

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

PegIntron 50 mikrogramov, prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala zdravila PegIntron, prašek 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.

Učinkovina zdravila je kovalentni konjugat rekombinantnega interferona alfa-2b* z monometoksi polietilenglikolom. Jakosti tega zdravila ne smete 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 genetskim inženiringom vstavili plazmidni hibrid z genom za interferon alfa-2b iz človeških levkocitov

Pomožne snovi:

Zdravilo PegIntron 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 bolniki:

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

Pri navedeni indikaciji je PegIntron najbolje uporabljati v kombinaciji z ribavirinom.

Ta kombinacija je indicirana tako pri še nezdravljenih bolnikih, vključno z bolniki, ki imajo klinično stabilno okužbo s HIV in pri tistih, 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, da bolnik ne prenaša zdravila ali ima kontraindikacijo za uporabo ribavirina.

Pediatrični bolniki stari 3 leta ali več:

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

Ko se odločate, ali boste pri posameznem bolniku uvedli ali odložili zdravljenje do odrasle dobe, je pomembno upoštevati, da kombinirana terapija povzroči zastoj rasti. Ni gotovo, da bo omenjena zavora rasti reverzibilna.

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

Če bo bolnik PegIntron uporabljal sočasno z ribavirinom, morate upoštevati tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SPC) za ribavirin trde kapsule ali peroralna raztopina.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

- Odmerek za injiciranje

Zdravilo PegIntron dajemo enkrat na teden v obliki subkutane injekcije. Odmerek zdravila za odrasle je odvisen od tega, ali se le-to uporablja skupaj z ribavirinom ali v obliki monoterapije.

Pegintron in ribavirin - kombinirana terapija

- Odrasli bolniki:

PegIntron 1,5 mikrogramov/kg na teden skupaj s kapsulami ribavirina.

Predpisani odmerek 1,5 mikrogramov/kg zdravila PegIntron, ki se uporablja skupaj z ribavirinom, določite glede na skupine telesne mase in jakosti peresnika ali vial po **preglednici 1**. Kapsule ribavirina jemlje bolnik 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 vial oz. peresnika (µg/0,5 ml)	Enkrat na teden (ml)	Skupni dnevni odmerek (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

Trajanje zdravljenja - Nezdravljeni bolniki

Predvidljivost trajnega virološkega odziva: Pri bolnikih, okuženih z virusom genotipa 1, ki ne dosežejo nemerljive koncentracije HCV-RNA ali ne dosežejo virološkega odziva v 4 ali 12. tednu zdravljenja, je verjetnost, da bodo razvili trajen virološki odziv, izredno majhna, zato je treba oceniti, ali je pri njih morda bolj smiselna ukinitiv zdravila (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 (t.j. skupaj 48 tednov).
 - Pri bolnikih, ki imajo merljivo koncentracijo HCV-RNA, vendar je pri njih do 12. tedna zdravljenja prišlo do zmanjšanja koncentracije za ≥ 2 log v primerjavi z začetnimi vrednostmi, 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 (t.j. za skupaj 48 tednov). Če pa je koncentracija HCV-RNA pri njih še vedno merljiva tudi v 24. tednu zdravljenja, premislite o ukinitvi zdravila.
 - 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, lahko zdravljenje bodisi ustavite po ciklusu terapije v 24. tednu, ali pa ga nadaljujete še za dodatnih 24 tednov (tako da bo skupno trajanje zdravljenja 48 tednov). Skupna dolžina zdravljenja 24 tednov pa je lahko povezana z večjim tveganjem za relaps kot pri skupni dolžini zdravljenja 48 tednov (glejte poglavje 5.1).
- Genotip 2 ali 3:

Priporočljivo je, da vse bolnike zdravite 24 tednov, razen pri tistih, ki imajo sočasno okužbo s HCV in HIV. Pri njih naj zdravljenje traja 48 tednov.
- Genotip 4:

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

Trajanje zdravljenja - Sočasna okužba s HCV in HIV

Priporočena dolžina zdravljenja pri bolnikih, ki so sočasno okuženi s HCV in HIV, znaša 48 tednov, ne glede na genotip.

Napovedovanje odziva oziroma odsotnosti odziva na zdravljenje pri bolnikih, ki imajo sočasno okužbo s HCV in HIV

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

Trajanje zdravljenja - Ponovno zdravljenje

Predvidljivost stalnega virološkega odziva: Vsi bolniki ne glede na genotip, ki so imeli v 12. tednu serumsko vrednost HCV-RNA pod mejo detekcije, morajo prejemati terapijo 48 tednov. Pri ponovno zdravljenih bolnikih, ki v 12. tednu niso imeli virološkega odziva (npr. vrednost HCV-RNA pod mejo detekcije), pa je malo verjetno, da bodo po 48 tednih zdravljenja dosegli stalni

virološki odziv (glejte tudi poglavje 5.1).

Pri bolnikih z genotipom 1, ki se niso odzvali na prejšnje zdravljenje, še niso proučili trajanja ponovnega zdravljenja, ki bi bilo daljše od 48 tednov, pri kombinirani terapiji s pegiliranim interferonom alfa-2b in ribavirinom.

- Pediatrični bolniki stari 3 leta in več:

Odmerek za otroke in mladostnike za zdravilo PegIntron določimo na podlagi bolnikove telesne površine in za ribavirin na podlagi bolnikove telesne mase. Priporočen odmerek zdravila PegIntron je 60 µg/m²/teden subkutano v kombinaciji z ribavirinom 15 mg/kg/dan peroralno in sicer dvakrat na dan s hrano (zjutraj in zvečer).

Trajanje zdravljenja

- Genotip 1:
Priporočena dolžina zdravljenja je 1 leto. Na podlagi ekstrapolacije iz kliničnih podatkov o kombinirani terapiji 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 trajni virološki odziv. Zato je priporočljivo, da otrokom in mladostnikom, ki prejemajo kombinacijo zdravila PegIntron in ribavirina, ukinete terapijo, če jim vrednost HCV-RNA v 12. tednu upade za < 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:
Priporočena dolžina zdravljenja je 24 tednov.
- Genotip 4:
V kliničnem preskušanju zdravila PegIntron in ribavirina so zdravili le 5 otrok in mladostnikov z genotipom 4. Priporočena dolžina zdravljenja je 1 leto. Priporočljivo je, da otrokom in mladostnikom, ki prejemajo kombinacijo zdravila PegIntron in ribavirina ukinete terapijo, če jim vrednost HCV-RNA v 12. tednu upade za < 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

Režim odmerjanja zdravila PegIntron v monoterapiji je 0,5 ali 1,0 µg/kg/teden. Najmanjša jakost vial ali peresnika 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 opravite podobno prilagoditev odmerka 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				
	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
Telesna masa (kg)	Jakost vial oz. peresnika (µg/0,5 ml)	Enkrat na teden (ml)	Jakost vial oz. peresnika (µg/0,5 ml)	Enkrat na teden (ml)
30-35	50*	0,15	50	0,3

36-45	50*	0,2	50	0,4
46-56	50*	0,25	50	0,5
57-72	50	0,3	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
106-120**	80	0,4	120	0,5
* Morate uporabiti vialo. Minimalni injicirani volumen pri peresniku je 0,3 ml.				
** Za bolnike, ki so težji od 120 kg, mora biti odmerek izračunan individualno glede na telesno maso bolnika.				

Trajanje zdravljenja

Pri bolnikih, ki pokažejo virološki odziv v 12. tednu, morate nadaljevati z zdravljenjem še najmanj tri mesece (t.j. skupaj šest mesecev). Odločitev za podaljšanje terapije na eno leto mora temeljiti na prognostičnih dejavnikih (npr. genotip, starost > 40 let, moški spol, mostna fibroza).

• Prilagajanje odmerka pri vseh bolnikih

Če se med zdravljenjem z zdravilom PegIntron v monoterapiji ali skupaj z ribavirinom pojavijo hujši neželeni učinki ali nenormalni laboratorijski izvidi, morate odmerek vsakega od obeh zdravil ustrezno prilagajati do prenehanja neželenih učinkov. Ker je privrženost terapiji pomembna za uspešnost, mora biti predpisani odmerek čim bližje standardnemu odmerku. V kliničnih raziskavah so oblikovali smernice za prilagajanje odmerka.

Smernice za zmanjšanje odmerka pri kombinirani terapiji

Preglednica 2a Smernice za prilagajanje odmerka za kombinirano terapijo (z ribavirinom), ki temeljijo na laboratorijskih vrednostih			
Laboratorijske vrednosti	Zmanjšajte le dnevni odmerek ribavirina (glejte opombo 1) če:	Zmanjšajte le odmerek zdravila PegIntron (glejte opombo 2), če:	Ukinite kombinirano terapijo, če:
Hemoglobin	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Odrasli: Hemoglobin pri: bolnikih s stabilno srčno boleznijo v anamnezi Otroci in mladostniki: ni na voljo	zmanjšanje vrednosti hemoglobina za ≥ 2 g/dl v kateremkoli štiritedenskem obdobju med zdravljenjem (stalno zmanjšanje odmerka)		< 12 g/dl po štirih tednih zmanjševanja odmerka
Levkociti	-	< $1,5 \times 10^9/l$	< $1,0 \times 10^9/l$
Nevtrofilci	-	< $0,75 \times 10^9/l$	< $0,5 \times 10^9/l$
Trombociti	-	< $50 \times 10^9/l$ (odrasli) < $70 \times 10^9/l$ (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			Zdravilo Rebetol ukinite, če se

			vrednost CrCl zmanjša pod 50 ml/minuto
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: Prvo zmanjšanje odmerka ribavirina pri odraslih bolnikih naj bo za 200 mg/dan (razen pri bolnikih, ki prejemajo 1.400 mg - pri njih odmerka zmanjšajte za 400 mg/dan). Če je potrebno, lahko opravite tudi drugo zmanjšanje 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, naj bo prvo zmanjšanje odmerka ribavirina na 12 mg/kg na dan, drugo zmanjšanje odmerka ribavirina pa na 8 mg/kg na dan.

Opomba 2: Prvo zmanjšanje odmerka zdravila PegIntron naj bo na 1 µg/kg na teden. Če je potrebno, lahko opravite tudi drugo zmanjšanje odmerka zdravila PegIntron in sicer na 0,5 µg/kg na teden. Za bolnike, ki se zdravijo z monoterapijo z zdravilom PegIntron: glejte smernice za zniževanje odmerka pri monoterapiji.

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

Zmanjšanje odmerka zdravila PegIntron pri odraslih lahko dosežete z zmanjšanjem predpisanega volumna ali z uporabo manjše jakosti, kot je prikazano v **Preglednici 2b**. Zmanjšanje odmerka zdravila PegIntron pri otrocih in mladostnikih lahko dosežete z zmanjšanjem predpisanega odmerka v dveh stopnjah. Začetni odmerka 60 µg/kg/teden zmanjšate na 40 µg/kg/teden in nato na 20 µg/kg/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, ki jo uporabite	Količina zdravila PegIntron (µg), ki jo dajete	Volumen zdravila PegIntron (ml), ki ga dajete	Telesna masa kg	Jakost zdravila PegIntron, ki jo uporabite	Količina zdravila PegIntron (µg), ki jo dajete	Volumen zdravila PegIntron (ml), ki jo dajete
< 40	50 µg na 0,5 ml	35	0,35	< 40	50 µg na 0,5 ml*	20	0,2
40 – 50		45	0,45	40 – 50		25	0,25
51 – 64	80 µg na 0,5 ml	56	0,35	51 – 64	50 µg na 0,5 ml	30	0,3
65 – 75		72	0,45	65 – 75		35	0,35
76 – 85		80	0,5	76 – 85		45	0,45
86 – 105	120 µg na 0,5 ml	96	0,4	86 – 105		50	0,5
> 105		108	0,45	> 105	80 µg na 0,5 ml	64	0,4

*Obvezna je uporaba vial. Minimalna injicirana količina pri injeksijskem peresniku je 0,3 ml.

Smernice za zmanjšanje odmerka zdravila PegIntron pri monoterapiji

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

Preglednica 3a Smernice za prilagajanje odmerka pri odraslih bolnikih za monoterapijo z zdravilom PegIntron, ki temeljijo na laboratorijskih vrednostih		
Laboratorijske vrednosti	Zmanjšajte odmerek zdravila PegIntron <u>na polovico le:</u>	Ukinite zdravilo PegIntron če:
Nevtrofilci	< 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Trombociti	< 50 x 10 ⁹ /l	< 25 x 10 ⁹ /l

Zmanjšanje odmerka pri odraslih bolnikih, ki jemljejo 0,5 µg/kg zdravila PegIntron v monoterapiji, mora biti doseženo z zmanjšanjem predpisanega volumna za pol. Po potrebi uporabite viale s 50 µg/0,5 ml, saj lahko s peresnikom injiciramo minimalni volumen 0,3 ml.

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

Preglednici 3b Zmanjšani odmerek zdravila PegIntron pri monoterapijo z 1,0 µg/kg pri odraslih bolnikih				
Telesna masa (kg)	Ciljni zmanjšani odmerek (µg)	Jakost vial oz. peresnika (µg/0,5 ml)	Enkrat na teden (ml)	Injicirana količina (µg)
30-35	15	50*	0,15	15
36-45	20	50*	0,20	20
46-56	25	50*	0,25	25
57-72	32	50	0,3	30
73-89	40	50	0,4	40
90-106	50	50	0,5	50
> 106	60	80	0,4	64

*Morate uporabiti vialo. Minimalni injicirani volumen pri peresniku je 0,3 ml.

- Posebne populacije bolnikov

Uporaba pri ledvični okvari:

Monoterapija: 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, terapijo z zdravilom PegIntron ukinite.

Kombinirana terapija: Bolnikov z očistkom kreatinina < 50 ml/minuto ne smete zdraviti z zdravilom PegIntron v kombinaciji z ribavirinom (glejte SPC za ribavirin). Pri preiskovanci z okvarjeno ledvično funkcijo, ki sočasno prejemajo tudi ribavirin, je potrebno bolj skrbno spremljanje, da ugotovite morebiten nastanek anemije.

Uporaba pri jetrni okvari:

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

Uporaba pri starostnikih (starost ≥ 65 let):

Ni vidnih učinkov starosti na farmakokinetiko zdravila PegIntron. Podatki, dobljeni pri starejših bolnikih, ki so jih zdravili z enkratnim odmerkom zdravila PegIntron, kažejo, da ni potrebna sprememba odmerka zdravila PegIntron na podlagi starosti (glejte poglavje 5.2).

Uporaba pri pediatričnih bolnikih:

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

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za zdravilno učinkovino, katerega od interferonov ali katerokoli pomožno snov;
- obstoječa huda bolezen srca, vključno z nestabilno ali nenadzorovano srčno boleznijo v preteklih šestih mesecih (glejte poglavje 4.4);
- hude bolezni, ki bolnika onesposobijo;
- avtoimunski hepatitis ali pretekla avtoimunska bolezen;
- huda jetrna okvara ali dekompenzirana jetrna ciroza;
- obstoječa ščitnična bolezen, razen če jo je mogoče nadzorovati s konvencionalno terapijo;
- epilepsija in/ali motnje delovanja osrednjega živčevja (CŽS);
- bolniki, ki so sočasno okuženi s HCV in HIV ter imajo cirozo jeter z oceno ≥ 6 po Child-Pughu;
- kombinacija zdravila PegIntron in telbivudina.

Pediatrični bolniki:

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

Kombinirana terapija z ribavirinom: Glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila (SPC) za ribavirin, če je pri bolnikih s hepatitisom C potrebna kombinirana terapija z zdravilom PegIntron in ribavirinom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Duševne motnje in motnje osrednjega živčevja (CŽS):

Med terapijo z zdravilom PegIntron so pri nekaterih bolnikih opazili hude učinke na CŽS, še posebej depresijo, samomorilne misli in tudi poskus samomora, celo po ukinitvi zdravljenja, predvsem v 6-mesečnem obdobju spremljanja. Opažali so tudi druge učinke interferonov alfa na CŽS, vključno z agresivnostjo (ki je včasih usmerjena proti drugim kot je ideja o umoru), zmedenostjo in spremembami duševnega statusa. 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 ustrezno terapijo. Če psihiatrični simptomi ne prenehajo ali se celo poslabšajo ali če ugotovite, da ima bolnik samomorilne misli, je priporočljivo, da prekinete zdravljenje z zdravilom PegIntron in 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 smete začeti šele potem, ko ste zagotovili ustrezno individualno diagnostično in terapevtsko obravnavo psihiatrične motnje.

- Uporaba zdravila PegIntron pri otrocih in mladostnikih, ki imajo trenutno hude psihiatrične motnje ali so jih kdaj imeli, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri otrocih in mladostnikih, ki so bili zdravljeni 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 %). Kot pri odraslih pa so pri otrocih poročali o ostalih psihiatričnih motnjah (npr. depresija, čustvena nestabilnost in zaspanost).

Bolniki, ki uživajo/zlorabljajo opojne substance:

Bolniki, okuženi s HCV, ki sočasno uživajo tudi opojne substance (alkohol, marihuano, itd.), imajo med zdravljenjem z interferonom alfa povečano tveganje za nov 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 nevarnost uživanja opojnih substanc. V tem primeru jih je treba skrbno obravnavati in ustrezno zdraviti še pred uvedbo zdravila. Če je potrebno, uporabite interdisciplinarni pristop, skupaj 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 novega nastanka psihiatričnih motenj in uživanja opojnih substanc je priporočljivo zgodnje ukrepanje.

Rast in razvoj (otroci in mladostniki):

Med kombinirano terapijo z interferonom (standardnim in pegiliranim) ter ribavirinom, ki traja do 48 tednov, sta bila pri bolnikih, starih od 3 do 17 let, hujšanje in zavora rasti pogosta (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Dolgoročnejši podatki, ki so na voljo pri otrocih, zdravljenih s kombinirano terapijo s standardnim interferonom in ribavirinom, so tudi pokazali znatno zaostajanje v rasti (zmanjšanje telesne višine za > 15 percentilov v primerjavi z osnovno vrednostjo) pri 21 % otrok, kljub temu, da se ti že več kot 5 let niso zdravili s tem zdravilom.

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, za katerega ne moremo zagotovo reči, ali je reverzibilen.
- 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).

Kadarkoli je mogoče, je treba zdravljenje pri otroku uvesti po obdobju intenzivne rasti v puberteti, da bi zmanjšali tveganje za zavoro rasti. Ni podatkov o dolgoročnih učinkih zdravila na spolno zorenje.

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 so popolnoma minili. Zelo redko so se pri velikih odmerkih interferona alfa pojavili epileptični napadi.

Vsi bolniki iz zbranih raziskav kroničnega hepatitisa C so imeli jetrno biopsijo pred vključitvijo v raziskavo, vendar je v določenih primerih (npr. 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 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 medikamentozno terapijo. Prehodni izpuščaji pa ne zahtevajo prekinitve zdravljenja.

Srčnožilni sistem: Kot pri interferonu alfa-2b morate tudi pri zdravljenju z zdravilom PegIntron odrasle bolnike s kongestivnim srčnim popuščanjem v anamnezi, miokardnim infarktom in/ali preteklo ali sedanjo srčno aritmijo 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 terapije z zdravilom PegIntron. Ni podatkov o srčnožilnih boleznih pri otrocih in mladostnikih.

Delovanje jeter: Kot pri vseh intereferonih morate zdravljenje z zdravilom PegIntron prekiniti pri bolnikih s podaljšanimi izvidi preiskav strjevanja krvi, ki bi lahko kazali na jetrno dekompenzacijo.

Zvišana telesna temperatura: je sicer lahko pridružena gripi podobnemu sindromu, o katerem pogosto poročajo med interferonsko terapijo, vendar morate izključiti tudi druge možne vzroke za dolgotrajnejšo zvišano telesno temperaturo.

Hidracija: Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom PegIntron, morate ohranjati ustrezno hidracijo, saj so pri nekaterih bolnikih, ki prejemajo alfa interferone, opazili hipotenzijo zaradi izgube tekočine. Lahko je potrebno tudi nadomeščanje tekočine.

Pljučne spremembe: V redkih primerih so pri bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa, opažali pljučne infiltrate, pneumonitis ali pljučnico, ki se občasno končajo s smrtjo bolnika. Pri vsakem bolniku, ki dobi zvišano telesno temperaturo, kašelj, dispneo ali druge dihalne simptome, bi morali opraviti rentgensko slikanje prsnega koša. Če rentgenogram prsnega koša pokaže vidne 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 pljučnih neželenih pojavov.

Avtoimunske bolezni: Pri zdravljenju z alfa interferoni so poročali o pojavu avtoprotiteles in avtoimunskih bolezni. Bolnikih, ki so nagnjeni k pojavu avtoimunskih bolezni, so lahko bolj ogroženi. Bolnike z znaki in simptomi, ki kažejo na avtoimunsko bolezen, morate skrbno pregledati in pri njih oceniti razmerje med koristmi in tveganji nadaljevanja interferonske terapije (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 vpliva na oči, ušesa, 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 eksudatih na mrežnici, kot so mrežnične krvavitve, mehki eksudati 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 združene z retinopatijo, npr. sladkorno boleznijo ali hipertenzijo. Pri bolnikih, ki dobijo 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-2b zaradi kroničnega hepatitisa C pojavijo motnje delovanja žleze ščitnice - hipertiroza ali hipotiroza. Pri približno 21% otrok, zdravljenih s kombinirano terapijo zdravila PegIntron in ribavirina, se je pojavilo povečanje vrednosti tiroidee stimulirajočega hormona (TSH). Pri nadaljnjih 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 TSH. V primeru potrjenih motenj delovanja ščitnice lahko zdravljenje z zdravilom PegIntron nadaljujete, če lahko ohranite vrednosti TSH v normalnem razponu z zdravili. Otroke in mladostnike je treba spremljati na vsake 3 mesece in pri njih iskati morebitne znake motenj 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 in HIV

Toksičnost za mitohondrije in laktacidoza:

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

Jetrna dekompenzacija pri bolnikih, ki so sočasno okuženi s HCV in HIV in imajo napredovalo cirozo jeter:

Sočasno okuženi bolniki z napredovalo cirozo jeter, ki prejemajo HAART, so lahko bolj ogroženi 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 bolnikih, sočasno okuženih s HCV in HIV, 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 zdravljenje 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 za hepatitis in ponovno oceniti učinkovitost antiretrovirusnega zdravljenja.

Hematološke motnje pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV in HIV:

Bolniki, ki so sočasno okuženi z virusom HCV in HIV ter se zdravijo s peginterferonom alfa-2b in 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 zmanjšali odmerek, je pri tej skupini bolnikov potrebno skrbno spremljanje hematoloških parametrov (glejte poglavje 4.2, "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 in 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.

Preberite si tudi ustrezne Povzetke glavnih značilnosti zdravila za protiretrovirusna zdravila, ki jih bo bolnik jemal skupaj s terapijo za HCV, da bi se bolj zavedali in bi lahko zdravili toksične učinke vsakega od teh zdravil ter da bi se zavedali potencialnega prekrivanja njihovih toksičnih učinkov z zdravilom PegIntron in ribavirinom.

Zobne bolezni in bolezni parodonticija: Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo PegIntron z ribavirinom v kombinirani terapiji, so poročali o zobnih boleznih in boleznih parodonticija, 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, 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. Uvodni 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-2b poslabša obstoječo psoriaro in sarkoidozo je uporaba zdravila PegIntron pri bolnikih s psoriaro ali sarkoidozo priporočena le, če pričakovane 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 po potrebi redno tudi kasneje, glede na klinično stanje bolnika. Vrednost HCV-RNA morate med zdravljenjem meriti periodično (glejte poglavje 4.2).

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, t.j. praktično ne vsebuje natrija.

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 (dekompensacija jeter, hepatocelularni karcinom, smrt in/ali presaditev jeter) v primerjavi z nezdravljenimi bolniki. Zdravila PegIntron torej ne smete uporabljati za dolgoročno vzdrževalno monoterapijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Izsledki študije uporabe večkratnih odmerkov za oceno substratov P450 pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C, ki so prejeli zdravilo PegIntron enkrat na teden (1,5 µg/kg) v času 4 tednov, so pokazali povečanje aktivnosti CYP2D6 in CYP2C8/9, niso pa opazili nikakršne spremembe aktivnosti CYP1A2, CYP3A4 ali N-acetiltransferaze.

Pri uporabi peginterferona alfa-2b z zdravili, ki se presnovijo s pomočjo CYP2D6 in CYP2C8/9, je potrebna previdnost, še posebej pri tistih z majhno terapevtsko širino, kot so varfarin in fenitoin (CYP2C9) ter flekainid (CYP2D6).

Ti izsledki so lahko deloma posledica izboljšane presnovne kapacitete zaradi zmanjšanja vnetja jeter pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom PegIntron. Svetujemo previdnost pri uvedbi terapije kroničnega hepatitisa z zdravilom PegIntron pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki imajo majhno terapevtsko širino in so občutljiva na blago okvaro presnove v jetrih.

V raziskavi uporabe večkratnega odmerka niso opazili nikakršnih farmakokinetičnih interakcij med zdravilom PegIntron in ribavirinom.

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 morate bolnike spremljati, da ugotovite morebitne znake in simptome okrepljenega sedativnega učinka, pa tudi morebiten pojav depresije dihanja. Še posebej pri bolnikih na velikih odmerkih metadona je treba upoštevati tveganje za podaljšanje intervala QTc.

Sočasna okužba s HCV in 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 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 vodili do bolnikove smrti (glejte SPC 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). Premislite, ali bi bilo treba pri zdravljenju z uveljavljeno kombinirano protivirusno 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.

Klinično preskušanje, v katerem so proučevali uporabo kombinacije telbivudina, v odmerku 600 mg na dan, in pegiliranega interferona alfa-2a, v odmerku 180 mikrogramov subkutano enkrat na teden, je pokazalo, 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 SPC-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).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/ Kontracepcija pri moških in ženskah:

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

Kombinirana terapija z ribavirinom:

V izogib nosečnosti je potrebna posebna previdnost pri bolnicah ter tudi pri partnerkah bolnikov, ki jemljejo zdravilo PegIntron v kombinaciji z ribavirinom. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 4 mesece po zaključku zdravljenja. Bolniki ali njihove partnerke morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 7 mesecev po zaključku zdravljenja (glejte SPC 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 lahko povzroči hude poškodbe plodu, 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.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolniki, ki postanejo utrujeni, zaspani ali zmedeni med zdravljenjem z zdravilom PegIntron, naj ne vozijo in ne delajo s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Odrasli bolniki

Najpogostejši z zdravljenjem povezani neželeni učinki, o katerih so poročali pri odraslih bolnikih med kliničnimi preskušnji 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 slabost, mrzlica, nespečnost, anemija, zvišana telesna temperatura, mialgija, astenija, bolečina, alopecija, anoreksija, hujšanje, depresija, izpuščaj in razdražljivost. Ti najpogosteje prijavljeni neželeni učinki so bili po jakosti večinoma blagi do zmerni in so jih lahko obvladali brez prilagoditve odmerka ali ukinitve terapije. Utrujenost, alopecija, pruritus, navzea, anoreksija, hujšanje, razdražljivost in nespečnost se sicer pojavljajo opazno redkeje pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom PegIntron v monoterapiji, kot pa pri tistih, ki prejemajo kombinirano terapijo (glejte **Preglednico 4**).

Med zdravljenjem so v času kliničnih preizkušanj ali v obdobju spremljanja zdravila na trgu pri bolnikih zdravljenih z peginterferonom alfa-2b, vključno z monoterapijo z zdravilom PegIntron ali s kombinirano terapijo z zdravili PegIntron in ribavirin poročali o naslednjih neželenih

učinkih, povezanih z zdravljenjem. Ti učinki so naštet v **Preglednici 4** 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 4 Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih ali v času postmarketinškega spremljanja 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 sepsa), glivična okužba, gripa, okužba zgornjih dihal, bronhitis, herpes simpleks, sinusitis, otitis media, rinitis
Občasni:	okužba na mestu injiciranja, okužba spodnjih dihal
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti:	anemija, nevtropenija
Pogosti:	hemolitična anemija, levkopenija, trombocitopenija, limfadenopatija
Zelo redki:	aplastična anemija
Neznana:	popolna aplazija eritrocitov
Bolezni imunskega sistema	
Občasni:	preobčutljivost za zdravila
Redki:	sarkoidoza
Neznana:	akutne preobčutljivostne reakcije vključno z angioedemom, anafilaksijo in anafilaktičnimi reakcijami, npr. 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 tek
Občasni:	sladkorna bolezen, hipertrigliceridemija
Redki:	diabetična ketoacidoza
Psihiatrične motnje	
Zelo pogosti:	depresija, tesnoba*, čustvena nestabilnost*, motnje koncentracije, nespečnost
Pogosti:	agresivnost, vznemirjenost, jeza, spremembe razpoloženja, nenormalno vedenje, živčnost, motnje spanja, zmanjšana spolna sla, 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, hipoesteziya, hiperesteziya, hipertoniya, somnolenca, motnje pozornosti, tremor, disgeviya
Občasni:	nevropatija, periferna nevropatija
Redki:	konvulzije
Zelo redki:	možganskožilna krvavitev, možganskožilna ishemija, encefalopatija
Neznana:	paraliza obraznega živca, mononevropatije
Očesne bolezni	
Pogosti:	motnje vida, zamegljen vid, fotofobija, konjunktivitis, draženje očesa, motnje solznih žlez, očesne bolečine, suho oko
Občasni:	mrežnični eksudati
Redki:	izguba ostrine vida ali zmanjšanje vidnega polja, krvavitev v mrežnico, retinopatija, zapora mrežnične arterije, zapora mrežnične vene, nevritis vidnega živca, edem papile, edem makule
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Pogosti:	poslabšanje ali izguba sluha, tinitus, vrtoglavica
Občasni:	ušesne bolečine
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
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti:	bruhanje*, slabost, 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, zobne bolezni
Občasni:	pankreatitis, bolečine v ustih
Redki:	ishemični kolitis
Zelo redki:	ulcerozni kolitis
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, motnje nohtov
Redki:	kožna sarkoidoza
Zelo redki:	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična 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:	kostne bolečine, mišična šibkost
Redki:	rabdomioliza, miozitis, revmatoidni artritis
Bolezni sečil	
Pogosti:	pogosto uriniranje, poliurija, nenormalen seč
Redki:	ledvična odpoved, ledvična insuficienca
Motnje reprodukcije in dojk	
Pogosti:	amenoreja, bolečine v dojkah, menoragija, menstrualne motnje, bolezni jajčnikov, bolezni 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, občutek bolehnosti, 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.

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: 39/182 [21 %] in 4. stopnje po WHO: 13/186 [7 %]).

V neki klinični raziskavi je imelo približno 1,2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom PegIntron ali z interferonom alfa-2b v kombinaciji z ribavirinom med zdravljenjem smrtno nevarne duševne pojave. Med temi pojavi so bile samomorilne misli in poskusi samomora (glejte poglavje 4.4).

Videti je bilo, da kardiovaskularni (KVS) neželeni pojavi, še posebej aritmija, statistično korelirajo predvsem z obstoječo KVS boleznijo in predhodno terapijo s kardiotoksičnimi snovmi (glejte poglavje 4.4). V redkih primerih so poročali po ukinitvi interferona alfa o prehodni reverzibilni kardiomiopatiji pri bolnikih, ki niso imeli nikakršnih znakov srčne bolezni.

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

Pri uporabi interferonov alfa so poročali o širokem razponu avtoimunskih bolezni in drugih motenj imunskega izvora, vključno z motnjami žleze ščitnice, sistemski lupus eritematosus, reumatoidni artritis (novonastali ali že poslabšan), 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 in HIV

Bolniki, ki so bili sočasno okuženi s HCV in HIV in so prejeli zdravilo PegIntron v kombinaciji z ribavirinom, so imeli naslednje dodatne neželene učinke, ki jih niso opazili pri bolnikih z eno samo okužbo, v študijah pa so jih prijavljali s pogostostjo > 5 %: peroralna kandidiaza (14 %), pridobljena lipodistrofija (13 %), zmanjšano število limfocitov CD4 (8 %), zmanjšan tek (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 %).

Toksičnost za mitohondrije:

Pri HIV-pozitivnih bolnikih, ki so prejeli shemo NRTI skupaj z ribavirinom 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 in HIV:

Četudi se je hematološka toksičnost v obliki nevtropenije, trombocitopenije in anemije pogosteje pojavljala pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi s HCV in HIV, so lahko pri večini teh bolnikov toksične učinke odpravili s prilagoditvijo odmerka in je bila zaradi njih le redko potrebna predčasna ukinitvev zdravila (glejte poglavje 4.4). O hematoloških motnjah 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 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 in se je popravilo 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 zdravila (N = 25) (glejte poglavje 4.4).

Preberite si tudi ustrezne Povzetke glavnih značilnosti zdravila za protiretrovirusna zdravila, ki jih bo bolnik jemal skupaj s terapijo za HCV, da bi se bolj zavedali in bi lahko zdravili toksične učinke vsakega od teh zdravil ter da bi se zavedali potencialnega prekrivanja njihovih toksičnih učinkov z zdravilom PegIntron v kombinaciji z ribavirinom.

Pediatrični bolniki

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 ali hujšanja. 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, katerega reverzibilnost ni gotova (glejte poglavje 4.4). Hujšanje in zastoj rasti sta bila zelo pogosta med zdravljenjem (ob koncu zdravljenja je znašalo povprečno zmanjšanje telesne mase in višine glede na osnovno vrednost 15 percentilov oziroma 8 percentilov) in tudi njihova hitrost rasti je bila zmanjšana (upočasnila se je za do 3 percentile pri 70 % bolnikov).

Po 24. tednih spremljanja bolnikov po zaključku zdravljenja, se je njihova telesna masa, glede na osnovne vrednosti, zmanjšala za 3 percentile, telesna višina pa za 7 percentilov. Pri 20 % otrok se je nadaljevala tudi počasnejša rast ((upočasnila se je za do 3 percentile). Vmesni podatki, pridobljeni na podlagi dolgoročnega spremljanja bolnikov kažejo, da se je tudi več kot eno leto po zaključku zdravljenja počasnejša telesna rast nadaljevala, saj se je telesna višina pri 22 % (16/74) otrok zmanjšala za več kot 15 percentilov, od tega pri treh (4 %) za več kot 30 percentilov. Znižanje srednje vrednosti telesne mase opazovanih bolnikov (50. percentila) v enem letu po začetku spremljanja je bilo najbolj izrazito pri otrocih pred puberteto (glej poglavje 4.4).

V tej študiji so bili neželeni učinki z največjo prevalenco pri vseh preizkušancih zvišana telesna temperatura (80 %), glavobol (62 %), nevtropenija (33 %), utrujenost (30 %), anoreksija (29 %) in eritem na mestu injiciranja (29 %). Zaradi neželenih učinkov je bilo zdravljenje ukinjeno le pri enem preizkušancu (po pojavu trombocitopenije). Neželeni učinki, prijavljeni v tej študiji, so bili po jakosti večinoma blagi ali zmerni. Hudi neželeni učinki so bili prijavljeni pri 7 % (8/107) vseh preizkušancev in mednje 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 in depresivno razpoloženje (4 %) ter hipotireoza (3 %), 5 preizkušancev pa je prejelo zdravljenje z levotiroksinom zaradi hipotireoze oziroma zvišane vrednosti TSH.

Med zdravljenjem otrok in mladostnikov z zdravilom PegIntron v kombinaciji z ribavirinom so poročali o naslednjih neželenih učinkih, povezanih z zdravljenjem. Ti učinki so naštetih v **Preglednici 5** 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 5. 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, enterobiza, herpes zoster, celulitis, okužba sečil, gastroenteritis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	

Zelo pogosti:	anemija, levkopenija, nevtropenija
Pogosti:	trombocitopenija, limfadenopatija
Bolezni endokrinega sistema	
Pogosti:	hipotireoza
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti:	anoreksija, zmanjšan tek
Psihiatrične motnje	
Pogosti:	samomorilne misli [§] , poskus samomora [§] , depresija, agresivnost, labilnost čustvovanja, jeza, vznemirjenost, tesnoba, spremenjeno razpoloženje, nemir, živčnost, nespečnost
Občasni:	nenormalno vedenje, depresivno razpoloženje, čustvene motnje, strah, nočne more
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti:	glavobol, omotica
Pogosti:	disgevizija, sinkopa, motnje pozornosti, somnolenca, slaba kakovost spanja
Občasni:	nevralgija, letargija, parestezije, hipoestezija, psihomotorična hiperaktivnost, tremor
Očesne bolezni	
Pogosti:	očesne bolečine
Občasni:	krvavitve v veznico, pruritus očesa, keratitis, zamegljen vid, fotofobija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Pogosti:	vrtočlavica
Srčne bolezni	
Pogosti:	palpitacije, tahikardija
Žilne bolezni	
Pogosti:	vročinski oblivi
Občasni:	hipotenzija, bledica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Pogosti:	kašelj, epistaksa, faringolaringealne bolečine
Občasni:	piskanje v pljučih, neugodje v nosu, rinoreja
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti:	bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, bruhanje, slabost
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, obarvanje kože
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti:	mialgija, artralgiya
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, mrzlica, 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 rast (glede na leta zmanjšana telesna masa in/ali višina)
Pogosti:	povečana količina tireoidee stimulirajočega hormona v krvi, povečana količina tiroglobulina
Občasni:	Pozitivna protitelesa anti-TSH
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.

V kliničnem preskušanju z zdravilom PegIntron/ribavirin 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 (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 povrnile na začetne vrednosti že v nekaj tednih po koncu zdravljenja.

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 v enem dnevu. 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 antidot 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: Interferoni, oznaka ATC: L03AB10.

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

- Interferon alfa-2b

Raziskave *in vitro* in *in vivo* kažejo, da biološka aktivnost zdravila PegIntron temelji na njegovi komponenti interferona alfa-2b.

Interferoni izvajajo svoje celične učinke z vezavo na specifične membranske receptorje na celični površini. Raziskave drugih interferonov so pokazale vrstno specifičnost, vendar pa so nekatere vrste opic, npr. Rhesus, občutljive na farmakodinamično stimulacijo s človeškim interferonom tipa 1.

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

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

- PegIntron

Farmakodinamiko zdravila PegIntron so ocenjevali v raziskavi pri zdravih preiskovancih z uporabo naraščajočih enkratnih odmerkov in merjenjem sprememb ustne temperature in koncentracije efektorskih proteinov, kot so serumski neopterin ter 2'5'-oligoadenilatsintetaze (2'5'-OAS), določali pa so tudi število levkocitov in trombocitov. Pri osebah, ki so bile zdravljene z zdravilom PegIntron, so ugotavljali blago zvišanje telesne temperature. Po enkratnih odmerkih zdravila PegIntron med 0,25 in 2,0 mikrogramov/kg na 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.

Rezultati kliničnih raziskav zdravila PegIntron – odrasli

- Nezdravljeni bolniki

Izvedeni sta bili dve ključni klinični raziskavi. 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 polimerazno verižno reakcijo (PCR test) na HCV-RNK (> 30 i.e./ml), izvid jetrne biopsije pa je bil v skladu s histološko diagnozo kroničnega hepatitisa brez ugotovljenih drugih 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 6**).

V klinični raziskavi kombiniranega zdravljenja z zdravilom PegIntron je 1.530 predhodno nezdravljenih bolnikov eno leto prejelo eno od naslednjih kombiniranih shem:

- PegIntron (1,5 mikrogramov/kg na teden) + ribavirin (800 mg/dan), (n = 511).
- PegIntron (1,5 mikrogramov/kg na teden en mesec, potem pa 0,5 mikrogramov/kg na 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 tej raziskavi je bila kombinacija zdravila PegIntron (1,5 mikrogramov/kg/teden in ribavirina statistično značilno bolj učinkovita od kombinacije interferona alfa-2b in ribavirina (**Preglednica 6**), še posebej pri bolnikih, okuženih z genotipom 1 (**Preglednica 7**). Stalni virološki odziv so ocenjevali na podlagi odziva šest mesecev po prenehanju zdravljenja.

HCV genotip in virusna obremenitev 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 tej raziskavi odvisna tudi od odmerka ribavirina, prejetega v kombinaciji z zdravilom PegIntron ali interferonom alfa-2b. Pri 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 obremenitev značilno višja kot pri bolnikih, ki so prejeli ≤ 10,6 mg/kg ribavirina (**Preglednica 7**), medtem ko je bila stopnja odziva pri bolnikih, ki so prejeli > 13,2 mg/kg ribavirina še večja.

Preglednica 6 Trajni virološki odziv (% HCV negativnih bolnikov)

Režim zdravljenja	PegIntron monoterapija				PegIntron + ribavirin			Skupaj
	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 mikrogramov/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 mikrogramov/kg) + ribavirin (800 mg)
P 0,5/R	PegIntron (1,5 to 0,5 mikrogram/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 proti I
**	p = 0,0143 P 1,5/R proti I/R

Preglednica 7 Trajna stopnja odziva z zdravilom PegIntron + ribavirin (po odmerku ribavirina, genotipu in virusni obremenitvi)				
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 mikrogramov/kg) + ribavirin (800 mg)
P 0,5/R	PegIntron (1,5 to 0,5 mikrogram/kg) + ribavirin (1.000/1.200 mg)
I/R	Interferon alfa-2b (3 mio i.e.) + ribavirin (1.000/1.200 mg)

V raziskavi monoterapije z zdravilom PegIntron je bila kakovost življenja običajno manj zmanjšana pri bolnikih, ki so prejeli po 0,5 mikrograma/kg zdravila PegIntron kot pri tistih, ki so prejeli bodisi 1,0 mikrograma/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 PegIntron, 1,5 mikrograma/kg subkutano enkrat na teden, skupaj z ribavirinom od 800 mg do 1.400 mg peroralno v času 6 mesecev (glede na telesno maso - 1.400 mg za bolnike s telesno maso > 105 kg; vključeni so bili le 3 bolniki) (**Preglednica 8**). 24 % bolnikov je imelo mostno fibrozo ali cirozo (Knodell 3/4).

Preglednica 8. Virološki odziv ob koncu zdravljenja, trajni virološki odziv in ponovitev boleznih po HCV genotipih in virusni obremenitvi*			
PegIntron v odmerku 1,5 µg/kg enkrat na teden plus Ribavirin v odmerku 800 do 1.400 mg na dan			
	odziv ob koncu zdravljenja	trajni virološki odziv	ponovitev boleznih

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 % (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 bolnikov ali z manjkajočimi podatki ob obisku v 24. tednu spremljanja bolnikov so šteli med bolnike s stalnim virološkim odzivom. Vsakega preiskovanca z manjkajočimi podatki v časovnem obdobju 12. tedna spremljanja bolnikov in po njem pa so ob obisku v 24. tednu spremljanja bolnikov šteli med bolnike brez virološkega odziva.

Kar zadeva dolžino zdravljenja, so bolniki v tem osrednjem kombiniranem preskušanju bolje prenašali 6-mesečno terapijo kot enoletno terapijo. Za prekinitve zdravljenja so bile vrednosti 5 % in 14 %, za prilagoditev odmerka pa 18 % in 49 %.

V neprimerjalnem preskušanju je 235 bolnikov, ki so bili okuženi z virusom genotipa 1 in so imeli majhno virusno obremenitev (< 600.000 i.e./ml), prejelo PegIntron v odmerku 1,5 mikrograma/kg subkutano enkrat na teden, v kombinaciji z ribavirinom v odmerku, izračunanem glede na telesno maso. Skupna stopnja stalnega 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 stalnega virološkega odziva 92 % (89/97). Vmesna analiza je pokazala visoko stopnjo stalnega virološkega odziva pri tej podskupini (n=49), ki je bila tudi prospektivno potrjena (n=48). Omejena količina predhodnih podatkov kaže, da je lahko zdravljenje, ki traja 48 tednov, povezano z večjo stopnjo stalnega virološkega odziva (11/11) in z manjšim tveganjem za relaps (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 shemama zdravila PegIntron 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 180 µg enkrat na teden subkutano z ribavirinom 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 s tem zdravilom. 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 9**).

Preglednica 9 Virološki odziv v 12. tednu zdravljenja, odziv ob koncu zdravljenja, pogostnost ponovnih izbruhov 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
Virološki odziv pri bolnikih z nemerljivo koncentracijo 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 ukinitve zdravljenja je bila odsotnost zgodnjega virološkega odziva do 12. tedna zdravljenja (merljiva koncentracija HCV-RNA z zmanjšanjem za $< 2 \log_{10}$ glede na začetne vrednosti).

V vseh treh terapevtskih skupinah so bile pogostnosti trajnega virološkega odziva podobne. Pri Američanih črne rase (kar je znan neugoden prognostični dejavnik za izkoreninjenje HCV) je zdravljenje s kombinirano terapijo z zdravilom PegIntron (1,5 µg/kg) in ribavirinom vodilo do večje pogostnosti trajnega virološkega odziva kot pri odmerku zdravila PegIntron 1 µg/kg. Pri odmerku zdravila PegIntron 1,5 µg/kg z odmerkom ribavirina pa so bile pogostnosti trajnega virološkega odziva nižje pri bolnikih s cirozo, pri tistih z normalnimi vrednostmi ALT, pri tistih z začetnim virusnim bremenom > 600.000 i.e./ml in pri tistih, ki so bili starejši od 40 let. Američani bele rase so imeli večje pogostnosti trajnega virološkega odziva kot Američani črne rase. Med bolniki z nemerljivimi koncentracijami HCV-RNA ob koncu zdravljenja je bila pogostnost ponovnih izbruhov bolezni 24 %.

Predvidljivost trajnega virološkega odziva - Nezdravljeni bolniki

Pokazali so, da je virološki odziv do 12. tedna, opredeljen kot najmanj 2-log zmanjšanje virusne obremenitve ali nemerljive koncentracije HCV-RNA, dober napovednik za trajen odziv. Virološki odziv do 4. tedna je opredeljen kot zmanjšanje virusnega bremena za najmanj 1-log ali nemerljive koncentracije HCV-RNA. Za navedene časovne točke (4. teden zdravljenja in 12. teden zdravljenja) so pokazali, da napovedujejo trajni virološki odziv (**Preglednica 10**).

Preglednica 10. Napovedna vrednost virološkega odziva med kombiniranim zdravljenjem z zdraviloma PegIntron 1,5 µg/kg in ribavirinom od 800 do 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)						
Negativen izvid testa na HCV-RNA	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
Negativen izvid testa na HCV-RNA ali zmanjšanje virusnega bremena za ≥ 1 log	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Do 12. tedna*** (n=915)						
Negativen izvid testa na HCV-RNA	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
Negativen izvid testa na 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)						
Negativen izvid testa na HCV-RNA ali zmanjšanje virusnega bremena za ≥ 2 log	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

*Genotip 1 naj prejme 48 tednov zdravljenja.

** Genotipa 2 in 3 naj 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 in v 12. tednu različna rezultata.

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

Pri bolnikih, sočasno okuženih z virusoma HIV in HCV, sta bili opravljene dve preskušnji. V **Preglednici 11** je predstavljen odziv bolnikov na zdravljenje pri 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 bo prejela zdravilo PegIntron (1,5 µg/kg/teden) plus ribavirin (800 mg/dan) ali pa v skupino, ki bo prejela interferon alfa-2b (3 milijone i.e. trikrat na teden) in ribavirin (800 mg/dan) v času 48 tednov, s 6-mesečnim spremljanjem. 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 bo prejela zdravilo PegIntron (100 ali 150 µg/teden glede na telesno maso) in ribavirin (800-1200 mg/dan glede na telesno maso) ali pa v skupino, ki bo prejela interferon alfa-2b (3 milijone i.e. trikrat na teden) in ribavirin (800-1200 mg/dan glede na telesno maso). Zdravljenje je trajalo 48 tednov, bolnike pa so spremljali 6 mesecev, razen tistih, ki so bili okuženi z genotipoma 2 ali 3 in so imeli virusno breme < 800.000 i.e./ml (Amplivor) - te so zdravili 24 tednov in jih spremljali 6 mesecev.

Preglednica 11 Stalni virološki odziv glede na genotip po jemanju zdravila PegIntron v kombinaciji z ribavirinom pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV in HIV						
	Študija 1¹			Študija 2²		
	PegIntron (1,5 µg/kg/ teden) + ribavirin (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 milijone i.e. trikrat na teden) + ribavirin (800 mg)	Vredn ost p ^a	PegIntron (100 or 150 ^c µg/teden) + ribavirin (800-1200 mg) ^d	Interferon alfa-2b (3 milijone i.e. trikrat na teden) + ribavirin (800-1200 mg) ^d	Vredn ost p ^b
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 pri Cochran-Mantel Haenszelovem testu hi-kvadrat

b: vrednost p pri testu hi-kvadrat

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 od 60 do 75 kg in 1200 mg za tiste s telesno maso > 75 kg

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

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

Histološki odziv na zdravljenje

V študiji 1 so biopsijo jeter opravili pred in po zdravljenju - na voljo so 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. Ta upad je bil statistično značilen pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje (-0,3 pri oceni po Metavirju in -1,2 pri oceni po Ishaku) in stabilen (-0,1 pri oceni po Metavirju in -0,2 pri oceni po Ishaku) pri

tistih, ki se niso odzvali na zdravljenje. Kar zadeva aktivnost bolezni, se je pri približno eni tretjini bolnikov s stalnim odzivom pokazalo izboljšanje, pri nobenem od bolnikov pa ni prišlo do poslabšanja. Glede fibroze v tej študiji niso opažali izboljšanja, steatoza pa je bila bistveno izboljšana pri bolnikih, okuženih z genotipom 3 virusa HCV.

- Ponovno zdravljenje z zdravilom PegIntron in ribavirinom po predhodno neuspešnem zdravljenju

V neprimerjalnem preskušanju so skupaj 2293 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 enkrat na teden subkutano, v kombinaciji z ribavirinom v odmerku, odvisnem od bolnikove telesne mase. Neuspešnost prejšnjega zdravljenja so opredelili kot ponovitev bolezni (relaps) ali odsotnost odziva na zdravljenje (bolniki so imeli pozitiven izvid na HCV-RNA ob koncu najmanj 12-tedenskega zdravljenja).

Bolniki, ki so imeli negativen izvid na HCV-RNA v 12. tednu zdravljenja, pa so nadaljevali z zdravljenjem še 48 tednov, po zdravljenju pa so jih spremljali še 24 tednov. Odziv v 12. tednu so opredelili kot nezaznavno količino HCV-RNA po 12. tednih zdravljenja. Stalen virološki odziv (SVR) pa je bil opredeljen kot nezaznavna vrednost HCV-RNA 24 tednov po zdravljenju (**Preglednica 12**).

Preglednica 12. Stopnje odziva na ponovno zdravljenje v primeru, da je bilo prejšnje zdravljenje neuspešno					
	Bolniki, pri katerih je bila vrednost HCV–RNA nemerljiva v 12. tednu zdravljenja in SVR pri ponovnem zdravljenju				
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		Skupaj*
	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	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 na serumsko ali plazemsko HCV-RNA ob koncu najmanj 12 tednov zdravljenja.

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

*V skupini, ki so jo nameravali zdraviti, je bilo 7 ljudi, pri katerih ni bilo mogoče potrditi najmanj 12 tednov predhodnega zdravljenja.

Skupaj je imelo v 12. tednu zdravljenja približno 36 % (821/2286) bolnikov nezaznavne koncentracije HCV-RNA v plazmi, kar so merili z raziskovalnim testom (meja detekcije 125 i.e./ml). V tej podskupini je bila stopnja stalnega 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 bili pogostnosti stalnega virološkega odziva 59 % oziroma 50 %. Med 480 bolniki z zmanjšanjem količine virusa za > 2 log vrednosti, vendar še vedno z merljivo količino virusa v krvi v 12. tednu zdravljenja, je z zdravljenjem nadaljevalo skupaj 188 bolnikov. Pri teh bolnikih je vrednost SVR znašala 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 % v primerjavi z 28,6 %). Če pa se je v 12. tednu pojavil odziv na zdravljenje, je bila razlika v stalnem virološkem odzivu (SVR) majhna, ne glede na predhodno zdravljenje ali bolnikov predhodni odziv na zdravljenje.

- Podatki o dolgoročni učinkovitosti zdravlila

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 dolžino trajnega virološkega odziva (SVR) in vpliv nadaljnjega negativnega izvida glede prisotnosti virusa na klinični izid zdravljenja. Skupaj 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 skozi obdobje 5 let je pri vseh bolnikih znašala 99 % (95 % IZ: 98-100 %). Doseganje trajnega virološkega odziva po

zdravljenju kronične HCV okužbe 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 in boleznih (na primer karcinoma jeter).

Klinična preskušanja z zdravilom PegIntron - pediatrični bolniki

Otroke in mladostnike, stare od 3 do 17 let, s kompenziranim kroničnim hepatitisom C in merljivimi koncentracijami 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 v času 24 ali 48 tednov, glede na njihov genotip HCV in virusno breme na začetku preskušanja. Vse bolnike so spremljali še 24 tednov po zdravljenju. Zdravljenje je prejelo skupaj 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. Skupina 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 skupini bolnikov skrbno pretehtati razmerje med tveganji in koristmi zdravljenja s kombinacijo zdravila PegIntron in ribavirin (glejte poglavja 4.1, 4.4 in 4.8). Izsledki študije so povzeti v **preglednici 13**.

Preglednica 13. Pogostnosti trajnega virološkega odziva (n^{a,b} (%)) pri predhodno nezdravljenih otrocih in mladostnikih po genotipu in dolžini zdravljenja - vsi preizkušanci		
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 vrednost HCV-RNA v 24. tednu po zdravljenju, spodnja meja detekcije = 125 i.e./ml.

b: n = število preizkušancev, ki so se odzvali na zdravljenje, in število preizkušancev z danim genotipom virusa ter določena dolžina 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.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

PegIntron je jasno opredeljen derivat interferona alfa-2b, modificiran s polietilenglikolom ("pegiliran") in sestoji pretežno iz monopegiliranih vrst. V primerjavi z nepegiliranim interferonom alfa-2b je plazemska razpolovna doba zdravila PegIntron daljša. 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 nastopi največja plazemska koncentracija od 15 do 44 ur po odmerku in se ohrani do največ 48 do 72 ur po odmerku.

Vrednosti C_{max} in AUC za zdravilo PegIntron naraščajo 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 biotestom 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 predstavlja le manjši del (približno 30 %) celotnega očistka zdravila PegIntron.

Delovanje ledvic: Kaže, da ledvično izločanje zdravila predstavlja 30 % celotnega očistka zdravila PegIntron. V raziskavi enkratnega odmerka zdravila (1,0 mikrogramov/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, dan subkutano enkrat na teden v času štirih tednov) se očistek zdravila PegIntron zmanjša za 17 % (srednja vrednost) pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina od 30 do 49 ml/minuto) oziroma za 44 % (srednja vrednost) pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina od 15 do 29 ml/minuto) v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter. Sodeč po podatkih za enkratni odmerek je bil očistek pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, ki niso hodili na dializo, 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 (glejte poglavje 4.3).

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

Delovanje jeter: Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso ovrednotili farmakokinetike zdravila PegIntron.

Starostniki, ≥ 65 let starosti: Starost ni vplivala na farmakokinetiko zdravila PegIntron po enkratnem subkutanem odmerku 1,0 mikrograma/kg. Ti podatki kažejo, da prilagajanje odmerka zdravila PegIntron v višji starosti ni potrebno.

Pediatrični bolniki: 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 odmerek zdravila PegIntron 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ na teden, prilagojen glede na telesno površino, je bila napovedana logaritemska vrednost ocene razmerja 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 klinični raziskavi. Gre za protitelesa, ki nevtralizirajo protivirusno delovanje interferona. Klinična incidenca pojava nevtralizacijskih dejavnikov pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo PegIntron v odmerku 0,5 mikrogramov/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 zdravljem

bolnikom, je bila ta še vedno zelo majhna v primerjavi s terapevtskimi plazemskimi koncentracijami ribavirina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

PegIntron: V raziskavah toksičnosti zdravila na opicah niso opažali nobenih neželenih dogodkov, ki jih ne bi opazili že v kliničnih raziskavah. Trajanje teh raziskav je bilo omejeno na 4 tedne zaradi pojava protiteles proti interferonu pri večini opic.

Reprodukcijske raziskave zdravila PegIntron niso bile opravljene. Pokazali so, da ima interferon alfa-2b pri primatih abortivni učinek. Tudi PegIntron ima verjetno enak učinek. Učinka na plodnost niso določali. Ni znano, ali se sestavine tega zdravila izločajo v materino mleko pri eksperimentalnih živalih in pri človeku (glejte poglavje 4.6 za ustrezne podatke o nosečnosti in dojenju pri človeku). PegIntron ni pokazal nikakršne genotoksičnosti.

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

PegIntron plus ribavirin: PegIntron v kombinaciji z ribavirinom ni povzročil nobenih učinkov, ki ne bi že bili opisani pri ločeni uporabi vsake od teh dveh učinkovin. Glavna sprememba v zvezi z zdravljenjem je bila reverzibilna, blaga do zmerna anemija, ki je bila močnejša 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 izvajali. Predklinična juvenilna toksičnost je pokazala manjšo od odmerka odvisno zmanjšanje rasti pri novorojenih podganah, ki so jim dajali odmerke ribavirina (glejte poglavje 5.3 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Rebetol, če zdravilo PegIntron dajemo v kombinaciji z ribavirinom).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek za raztopino za injiciranje:

- natrijev hidrogenfosfat, brezvodni
- natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
- saharoza
- polisorbat 80

Vehikel:

- voda za injiciranje

6.2 Inkompatibilnosti

To zdravilo lahko rekonstituirate samo s priloženim vehiklom (glejte poglavje 6.6). Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

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 med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi 2° C do 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega 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 aluminijski zaporki z odmično ploščico in polipropilenskim pokrovčkom. Vehikel je v 2 ml ampulah (iz kristalnega stekla tipa I).

PegIntron 50 mikrogramov je na voljo v naslednjih pakiranjih:

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

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vsako vialo rekonstituirajte z 0,7 ml vode za injekcije za dajanje do 0,5 ml raztopine. Manjša količina raztopine se izgubi med pripravo zdravila PegIntron za injiciranje, ko pripravljate odmerek in ga injicirate. Zato vsaka viala vsebuje dodatno količino vehikla in PegIntron praška, da zagotovimo dajanje na nalepki navedenega odmerka raztopine 0,5 ml zdravila PegIntron, raztopina za injiciranje. Koncentracija rekonstituirane raztopine je 50 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 posesate s sterilno injekcijsko brizgo in ga injicirate. V dodatku k Navodilu za uporabo je podan celovit komplet navodil.

Kot pri vseh parenteralnih zdravilih morate tudi tukaj rekonstituirano raztopino pred uporabo 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

SP Europe
Clos du Lynx 5
B-1200 Bruxelles
Belgija

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja: 25. maj 2000
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja: 25. maj 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14.12.2011

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