nekaterih belih krvnih celic (ki vas naredi bolj dovzetne za različne okužbe),
- bolečine v sklepih in mišicah, mišične in kostne bolečine.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila celic za strjevanje krvi, ki jim pravimo trombociti, kar lahko vodi do nagnjenosti k nastanku podplutb in spontanih krvavitv, presežek sečne kisline v krvi (kot pri gotiki), nizka raven kalcija v krvi,
- zmanjšano delovanje žleze ščitnice (lahko povzroči utrujenost, depresijo, povečanje občutljivosti za mraz in druge simptome), povečano delovanje žleze ščitnice (lahko povzroči živčnost, neprenašanje vročine, pretirano potenje, izgubo telesne mase, palpitacije, tresenje), otekle žleze (otekle bezgavke), žeja,
- spremenjeno obnašanje ali agresivno obnašanje (včasih usmerjeno proti drugim), vznemirjenost, živčnost, občutek zaspanosti, težave s spanjem, nenormalne sanje, izguba zanimanja za dejavnosti, izguba zanimanja za spolnost, težave z erekcijo, povečan apetit, zmedenost, tresenje roke, slaba koordinacija, vertigo (vrtoглаvica), odrevenelost, bolečina ali mravljinca, povečan ali zmanjšan občutek na dotik, napete mišice, bolečine v udih, artritis, migrena, povečano znojenje,
- boleče ali vnete oči, zamegljen vid, suhe ali solzne oči, sprememba sluha/izguba sluha, zvonjenje v ušesih,
- sinusitis, okužbe dihal, zamašen nos ali izcedek iz nosu, težave z govorom, krvavitev iz nosu, herpes (herpes simplex), glivne ali bakterijske okužbe, okužbe ušes/bolečine v ušesih,
- prebavne motnje (razdražen želodec), zgaga, pordelost ali afte v ustih, pekoč občutek na jeziku, pordelost dlesni ali krvavitve iz dlesni, zaprtje, vetrovi (flatulenca), napihnjenost, hemoroidi, vnet jezik, spremembe okusa, težave z zobmi, prekomerna izguba vode iz telesa, povečana jetra,
- luskavica (psoriza), občutljivost na sončno svetlobo, izpuščaji s priliznjenimi pikčastimi spremembami, pordelost kože ali kožne bolezni, oteklost obraza, oteklost dlani ali stopal, ekcem (vnetja, rdeča, srbeča in suha koža z morebitnimi spremembami in izcedkom), akne, koprivnica, nenormalna tekstura las, bolezni nohtov, bolečina na mestu injiciranja,
- težavne, neredne menstruacije ali odsotnost menstruacije, nenormalno močna in podaljšana menstruacija, težave z jajčniki ali nožnico, bolečine v prsih, težave s spolnostjo, draženje prostate, povečana potreba po odvajanju vode,
- bolečine v prsih, bolečina na desni strani pod rebri, slabo počutje, znižan ali zvišan krvni tlak, občutek šibkosti, navali vročine, palpitacije (razbijanje srca), hitro bitje srca.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- samomor, poskus samomora, mišljeno ogroziti svoje življenje, panični napad, blodnje, halucinacije,
- preobčutljivostna reakcija na zdravilo, srčni napad, vnetje trebušne slinavke, bolečine v kosteh in sladkorna bolezen,
- spremembe na očesni ozadju (belkaste lise na očesni mrežnici).

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- diabetična ketoacidoza (nujno zdravstveno stanje s povišanim nivojem ketonov v krvi zaradi nenadzorovane sladkorne bolezni),
- epileptični napadi (konvulzije) in bipolarni motnje (motnje v razpoloženju z značilnimi izmenjavami žalosti in navdušenja),
- očesne težave vključno s spremembami vida, poškodbe mrežnice, obstrukcija mrežnične arterije, vnetje vidnega živca, otekanje oči,
- kongestivno srčno popuščanje, motnje srčnega ritma, perikarditis (vnetje osrčnika), vnetje in degeneracija mišičnega tkiva in perifernih živcev, ledvične težave, sarkoidoza (bolezen, za katero so značilni trdovratno zvišana telesna temperatura, hujšanje, bolečine in otekanje sklepov, kožne spremembe in otekle bezgavke).

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- aplastična anemija, možganska kap (cerebrovaskularni inzulit), toksična epidermalna nekroliza/Stevensov sindrom/multiformni eritem (spekter izpuščajev različnih stopenj jakosti, vključno s smrtnimi, ki so lahko povezani s pojavom mehurjev na ustni, nosni ali očesni sluznici ter na drugih sluznicah in luščenje prizadetega predela kože).
- zelo redko se je pri zdravljenju z alfa interferoni pojavila izguba zavesti, večinoma pri starejših bolnikih, ki so se zdravili z visokimi odmerki.

Neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- aplazija rdečih krvnih celic (stanje, pri katerem telo preneha ali zmanjša izdelovanje rdečih krvnih celic). To povzroči hudo anemijo, med njene simptome pa sodita neobičajna utrujenost in pomanjkanje energije.
- paraliza obraznega živca (šibkost in povešanje ene strani obraza), hude alergijske reakcije, kot je angioedem (alergijska reakcija na koži, za katero so značilne otekline kože in podkožja, sluznic in včasih notranjih organov), manija (prekomerno ali nerazumno navdušenje), perikardni izliv (nabiranje tekočine med perikardom (osrčnikom) in samim srcem), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (avtoimuna vnetna bolezen, ki prizadene oči, kožo in ušesne membrane ter ovojnice možganov in hrbtenjače), sprememba barve jezika.
- misli, kako ogroziti življenje drugih.
- pljučna fibroza (brazgotinjenje pljuč).
- pljučna arterijska hipertenzija – bolezen, ki povzroči hudo zoženje krvnih žil v pljučih, katere posledica je visok krvni tlak v žilah, po katerih kri teče iz srca v pljuča. Pojavi se lahko zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot so okužba z virusom HIV ali hude težave z jetri (ciroza). Neželeni učinek se lahko pojavi ob različnih časovnih točkah zdravljenja, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z zdravilom PegIntron.
- reaktivacija hepatitisa B pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV/HBV (ponovni pojav bolezni hepatitisa B).

Če ste **odrasel bolnik, sočasno okužen z virusoma HCV in HIV, in se zdravite s shemo HAART**, lahko dodatek tega zdravila in ribavirina pri vas poveča tveganje za pojav laktacidoze, jetrne odpovedi in nastanka motenj krvi (zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, ki prenašajo kisik, določenih belih krvnih celic, s katerimi se telo bojuje proti okužbam, in celic za strjevanje krvi, ki jim pravimo trombociti).

Naslednji drugi neželeni učinki (ki niso navedeni zgoraj) so se pojavili pri uporabi kombinacije tega zdravila in kapsul ribavirina (odrasli) pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi z virusoma HCV in HIV in so prejeli zdravljenje s shemo HAART:

- peroralna kandidiaza (sor v ustih),
- motnje presnove maščob,
- zmanjšano število limfocitov CD4,
- zmanjšan apetit,
- bolečine v hrbtu,
- hepatitis,
- bolečine v udih,
- nenormalni izvidi različnih laboratorijskih preiskav krvi.

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Pri otrocih in mladostnikih so se pojavili naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- izguba apetita, omotica, glavobol, bruhanje, siljenje na bruhanje, želodčne bolečine,
- zapiranje las, suha koža, bolečine v sklepih in mišicah, pordelost na mestu injiciranja,
- občutek razdražljivosti, občutek utrujenosti, slabo počutje, bolečine, mrzlica, zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, šibkost, zmanjšana rast (višina in telesna masa glede na starost),
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, ki lahko povzroči utrujenost, kratko sapo, omotico.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- glivične okužbe, navaden prehlad, herpesni izpuščaji, faringitis (vnetje grla), sinusitis, okužba ušes, kašelj, bolečine v grlu, občutek mrazenja, očne bolečine,
- zmanjšanje števila celic za strjevanje krvi, ki jim pravimo trombociti, kar lahko vodi do nagnjenosti k nastanku podplutb in spontanih krvavitev, otekle žleze (otekle bezgavke), nenormalni izvidi krvnih preiskav delovanja žleze ščitnice, zmanjšanje delovanja žleze ščitnice, ki lahko povzroči utrujenost, depresijo, povečanje občutljivosti na mraz in druge simptome,

- želja ali namen poškodovati sebe, agresivno vedenje, vznemirjenost, jeza, spremembe razpoloženja, živčnost ali nemir, depresija, občutek tesnobe, težave z usnavanjem ali zbujanje, čustvena nestabilnost, slaba kakovost spanja, občutek zaspanosti, motnje pozornosti,
- spremembe okusa, driska, razdražen želodec, bolečine v ustih,
- omedlevica, palpitacije (razbijanje srca), hiter srčni utrip, navali vročine, krvavitve iz nosu,
- ranice v ustih, luščenje ustnic in razpoke v ustnih koticah, izpuščaj, pordelost kože, srbenje, ekcem (vneta, rdeča, srbeča in suha koža z morebitnimi spremembami z izcedkom), akne,
- bolečine v hrbtu, mišične in kostne bolečine, bolečine v udih, suhost, bolečine, izpuščaj, draženje ali srbenje na mestu injiciranja.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- bolečine ali težave pri uriniranju, pogosto uriniranje, prisotnost čezmerne količine beljakovin v urinu, boleče menstruacije,
- srbenje v predelu zadnjika (podančice ali askaride), vnetje želodčne in črevesne sluznice, vnetje dlesni, povečana jetra,
- nenormalno vedenje, čustvene motnje, strah, nočne more, tresenje, zmanjšana občutljivost na dotik, občutek odrevenelosti ali mravljincev, bolečina, ki seva vzdolž poteka enega ali več živcev, zaspanost,
- krvavitev iz sluznice, ki pokriva notranjo površino očesnih vek, srbenje oči, očne bolečine, zamagljen vid, neprenašanje svetlobe,
- nizek krvni tlak, bledica, neugodje v nosu, izcedek iz nosu, piskanje v prsih, težave z dihanjem, bolečine ali neugodje v prsih,
- pordelost, otekanje, bolečine po koži, pasasti izpuščaj, občutljivost kože na sončno svetlobo, izpuščaj s privzdignjenimi pikčastimi spremembami, obarvanost kože, luščenje kože, skrajšanje mišičnega tkiva, trzanje mišic, obrazne bolečine, podplutbe.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

Opozorilo za odrasle bolnike, ki imajo predpisano zdravljenje s tem zdravilom, boceprevirjem in ribavirinom: Prosimo, preberite poglavje "Možni neželeni učinki" v teh navodilih za uporabo.

5. Shranjevanje zdravila PegIntron

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Rekonstituirano raztopino (raztopino, ki ste jo pripravili z dodajanjem vode za injekcije k PegIntron prahu) uporabite takoj ali v roku 24 ur, če ste jo medtem shranili v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite spremembo barve praška, ki mora biti bele barve.

Rekonstituirana raztopina mora biti bistra in brezbarvna. Ne uporabljajte je, če je obarvana ali če so v njej vidni delci. Viale PegIntron so le za enkratno uporabo. Vse neporabljene ostanke zavržite.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo PegIntron

- Učinkovina je peginterferon alfa-2b.

PegIntron 50 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 50 mikrogramov peginterferona alfa-2b, merjeno na proteinski osnovi.

Po priporočeni rekonstituciji ima raztopina v viali koncentracijo 50 mikrogramov/0,5 ml.

PegIntron 80 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 80 mikrogramov peginterferona alfa-2b, merjeno na proteinski osnovi.

Po priporočeni rekonstituciji ima raztopina v viali koncentracijo 80 mikrogramov/0,5 ml.

PegIntron 100 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 100 mikrogramov peginterferona alfa-2b, merjeno na proteinski osnovi.

Po priporočeni rekonstituciji ima raztopina v viali koncentracijo 100 mikrogramov/0,5 ml.

PegIntron 120 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 120 mikrogramov peginterferona alfa-2b, merjeno na proteinski osnovi.

Po priporočeni rekonstituciji ima raztopina v viali koncentracijo 120 mikrogramov/0,5 ml.

PegIntron 150 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 150 mikrogramov peginterferona alfa-2b, merjeno na proteinski osnovi.

Po priporočeni rekonstituciji ima raztopina v viali koncentracijo 150 mikrogramov/0,5 ml.

- Pomožne snovi so:

Prašek: natrijev hidrogenfosfat, brezvodni; natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, saharoza in polisorbitat 80

Vehikel: voda za injekcije

Izgled zdravila PegIntron in vsebina pakiranja

To zdravilo je prašek in vehikel (tekočina) za raztopino za injiciranje.

Bel prašek je v 2 ml stekleni viali, bister in brezbarven vehikel pa v 2 ml stekleni ampuli.

Zdravilo PegIntron je na voljo v različnih velikostih pakiranj:

- 1 viala praška za raztopino za injiciranje in 1 ampula vehikla za injiciranje;
- 1 viala praška za raztopino za injiciranje, 1 ampula vehikla za injiciranje, 1 injekcijska brizga, 2 injekcijski igli in 1 čistilni tampon;
- 4 viala praška za raztopino za injiciranje in 4 ampule vehikla za injiciranje;
- 4 viala praška za raztopino za injiciranje, 4 ampule vehikla za injiciranje, 4 injekcijske brizge, 8 injekcijskih igel in 4 čistilni tamponi;
- 6 vial praška za raztopino za injiciranje in 6 ampul vehikla za injiciranje;
- 12 vial praška za raztopino za injiciranje in 12 ampul vehikla za injiciranje, 12 injekcijskih brizg, 24 injekcijskih igel in 12 čistilnih tamponov.

Na tegu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemska

Izdelovalec

SP Labo N.V.

Industriepark, 30

B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD 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
msdinfo@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 80074462 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0)1892 467272
medicalinformationuk@merck.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Kako si sami injicirate zdravilo PegIntron?

Zdravstveni delavec vas bo naučil, kako si to zdravilo injicirate sami. Ne skušajte si injicirati zdravila, če niste prepričani, da razumete postopek in vse zahteve za samoinjiciranje. Naslednja navodila pojasnjujejo, kako si sami injicirate to zdravilo. Natančno jih preberite in sledite vsakemu koraku posebej.

Priprava

Pred začetkom si pripravite vse potrebne pripomočke:

- vialo s praškom zdravila PegIntron za injekcije;
- ampulo vode za injekcije - vehikel oz. topilo za pripravo zdravila PegIntron za injiciranje;
- 1 ml brizgo;
- dolgo iglo (npr. 0,8 × 40 mm [21 gauge 1,5 inch]), ki jo boste uporabili za dodajanje vode za injekcije v vialo s praškom PegIntron;
- kratko iglo (npr. 0,3 × 13 mm [30 gauge 0,5 inch]) za subkutano injiciranje;
- čistilni tampon.

Temeljito si umijte roke.

Rekonstitucija praška PegIntron za injekcije

Pred rekonstitucijo je to zdravilo videti bodisi kot bela trdna snov v obliki tablete, ki je cela ali v koščkih, ali kot bel prašek.

Ko se bo celotna količina vehikla pomešala s celotno količino PegIntron praška, bo dosežena pravilna koncentracija za merjenje odmerka (t.j. 0,5 ml vsebuje označeno količino učinkovine).

Manjša količina zdravila se izgubi med pripravo tega zdravila za injiciranje, ko odmerjamo odmerke in ga injiciramo. Zato vsaka viala vsebuje dodatno količino vehikla in PegIntron praška, kar zagotavlja dajanje predpisanega odmerka v 0,5 ml raztopine zdravila PegIntron.

- Odstranite zaščitni pokrovček z viala zdravila PegIntron.
- Očistite gumijasto zgornjo površino viala s čistilnim tamponom. Tampon lahko spravite, da boste z njim očistili še kožo, kamor boste injicirali odmerek.
- Brizgo vzemite iz ovojnine in **se ne dotikajte vrha brizge.**
- Vzemite dolgo iglo in jo trdno namestite na vrh brizge.
- Z igle odstranite zaščitni pokrovček, ne da bi se dotaknili igle, in brizgo z iglo obdržite v roki.
- Narahlo potrkajte ob vrh ampule z vehiklom oz. topilom, tako da bo vsa tekočina stekla na dno ampule.
- Odlomite vrh ampule z vehiklom.
- Vstavite iglo v ampulo z vehiklom in posesajte celotno količino vehikla iz nje.
- Nato zabodite iglo skozi gumijasti zgornji del viala zdravila PegIntron. Nežno prislonite konico igle ob steno viala, ne da bi se dotaknili očiščenega zgornjega dela viala z rokami.
- **POČASI** vbizgajte topilo. Curek tekočine naj bo usmerjen v steno viala. Curka ne smete usmeriti navpično v belo trdno snov oz. prašek ali tekočine vbizgati hitro, saj bi to povzročilo več mehurčkov. Raztopina je lahko nekaj minut videti motna ali polna mehurčkov. To je pričakovano in ni razlog za skrb.
- Da boste raztopili celotno vsebino viala zdravila PegIntron, jo nežno obračajte skupaj z iglo na brizgi, ki je še v viali, dokler ne bo vsebina viala popolnoma raztopljena.
- **Ne stresajte**, ampak nežno obračajte vialo narobe, da se bo popolnoma raztopil tudi prašek na vrhu viala.
- Vsebina naj bi bila zdaj popolnoma raztopljena.
- Vialo postavite pokonci in pustite, da vsi mehurčki v raztopini splavajo na gladino. Ko so vsi mehurčki splavali na vrh raztopine, bi morali imeti bistro raztopino z majhnim obročem drobnih mehurčkov okoli vrha raztopine. To raztopino uporabite takoj. Če je ne morete uporabiti takoj, lahko raztopino hranite v hladilniku do 24 ur.

Merjenje odmerka zdravila PegIntron iz rekonstituiranega praška za injekcije

Vialo in brizgo držite obrnjeno narobe v eni roki. Prepričajte se, da je vrh igle v rekonstituirani raztopini PegIntron. Drugo roko imejte prosto za premikanje bata. Počasi potegnite bat nazaj in v brizgo posesajte malo več od odmerka, ki vam ga je predpisal zdravnik.

Držite brizgo z iglo v viali obrnjeno navzgor. Snemite brizgo z dolge igle. Pustite iglo v viali in se ne dotikajte vrha brizge. Vzemite kratko iglo in jo trdno namestite na vrh brizge. Snemite zaščitni pokrovček z igle na brizgi in preverite, ali so v brizgi zračni mehurčki. Če vidite enega ali več mehurčkov, potegnite bat nekoliko nazaj. Narahlo trkajte po brizgi z iglo obrnjeno navpično navzgor, dokler mehurčki ne izginejo. Bat počasi potisnite navzgor do pravilnega odmerka. Nataknite zaščitni pokrovček nazaj na iglo in brizgo z iglo položite na ravno podlago.

Prepričajte se, da je raztopina pri sobni temperaturi do 25 °C. Če je raztopina hladna, brizgo ogrejte med dlanmi. Rekonstituirano raztopino pred uporabo vizualno preglejte: ne uporabite je, če je spremenila barvo ali če so v njej delci. Zdaj ste pripravljeni na injiciranje odmerka.

Injiciranje raztopine

Izberite si mesto injiciranja. Najprimernejša mesta za injiciranje so predeli, kjer je med kožo in mišicami plast maščobnega tkiva. To so stegno, zunanja stran nadlakti (za injiciranje zdravila na tem mestu boste morda potrebovali pomoč druge osebe) in trebuh (razen popka in pasu). Če ste zelo suhi, za injiciranje uporabljajte le stegno ali zunanjo stran nadlakti.

Vsakič uporabite drugo mesto injiciranja.

Očistite in dezinficirajte kožo na mestu, kamor boste injicirali, in počakajte, da se posuši. Snemite zaščitni pokrovček z igle. Z eno roko pridvignite kožo v gubo. Z drugo roko primite brizgo tako, kot bi držali svinčnik. Zabodite iglo v stisnjeno kožo pod kotom približno 45°. Ko je igla zabodena, spustite kožno gubo in z isto roko primite brizgo. Z drugo roko zelo narahlo potegnite bat ven. Če pride v brizgo kri, je igla zabodena v žilo. Ne injicirajte na to mesto. Izvlecite iglo in ponovite postopek. Raztopino injicirajte tako, da bat previdno potisnete do konca.

Izvlecite iglo naravnost ven iz kože. Po potrebi za nekaj sekund pritisnite na injekcijsko mesto z majhnim obližem ali sterilno gazo. Injekcijskega mesta ne masirajte. Če krvavi, ga pokrijte z obližem. Vialo, ampulo in injekcijski set za enkratno uporabo morate zavreči. Brizgo in igli varno zavržite v zaprt vsebnik.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

PegIntron 50 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

PegIntron 80 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

PegIntron 100 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

PegIntron 120 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

PegIntron 150 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
peginterferon alfa-2b

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo PegIntron in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo PegIntron
3. Kako uporabljati zdravilo PegIntron
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila PegIntron
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo PegIntron in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina v tem zdravilu je protein peginterferon alfa-2b, ki spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo interferoni. Interferone izdeluje vaš telesni imunski sistem za pomoč pri premagovanju okužb in hudih bolezni. To zdravilo se injicira v vaše telo in nato deluje na vaš imunski sistem. To zdravilo se uporablja za zdravljenje kroničnega hepatitisa C, ene od virusnih okužb jeter.

Odrasli

Uporabo kombinacije tega zdravila z ribavirinom in boceprevirjem priporočamo pri nekaterih vrstah kronične okužbe z virusom hepatitisa C (imenovane tudi okužba HCV) pri odraslih, starih 18 let ali več. Lahko se uporablja pri odraslih, ki se predhodno niso zdravili zaradi okužbe z virusom hepatitisa C ali so predhodno uporabljali zdravila, imenovana interferoni in pegilirani interferoni.

Kombinirano zdravljenje s tem zdravilom in ribavirinom je priporočljivo pri odraslih, starih 18 let ali več, ki predhodno niso bili zdravljeni s tem zdravilom. To vključuje odrasle osebe, ki imajo sočasno klinično stabilno okužbo z virusom HIV (virus humane imunske pomanjkljivosti). Ta kombinacija se lahko uporablja tudi za zdravljenje odraslih, ki se predhodno niso odzvali na kombinirano terapijo z interferonom alfa ali peginterferonom alfa in ribavirinom ali na monoterapijo z interferonom alfa.

Če je za vaše zdravstveno stanje uporaba ribavirina nevarna ali če ste že imeli težave pri uporabi ribavirina, vam bo zdravnik najverjetneje predpisal samo to zdravilo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Otroci in mladostniki

To zdravilo se uporablja v kombinaciji z ribavirinom pri otrocih, starih 3 leta ali več, in mladostnikih, ki se predhodno niso zdravili zaradi kroničnega hepatitisa C.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo PegIntron

Ne uporabljajte zdravila PegIntron

Pred začetkom zdravljenja **morate povedati zdravniku**, če za vas ali otroka, za katerega skrbite, velja kaj od naštetega:

- ste **alergični** na peginterferon alfa-2b ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- ste **alergični** na kateri koli interferon.
- ste kdaj imeli hude **težave s srcem**.
- imate **srčno bolezen**, ki v zadnjih 6 mesecih ni bila dobro nadzorovana.
- imate kakšno hujšo bolezen, zaradi katere se počutite zelo šibki.
- imate avtoimunski hepatitis ali kakršne koli druge težave z **imunskim sistemom**.
- jemljete zdravila, ki zavirajo (slabijo) imunski sistem.
- imate napredovalo, nenadzorovano **jetrno bolezen** (razen hepatitisa C).
- imate **bolezen ščitnice**, ki z zdravili ni dobro nadzorovana.
- imate **epilepsijo**, bolezen, ki povzroča konvulzije (napade krčev).
- če se zdravite s **telbivudinom** (glejte poglavje "Druga zdravila in zdravilo PegIntron").

Zdravila PegIntron **ne smete uporabljati**, če katero od zgoraj naštetih stanj velja za vas ali otroka, za katerega skrbite.

Poleg tega otroci in mladostniki **ne smejo uporabljati** tega zdravila, če so kdaj imeli **resno bolezen živčevja ali resno duševno bolezen**, kot na primer **hudo depresijo** ali **misli na samomor**.

Opozorilo: Prosimo, preberite tudi poglavje "Ne uporabljajte zdravila" v navodilih za uporabo **ribavirina in boceprevirja**, preden ju začnete uporabljati v kombinaciji s tem zdravilom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Če se pojavi huda alergijska reakcija (npr. težave z dihanjem, piskanje v pljučih ali koprivnica), nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

Pred začetkom uporabe tega zdravila se posvetujte z zdravnikom, če za vas ali vašega otroka velja kaj od naštetega:

- ste kdaj v preteklosti imeli hudo **bolezen živčevja ali duševno bolezen** ali ste v **preteklosti zlorabljali opojne substance** (npr. alkohol ali droge).
Uporaba tega zdravila pri otrocih in mladostnikih z obstoječo ali s hudo psihično boleznijo v preteklosti ni dovoljena (glejte zgoraj poglavje "Ne uporabljajte zdravila PegIntron").
- se zdravite zaradi **duševne bolezni** ali ste se v preteklosti zdravili zaradi katere koli bolezni živčevja ali duševne motnje, vključno z **depresijo** (kot je občutek žalosti, potrtosti) ali s **suicidnim ali morilnim vedenjem** (glejte poglavje 4. "Možni neželeni učinki").
- ste kdaj imeli **srčni infarkt ali težave s srcem**.
- imate **ledvično bolezen**; zdravnik vam bo morda predpisal manjši odmerek od običajnega in bo med zdravljenjem redno spremljal ledvične parametre v vaši krvi. Če uporabljate to zdravilo v kombinaciji z ribavirinom, bo moral zdravnik vas ali otroka, za katerega skrbite, bolj skrbno spremljati, da ugotovi morebitno zmanjšanje števila rdečih krvnih celic.
- imate **cirozo** ali druge **težave z jetri** (razen hepatitisa C).
- ste dobili simptome **prehlada** ali druge okužbe dihal, npr. **zvišano telesno temperaturo, kašelj** ali kakršne koli **težave z dihanjem**.
- imate **sladkorno bolezen** ali **visok krvni tlak**; zdravnik bo vas ali otroka, za katerega skrbite, morda napotil na pregled oči.
- ste imeli kakršno koli resno **bolezen, ki je vplivala na dihanje ali kri**.
- imate kožne bolezni, **luskavico** ali **sarkoidozo**, ker se lahko poslabšajo med uporabo tega zdravila.

- načrtujete **nosečnost**; pogovorite se z zdravnikom pred začetkom zdravljenja s tem zdravilom.
- imate **presajen organ**, bodisi ledvico ali jetra; zdravljenje z interferonom lahko poveča tveganje za zavrnitev presajenega organa. O tem se morate pogovoriti z zdravnikom.
- se zdravite tudi zaradi okužbe s **HIV** (glejte poglavje "Druga zdravila in zdravilo PegIntron").
- imate ali ste imeli okužbo z virusom hepatitisa B, ker vas bo zdravnik morda želel bolj skrbno spremljati.

Opozorilo: Prosimo, preberite poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi" v navodilu za uporabo **ribavirina**, preden ga začnete uporabljati v kombinaciji s tem zdravilom.

O težavah z zobmi in težavah v ustih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli to zdravilo v kombinaciji z ribavirinom. Lahko se vam razvijejo **bolezni dlesni**, kar lahko pripelje do izgube zob. Pojavijo se lahko **suha usta** ali **bruhanje**, kar lahko poškoduje vaše zobe. Pomembno je, da si temeljito ščetkate zobe dvakrat na dan, če bruhamo, da si temeljito sperete usta, in da redno hodite na pregled k zobozdravniku.

Med zdravljenjem imajo lahko nekateri bolniki **težave z očmi** ali v redkih primerih izgubijo vid. Zdravnik naj vam pred začetkom zdravljenja opravi pregled oči. V primeru kakršne koli spremembe vida, morate to povedati zdravniku in imeti takoj natančen pregled oči. Če vaše zdravstveno stanje lahko v prihodnje vodi do težav z očmi (npr. sladkorna bolezen ali visok krvni tlak), morate imeti med zdravljenjem redne preglede oči. Če vaše očne bolezni postanejo resnejše, ali če se pojavijo nove, bo zdravljenje prekinjeno.

Med zdravljenjem z zdravilom PegIntron vam bo zdravnik morda svetoval, da pijte več tekočine, da bi preprečili pojav nizkega krvnega tlaka.

Pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem bo zdravnik pregleadal kri, da se prepriča, da je zdravljenje varno in učinkovito.

Otroci in mladostniki

To zdravilo ni priporočljivo za uporabo pri bolnikih, mlajših od 3 let.

Druga zdravila in zdravilo PegIntron

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali otrok, za katerega skrbite:

- jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo ali vitamine/prehranska dopolnila, vključno z zdravili, ki ste jih dobili brez recepta.
 - ste sočasno okuženi z **virusom humane imunske pomanjkljivosti** (HIV- pozitivni) in z **virusom hepatitisa C** (HCV) in se zdravite z zdravili proti virusu HIV - [z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (**NRTI**) in/ali visoko aktivno protiretrovirusno terapijo (**HAART**)]. Zdravnik vas bo spremljal glede znakov in simptomov teh bolezni.
 - o Če uporabljate to zdravilo v kombinaciji z ribavirinom in z zdravili proti HIV, se lahko poveča tveganje za pojav laktacidoze, jetrne odpovedi in nenormalne krvne izvide: zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, belih krvnih celic in celic za strjevanje krvi, ki jim pravimo trombociti. Pri bolnikih z napredovalo boleznijo jeter, ki prejemajo HAART, je tveganje za poslabšanje delovanja jeter lahko večje, zato lahko dodatek tega zdravila samega ali v kombinaciji z ribavirinom to tveganje še poveča.
- Pri jemanju skupaj z **zidovudinom** ali **stavudinom** ni gotovo, če ribavirin spremeni delovanje teh zdravil. Zato boste redno napoteni na krvne preiskave, da se zdravnik prepriča, da se okužba z virusom HIV ne slabša. Če se poslabša, se bo zdravnik odločil, ali je pri vas potrebna sprememba zdravljenja z ribavirinom ali ne. Poleg tega se pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo tega zdravila in ribavirina skupaj z **zidovudinom**, lahko poveča tveganje za pojav anemije (majhno število rdečih krvnih celic). Zato sočasne uporabe zidovudina in kombinacije tega zdravila in ribavirina ne priporočamo.

Opozorilo: Prosimo, preberite poglavje "Druga zdravila" v navodilu za uporabo **ribavirina**, preden ga začnete uporabljati v kombinaciji s tem zdravilom.

- jemljete **telbivudin**. Če jemljete **telbivudin** s tem zdravilom ali katerim koli interferonskim zdravilom za injiciranje, imate povečano tveganje za nastanek periferne nevropatije

(odrevenelost, mravljinca in/ali pekoč občutek v rokah in/ali nogah). Ti učinki so lahko tudi resnejši, zato tega zdravila ne smete uporabljati sočasno s telbivudinom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

V študijah na brejih živalih so interferoni včasih povzročili splav. Učinek tega zdravila na nosečnost pri človeku ni znan. Dekleta in ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s tem zdravilom uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Ribavirin je lahko zelo škodljiv za plod, zato morate vi in vaš partner upoštevati **posebne previdnostne ukrepe** glede spolnih odnosov, če obstaja kakršna koli možnost za zanositev:

- če ste **dekle** ali **ženska** v rodni dobi in jemljete ribavirin:

Test nosečnosti mora biti pri vas negativen pred zdravljenjem, vsak mesec med zdravljenjem in še 4 mesece po zaključku zdravljenja. V času jemanja ribavirina in še 4 mesece po zaključku zdravljenja morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pogovorite se o tem z zdravnikom.

- če ste **moški** in jemljete ribavirin:

Ne smete imeti spolnih odnosov z nosečo žensko brez **uporabe kondoma**. Če vaša partnerka sicer trenutno ni noseča, a je v rodni dobi, mora opraviti test nosečnosti vsak mesec med vašim zdravljenjem in še 7 mesecev po koncu zdravljenja. V času jemanja ribavirina in še 7 mesecev po zaključku zdravljenja morate vi ali vaša partnerka uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pogovorite se o tem z zdravnikom.

Dojenje

Ni znano, ali je to zdravilo prisotno v materinem mleku. **Ni smete dojiti**, če uporabljate to zdravilo. Posvetujte se z zdravnikom.

Opozorilo: Prosimo preberite poglavje "Nosečnost in dojenje" v navodilu za uporabo **ribavirina**, preden ga začnete uporabljati v kombinaciji s tem zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ste med zdravljenjem s tem zdravilom utrujeni, zaspani ali zmedeni, ne vozite in ne upravljajte z orodji ali stroji.

Zdravilo PegIntron vsebuje saharozo

To zdravilo vsebuje saharozo. Če ne prenašate določenih sladkorjev, se posvetujte z zdravnikom preden začnete uporabljati to zdravilo.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 0,7 ml, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo PegIntron

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Splošni podatki o uporabi tega zdravila

Zdravnik je pravilni odmerek tega zdravila določil glede na vašo telesno maso ali telesno maso otroka, za katerega skrbite. Če bo potrebno, bo morda odmerek spremenil med zdravljenjem.

To zdravilo je namenjeno subkutani uporabi. To pomeni, da se s kratko iglo injicira v maščevje tik pod kožo. Če si zdravilo injicirate sami, boste dobili navodila, kako pripraviti in si ga injicirati. **Podrobna navodila za podkožno injiciranje so priložena na koncu teh navodil (glejte PRILOGO "Kako uporabljati napolnjeni injekcijski peresnik PegIntron" NA KONCU NAVODIL).**

Odmerek si pripravite, tik preden ga nameravate injicirati, in ga uporabite takoj. Pred uporabo si natančno oglejte raztopino, katero ste pripravili. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna. Raztopine ne smete uporabiti, če je obarvana (sprememba v prvotni barvi raztopine) ali če so v njej vidni delci. Morebitno raztopino, ki po injiciranju zdravila še ostane v PegIntron napolnjenem injekcijskem peresniku (CLEARCLICK), zavrzite. Za navodila o odstranjevanju zdravila glejte poglavje 5 "Shranjevanje zdravila PegIntron".

To zdravilo si injicirajte enkrat na teden, vedno na isti dan. Injiciranje vedno ob istem času na določeni dan v tednu vam bo pomagalo, da ne pozabite na zdravilo.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Ne prekoračite priporočenega odmerka in zdravilo uporabljajte toliko časa, kot vam je predpisano.

Če vam zdravnik predpiše to zdravilo z ribavirinom ali z ribavirinom in boceprevirjem, prosimo, preberite navodila za uporabo ribavirina in boceprevirja, preden začnete s kombiniranim zdravljenjem.

Uporaba pri odraslih – zdravilo PegIntron v kombiniranem zdravljenju

Kadar uporabljate to zdravilo skupaj s kapsulami ribavirina, je odmerek običajno 1,5 mikrograma na kilogram telesne mase enkrat na teden. Če imate ledvično bolezen, bo vaš odmerek lahko manjši, odvisno od delovanja ledvic.

Uporaba pri odraslih – zdravilo PegIntron samo

Kadar se to zdravilo uporablja samostojno, je odmerek običajno 0,5 ali 1,0 mikrogram na kilogram telesne mase enkrat na teden, 6 mesecev do 1 leto. Če imate ledvično bolezen, bo vaš odmerek lahko manjši, odvisno od delovanja ledvic. Zdravnik bo določil pravi odmerek za vas.

Uporaba pri otrocih, starih 3 leta ali več, in mladostnikih

Zdravilo PegIntron se uporablja v kombinaciji z ribavirinom. Odmerek zdravila PegIntron se določi z izračunom, ki upošteva telesno višino in telesno maso. Zdravnik bo določil pravi odmerek za vas ali otroka, za katerega skrbite. Vaše zdravljenje ali zdravljenje otroka, za katerega skrbite, traja do 1 leta, odvisno od zdravnikove presoje.

Vsi bolniki

Če si to zdravilo injicirate sami, morate vedno preveriti, ali je na pakiranju zdravila, ki ste ga prejeli, jasno naveden odmerek, ki ga je predpisal zdravnik.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila PegIntron, kot bi smeli

Čimprej povejte zdravniku ali zdravstvenemu delavcu ali zdravniku ali zdravstvenemu delavcu otroka, za katerega skrbite.

Če ste pozabili vzeti zdravilo PegIntron

Uporabite odmerek tega zdravila takoj, ko se spomnite, vendar le v času 1-2 dni po pozabljenem odmerku. Če je čas za vašo naslednjo injekcijo zelo blizu, ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek, ampak zdravljenje nadaljujte kot ponavadi.

Če se negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom ali z zdravnikom ali farmacevtom otroka, za katerega skrbite.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Čeprav ni nujno, da se bodo pojavili vsi navedeni neželeni učinki, boste morda potrebovali zdravniško pomoč, če se pojavijo. Ko se to zdravilo uporablja samostojno, je manj verjetno, da se pojavijo nekateri od teh učinkov, nekateri učinki pa se sploh ne pojavijo.

Psihiatrične motnje in bolezni osrednjega živčevja:

Nekateri bolniki postanejo med uporabo tega zdravila samega ali v okviru kombiniranega zdravljenja z ribavirinom depresivni. V nekaterih primerih so se pri ljudeh pojavile misli, kako ogroziti življenja drugih, samomorilne misli ali agresivno vedenje (včasih usmerjeno proti drugim). Nekaj bolnikov je dejansko naredilo samomor. Če opazite, da postajate depresivni oz. imate samomorilne misli oz. se je vaše obnašanje spremenilo, morate poiskati nujno medicinsko pomoč. Prosite družinskega člana ali dobrega prijatelja, naj vam pomaga biti pozoren na znake depresije ali spremembe vedenja.

Otroci in mladostniki so še posebej nagnjeni k depresiji, kadar so zdravljeni s tem zdravilom in ribavirinom. Takoj se posvetujte z zdravnikom ali poiščite nujno medicinsko pomoč, če kažejo neobičajne simptome vedenja, se počutijo depresivno ali če želijo škodovati sebi ali drugim.

Rast in razvoj (otroci in mladostniki):

V času enoletnega zdravljenja s tem zdravilom v kombinaciji z ribavirinom nekateri otroci in mladostniki niso zrastle in niso pridobili na telesni masi toliko, kot bi pričakovali. Nekateri otroci tudi niso dosegli pričakovane telesne višine v obdobju 1 do 5,5 let po zaključku zdravljenja.

Takoj se posvetujte z zdravnikom, če med zdravljenjem opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- težave z dihanjem (vključno s kratko sapo),
- depresija,
- težave s spanjem, mišljenjem ali koncentracijo, omotica,
- hude želodčne bolečine ali krči,
- zvišana telesna temperatura ali mrzlica, ki se začne po nekaj tednih zdravljenja,
- bolečine v mišicah ali vnetje mišic (včasih hudo).

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bolečine v prsih, spremenjen srčni utrip,
- zmedenost,
- težave ostati buden, občutek omrtvčenosti ali mravljincev,
- bolečine v križu ali ob strani, težave pri uriniranju ali nezmožnost uriniranja,
- težave z očmi, vidom ali sluhom,
- močna ali boleča pordelost kože ali sluznic,
- hude krvavitve iz nosu, dlesni, ali katerega koli drugega dela telesa.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- želja škodovati sebi,
- halucinacije.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- konvulzije (epileptični napadi),
- kri ali krvni strdki v blatu (ali črno, smolasto blato).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- želja škodovati drugim.

Ostali neželeni učinki, o katerih so poročali **pri odraslih**, so:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- depresija, razdražljivost, težave z usnavanjem ali zbujanje, tesnoba ali živčnost, težave s koncentracijo, nihanje razpoloženja,
- glavobol, omotica, občutek utrujenosti, mrzlica s tresenjem, zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, virusna okužba, šibkost,
- oteženo dihanje, faringitis (vneto grlo), kašelj,

- bolečine v želodcu, bruhanje, siljenje na bruhanje, driska, izguba apetita, hujšanje, suha usta,
- izpadanje las, srbenje, suha koža, izpuščaj, draženje ali pordelost (in redko poškodbe kože) na mestu injiciranja,
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (ki lahko povzroči utrujenost, kratko sapo, omotico), zmanjšanje nekaterih belih krvnih celic (ki vas naredi bolj dovzetne za različne okužbe),
- bolečine v sklepih in mišicah, mišične in kostne bolečine.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila celic za strjevanje krvi, ki jim pravimo trombociti, kar lahko vodi do nagnjenosti k nastanku podplutb in spontanih krvavitev, presežek sečne kisline v krvi (kot pri putiki), nizka raven kalcija v krvi,
- zmanjšano delovanje žleze ščitnice (lahko povzroči utrujenost, depresijo, povečanje občutljivosti za mraz in druge simptome), povečano delovanje žleze ščitnice (lahko povzroči živčnost, neprenašanje vročine, pretirano potenje, izgubo telesne mase, palpitacije, tresenje), otekle žleze (otekle bezgavke), žeja,
- spremenjeno obnašanje ali agresivno obnašanje (včasih usmerjeno proti drugim), zne mirjenost, živčnost, občutek zaspanosti, težave s spanjem, nenormalne sanje, izguba zanimanja za dejavnosti, izguba zanimanja za spolnost, težave z erekcijo, povečan apetit, zmedenost, trepete roke, slaba koordinacija, vertigo (vrtoglavica), odrevenelost, bolečina ali mravljinca, povečan ali zmanjšan občutek na dotik, napete mišice, bolečine v udih, artritis, migrena, povečano znojenje,
- boleče ali vnete oči, zamegljen vid, suhe ali solzne oči, sprememba sluha, izguba sluha, zvonjenje v ušesih,
- sinusitis, okužbe dihal, zamašen nos ali izcedek iz nosu, težave z govorom, krvavitev iz nosu, herpes (herpes simplex), glivne ali bakterijske okužbe, okužbe dles/bolečine v ušesih,
- prebavne motnje (razdražen želodec), zgaga, pordelost ali arde v ustih, pekoč občutek na jeziku, pordelost dlesni ali krvavitve iz dlesni, zaprtje, vetrovi (flatulenca), napihnjenost, hemoroidi, vnet jezik, spremembe okusa, težave z zobmi, prekomerna izguba vode iz telesa, povečana jetra,
- luskavica (psoriza), občutljivost na sončno svetlobo, izpuščaj s privzdignjenimi pikčastimi spremembami, pordelost kože ali kožne bolezni, oteklost obraza, oteklost dlani ali stopal, ekcem (vneta, rdeča, srbeča in suha koža z morebitnimi spremembami z izcedkom), akne, koprivnica, nenormalna tekstura las, bolezni nohtov, bolečina na mestu injiciranja,
- težavne, neredne menstruacije ali odsotnost menstruacije, nenormalno močna in podaljšana menstruacija, težave z jajniki ali jajnico, bolečine v dojkah, težave s spolnostjo, draženje prostate, povečana potreba po odvajanju vode,
- bolečine v prsih, bolečina na desni strani pod rebri, slabo počutje, znižan ali zvišan krvni tlak, občutek šibkosti, navali vročine, palpitacije (razbijanje srca), hitro bitje srca.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- samomor, poskus samomora, misli kako ogroziti svoje življenje, panični napad, blodnje, halucinacije,
- preobčutljiva reakcija na zdravilo, srčni napad, vnetje trebušne slinavke, bolečine v kosteh in sladkorna bolezen,
- spremembe na očesnem ozadju (belkaste lise na očesni mrežnici).

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- diabetična ketoacidoza (nujno zdravstveno stanje s povišanim nivojem ketonov v krvi zaradi nenadzorovane sladkorne bolezni),
- epileptični napadi (konvulzije) in bipolarni motnje (motnje v razpoloženju z značilnimi izmenjavami žalosti in navdušenja),
- očne težave vključno s spremembami vida, poškodbe mrežnice, obstrukcija mrežnične arterije, vnetje vidnega živca, otekanje oči,
- kongestivno srčno popuščanje, motnje srčnega ritma, perikarditis (vnetje osrčnika), vnetje in degeneracija mišičnega tkiva in perifernih živcev, ledvične težave,
- sarkoidoza (bolezen, za katero so značilni trdovratno zvišana telesna temperatura, hujšanje, bolečine in otekanje sklepov, kožne spremembe in otekle bezgavke).

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- aplastična anemija, možganska kap (cerebrovaskularni infarkt), toksična epidermalna nekroliza/Stevens-Johnsonov sindrom/multiformni eritem (spekter izpuščajev različnih stopenj jakosti, vključno s smrtnimi, ki so lahko povezani s pojavom mehurjev na ustni, nosni ali očesni sluznici ter na drugih sluznicah in luščenje prizadetega predela kože).
- zelo redko se je pri zdravljenju z alfa interferoni pojavila izguba zavesti, večinoma pri starejših bolnikih, ki so se zdravili z visokimi odmerki.

Neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- aplazija rdečih krvnih celic (stanje, pri katerem telo preneha ali zmanjša izdelovanje rdečih krvnih celic). To povzroči hudo anemijo, med njene simptome pa sodita neobičajna utrujenost in pomanjkanje energije.
- paraliza obraznega živca (šibkost in povešanje ene strani obraza), hude alergijske reakcije, kot je angioedem (alergijska reakcija na koži, za katero so značilne otekline kože in podkožja, sluznic in včasih notranjih organov), manija (prekomerno ali nerazumno navdušenje), perikardni izliv (nabiranje tekočine med perikardom (osrčnikom) in samim srcem), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (avtoimuna vnetna bolezen, ki prizadene oči, kožo in ušesne membrane ter ovojnice možganov in hrbtenjače), sprememba barve jezika.
- misli, kako ogroziti življenje drugih.
- pljučna fibroza (brazgotinjenje pljuč).
- pljučna arterijska hipertenzija – bolezen, ki povzroči hudo zoženje krvnih žil v pljučih, katerega posledica je visok krvni tlak v žilah, po katerih kri teče iz srca v pljuča. Pojavi se lahko zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot so okužba z virusom HIV ali hude težave z jetri (ciroza). Neželeni učinek se lahko pojavi ob različnih časovnih točkah zdravljenja, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z zdravilom PegIntron.
- reaktivacija hepatitisa B pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV/HBV (ponovni pojav bolezni hepatitisa B).

Če ste **odrasel bolnik, sočasno okužen z virusoma HCV in HIV, in se zdravite s shemo HAART**, lahko dodatek tega zdravila in ribavirina pri vas povzroči tveganje za pojav laktacidoze, jetrne odpovedi in nastanka motenj krvi (zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, ki prenašajo kisik, določenih belih krvnih celic, s katerimi se telo bojuje proti okužbam, in celic za strjevanje krvi, ki jim pravimo trombociti).

Naslednji drugi neželeni učinki (ki niso navedeni zgoraj) so se pojavili pri uporabi kombinacije tega zdravila in kapsul ribavirina (odrasli) pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi z virusoma HCV in HIV in so prejeli zdravljenje s shemo HAART:

- peroralna kandidioza (gor v ustih),
- motnje presnove maščob,
- zmanjšano število limfocitov CD4,
- zmanjšan apetit,
- bolečine v hrbtu,
- hepatitis,
- bolečine v udih,
- nenormalni izvidi različnih laboratorijskih preiskav krvi.

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Pri otrocih in mladostnikih so se pojavili naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- izguba apetita, omotica, glavobol, bruhanje, siljenje na bruhanje, želodčne bolečine,
- izpadanje las, suha koža, bolečine v sklepih in mišicah, pordelost na mestu injiciranja,
- občutek razdražljivosti, občutek utrujenosti, slabo počutje, bolečine, mrzlica, zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, šibkost, zmanjšana rast (višina in telesna masa glede na starost),
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, ki lahko povzroči utrujenost, kratko sapo, omotico.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- glivične okužbe, navaden prehlad, herpesni izpuščaji, faringitis (vnetje grla), sinusitis, okužba ušes, kašelj, bolečine v grlu, občutek mrazenja, očne bolečine,
- zmanjšanje števila celic za strjevanje krvi, ki jim pravimo trombociti, kar lahko vodi do nagnjenosti k nastanku podplutb in spontanah krvavitvah, otekle žleze (otekle bezgavke), nenormalni izvidi krvnih preiskav delovanja žleze ščitnice, zmanjšanje delovanja žleze ščitnice, ki lahko povzroči utrujenost, depresijo, povečanje občutljivosti na mraz in druge simptome,
- želja ali namen poškodovati sebe, agresivno vedenje, vznemirjenost, jeza, spremembe razpoloženja, živčnost ali nemir, depresija, občutek tesnobe, težave z usnavanjem ali zbujanje, čustvena nestabilnost, slaba kakovost spanja, občutek zaspanosti, motnje pozornosti,
- spremembe okusa, driska, razdražen želodec, bolečine v ustih,
- omedlevica, palpitacije (razbijanje srca), hiter srčni utrip, navali vročine, krvavitve iz nosu,
- ranice v ustih, luščenje ustnic in razpoke v ustnih kotičkih, izpuščaji, pordelost kože, srbenje, ekcem (vneti, rdeči, srbeči in suhi koži z morebitnimi spremembami z izcedkom), akne,
- bolečine v hrbtu, mišične in kostne bolečine, bolečine v udih, suhost, bolečine, izpuščaji, draženje ali srbenje na mestu injiciranja.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- bolečine ali težave pri uriniranju, pogosto uriniranje, prisotnost čezmerne količine beljakovin v urinu, boleče menstruacije,
- srbenje v predelu zadnjika (podančice ali askaride), vnetje želodčne in črevesne sluznice, vnetje dlesni, povečana jetra,
- nenormalno vedenje, čustvene motnje, strah, nočne more, tresenje, zmanjšana občutljivost na dotik, občutek odrevenelosti ali mravljincev, bolečina, ki seva vzdolž poteka enega ali več živcev, zaspanost,
- krvavitev iz sluznice, ki pokriva notranjo površino očesnih vek, srbenje oči, očne bolečine, zamagljen vid, neprenašanje svetlobe,
- nizek krvni tlak, bledica, neugodje v nosu, izcedek iz nosu, piskanje v pljučih, težave z dihanjem, bolečine ali neugodje v prsih,
- pordelost, otekanje, bolečine po koži, pasasti izpuščaji, občutljivost kože na sončno svetlobo, izpuščaji s privzdignjenimi pikčastimi spremembami, obarvanje kože, luščenje kože, skrajšanje mišičnega tkiva, trzanje mišic, obrazne bolečine, podplutbe.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

Opozorilo za odrasle bolnike, ki imajo predpisano zdravljenje s tem zdravilom, boceprevirjem in ribavirinom: Prosimo, preberite poglavje "Možni neželeni učinki" v teh navodilih za uporabo.

5. Shranjevanje zdravila PegIntron

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Po rekonstituciji raztopino (ki ste jo pripravili z mešanjem praška in tekočine v napolnjenem injekcijskem peresniku) uporabite takoj ali v roku 24 ur, če ste jo medtem shranili v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite spremembo barve praška, ki mora biti bele barve. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra in brezbarvna. Ne uporabljajte je, če je obarvana ali če so v njej vidni delci. Po uporabi neuporabljene ostanke napolnjenega injekcijskega peresnika PegIntron (CLEARCLICK) in raztopino, ki je ostala v njem, zavržite.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo PegIntron

- Učinkovina je peginterferon alfa-2b.

PegIntron 50 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 50 mikrogramov peginterferona alfa-2b, merjeno na proteinski osnovi.

Po priporočeni rekonstituciji ima raztopina v peresniku koncentracijo 50 mikrogramov/0,5 ml.

PegIntron 80 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 80 mikrogramov peginterferona alfa-2b, merjeno na proteinski osnovi.

Po priporočeni rekonstituciji ima raztopina v peresniku koncentracijo 80 mikrogramov/0,5 ml.

PegIntron 100 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 100 mikrogramov peginterferona alfa-2b, merjeno na proteinski osnovi.

Po priporočeni rekonstituciji ima raztopina v peresniku koncentracijo 100 mikrogramov/0,5 ml.

PegIntron 120 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 120 mikrogramov peginterferona alfa-2b, merjeno na proteinski osnovi.

Po priporočeni rekonstituciji ima raztopina v peresniku koncentracijo 120 mikrogramov/0,5 ml.

PegIntron 150 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 150 mikrogramov peginterferona alfa-2b, merjeno na proteinski osnovi.

Po priporočeni rekonstituciji ima raztopina v peresniku koncentracijo 150 mikrogramov/0,5 ml.

- Pomožne snovi so:

Prašek: natrijev hidrogenfosfat, brezvodni; natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, saharoza in polisorbit 80

Vehikel: voda za injekcije

Izgled zdravila PegIntron in vsebina pakiranja

To zdravilo je prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (CLEARCLICK).

Bel prašek ter bister in brezbarven vehikel sta oba v dvokomornem steklenem vložku, ki je vgrajen v napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo.

Zdravilo PegIntron je na voljo v naslednjih pakiranjih:

- 1 napolnjen injekcijski peresnik s praškom in vehiklom za raztopino za injiciranje,
1 igla ("Iгла na potisk"),
2 čistilna tampona;
- 4 napolnjeni injekcijski peresniki s praškom in vehiklom za raztopino za injiciranje,
4 igle ("Iгла na potisk"),
8 čistilnih tamponov;
- 12 napolnjenih injekcijskih peresnikov s praškom in vehiklom za raztopino za injiciranje,
12 igel ("Iгла na potisk"),
24 čistilnih tamponov.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Denmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dk_mal@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

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

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clie@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 20 20
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

Παρόντιο je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA NAVODILU ZA UPORABO

Kako uporabljati napolnjeni injekcijski peresnik PegIntron

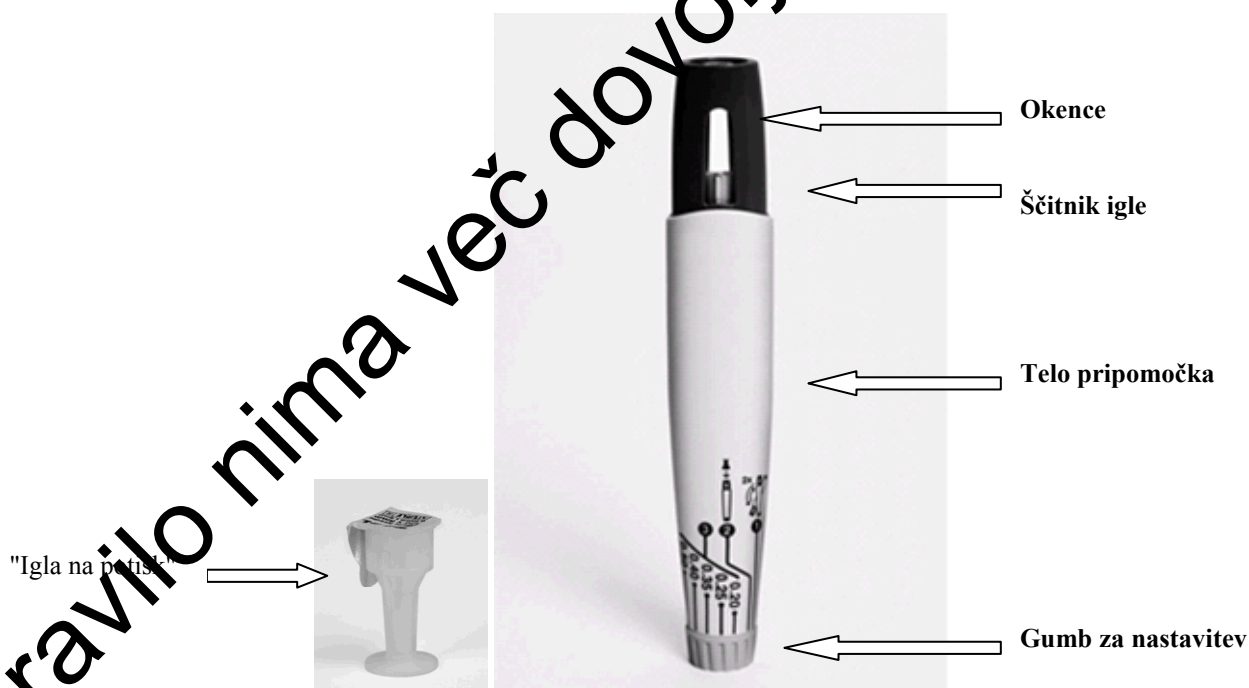
Naslednja navodila pojasnjujejo uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika za samoinjiciranje zdravila. Prosimo, natančno preberite navodila in sledite vsakemu koraku posebej. Zdravstveni delavec vas bo naučil, kako si injicirati zdravilo. Ne poskušajte si injicirati zdravila, dokler niste prepričani, da razumete, kako se napolnjeni injekcijski peresnik uporablja. Vsak napolnjeni injekcijski peresnik je namenjen enkratni uporabi.

Priprava

- Izberite dobro osvetljeno, čisto in ravno delovno površino, na primer mizo.
- Vzemite napolnjeni injekcijski peresnik iz hladilnika. Preverite datum, ki je natisnjen na škatli poleg oznake EXP, in se tako prepričajte, da se rok uporabnosti zdravila še ni iztekel. Če se je rok uporabnosti že iztekel, zdravila ne smete uporabiti.
- Napolnjeni injekcijski peresnik vzemite iz škatle.
- Napolnjeni injekcijski peresnik položite na ravno, čisto površino in počakajte, da doseže sobno temperaturo (vendar ne več kot 25 °C). To lahko traja do 20 minut.
- Dobro si umijte roke z milom in toplo vodo. Pazite, da bodo delovna površina, vaše roke in mesto injiciranja ostali čisti, da boste zmanjšali tveganje za okužbo.

Potrebovali boste naslednji pribor, ki je priložen v pakiranju:

- napolnjeni injekcijski peresnik (CLEARCLICK)
- iglo ("igla na potisk")
- 2 alkoholna tampona



1. Mešanje

- Napolnjeni injekcijski peresnik držite pokonci, tako da je gumb za nastavitev spodaj.
- Obrnite gumb za nastavitev do številke 1 (glejte sliko 1). Morda boste zaslišali "klik".



Slika 1

- **NE STRESAJTE, DA BI PREMEŠALI.** Zdravilo premešajte tako, da napolnjeni injekcijski peresnik dvakrat nežno obrnete na glavo in nazaj (glejte sliko 2).



Slika 2

- Pogledjte v okence. Raztopina mora biti pred uporabo bistra in brezbarvna. Prisotnih je lahko nekaj mehurčkov, vendar je to normalno. Raztopino ne uporabite, če je obarvana ali vsebuje delce.

2. Namestitev igle

- Obrnite gumb za nastavitev do številke 2 (glejte sliko 3). Morda boste zaslišali "klik".



Slika 3

Vrhnji del napolnjenega injekcijskega peresnika, kamor pride igla, obrišite z alkoholnim tamponom (glejte sliko 4).



Slika 4

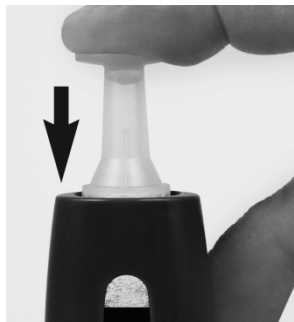
- Preden iglo ("igla na potisk") namestite na napolnjeni injekcijski peresnik, s pokrovčka igle odstranite

rumeni papir (glejte sliko 5).



Slika 5

- Napolnjeni injekcijski peresnik držite pokonci in iglo čvrsto potisnite naravnost navzdol (glejte sliko 6). Ko boste iglo potisnili, boste morda zaslišali tih zvok.



Slika 6

- Odstranite pokrovček igle. Iz igle se bo morda pocedilo nekaj kapljic (glejte sliko 7). To je normalno.



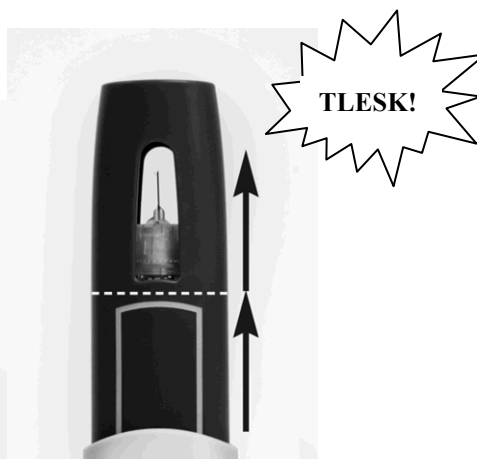
Slika 7

3. Nastavitev odmerka

- Obrnite gumb za nastavitev **na svoj predpisani odmerek** (glejte sliko 8). Med obračanjem gumba boste morda slišali klikanje. Opomba: Ščitnik igle se bo med obračanjem gumba samodejno namestil (glejte sliko 9). Pred injiciranjem lahko nastavljeni odmerek še vedno povečate ali zmanjšate na kateri koli odmerek.



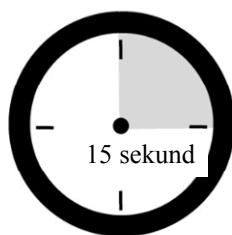
Slika 8



Slika 9

Pripravljeni ste za injiciranje

- Izberite mesto za injiciranje v predelu trebuha ali na stegnu. Izognite se popku in predelu okrog pasu. Če ste zelo suhi, si zdravilo vedno injicirajte le v stegno. Za injiciranje morate uporabiti vsakič drugo mesto. Zdravila PegIntron ne injicirajte v predele, kjer je koža razdražena, pordela, podpluta, okužena, ali kjer so brazgotine, proge (strije) ali bule.
- Mesto injiciranja obrišite z novim alkoholnim tamponom. Pustite, da se koža na zraku posuši.
- Rahlo stisnite gubo ohlapne kože v predelu, ki ste ga očistili za injiciranje.
- Napolnjeni injekcijski peresnik pritisnite na kožo, kot prikazuje slika 10. Ščitnik bo avtomatsko zdrsnil nazaj in zdravilo bo skozi iglo lahko injicirano.
- **Napolnjeni injekcijski peresnik držite pritisnjen na kožo 15 sekund.** Opomba: Napolnjeni injekcijski peresnik bo klikal do 10 sekund – odvisno od vašega odmerka. Dodatnih 5 sekund zagotavlja, da je injiciran celotni odmerek.
Opomba: Ko boste napolnjeni injekcijski peresnik odmaknili s kože, se bo ščitnik igle zaskočil na svojem mestu.



Slika 10: Injiciranje v stegno

Odstranitev materiala za injiciranje

Napolnjeni injekcijski peresnik, igla in ves material za injiciranje so namenjeni za enkratno uporabo in jih je po injiciranju treba zavreči. Uporabljeni napolnjeni injekcijski peresnik varno zavrzite v zaprt vsebnik. Zdravstvenega delavca ali farmacevta prosite za ustrezen vsebnik.