

**Lijek koji više nije odobren**

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

PegIntron 50 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
PegIntron 80 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
PegIntron 100 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
PegIntron 120 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
PegIntron 150 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### PegIntron 50 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži 50 mikrograma peginterferona alfa-2b, mjereno na bazi proteina.

Kada se rekonstituira prema uputama, iz jedne se bočice dobije 50 mikrograma/0,5 ml peginterferona alfa-2b.

### PegIntron 80 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži 80 mikrograma peginterferona alfa-2b, mjereno na bazi proteina.

Kada se rekonstituira prema uputama, iz jedne se bočice dobije 80 mikrograma/0,5 ml peginterferona alfa-2b.

### PegIntron 100 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži 100 mikrograma peginterferona alfa-2b, mjereno na bazi proteina.

Kada se rekonstituira prema uputama, iz jedne se bočice dobije 100 mikrograma/0,5 ml peginterferona alfa-2b.

### PegIntron 120 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži 120 mikrograma peginterferona alfa-2b, mjereno na bazi proteina.

Kada se rekonstituira prema uputama, iz jedne se bočice dobije 120 mikrograma/0,5 ml peginterferona alfa-2b.

### PegIntron 150 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži 150 mikrograma peginterferona alfa-2b, mjereno na bazi proteina.

Kada se rekonstituira prema uputama, iz jedne se bočice dobije 150 mikrograma/0,5 ml peginterferona alfa-2b.

Djelatna tvar je kovalentni konjugat rekombinantnog interferona alfa-2b\* s monometokspolietilen glikolom. Jačina ovog lijeka ne smije se uspoređivati s jačinom drugih pegiliranih ili nepegiliranih proteina iz istog terapijskog razreda (vidjeti dio 5.1).

\*proizvedenog tehnologijom rekombinantne DNK na stanicama *E.coli* pomoću genetskim inženjeringom dobivenog hibrida plazmida koji sadrži gen za interferon alfa-2b iz ljudskih leukocita.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 40 mg saharoze u 0,5 ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Bijeli prašak.

Bistro i bezbojno otapalo.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### Odrasli (trojna terapija)

PegIntron je u kombinaciji s ribavirinom i boceprevirom (trojna terapija) indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa C genotipa 1 u odraslih bolesnika (18 godina i starijih) s kompenziranom bolešću jetre koji prethodno nisu bili liječeni ili nisu uspješno odgovorili na prethodno liječenje (vidjeti dio 5.1).

Molimo pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin i boceprevir ako će se PegIntron primjenjivati u kombinaciji s tim lijekovima.

#### Odrasli (dvojna terapija i monoterapija)

PegIntron je indiciran za liječenje odraslih bolesnika (18 godina i starijih) s kroničnim hepatitisom C koji imaju pozitivan nalaz RNK virusa hepatitisa C (HCV-RNK), uključujući bolesnike kompenziranom cirozom i/ili klinički stabilnom istodobnom infekcijom HIV-om (vidjeti dio 4.4).

PegIntron je u kombinaciji s ribavirinom (dvojna terapija) indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa C odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, uključujući bolesnike s klinički stabilnom istodobnom infekcijom HIV-om te u odraslih bolesnika koji nisu uspješno odgovorili na prethodno liječenje kombinacijom interferona alfa (pegiliranog ili nepegiliranog) i ribavirina ili na monoterapiju interferonom alfa (vidjeti dio 5.1).

Monoterapija interferonom, uključujući PegIntron, indicirana je uglavnom u slučaju nepodnošenja ribavirina ili kada je njegova primjena kontraindicirana.

Molimo pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin ako će se PegIntron primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom.

#### Pedijatrijska populacija (dvojna terapija)

PegIntron je indiciran u kombiniranom režimu s ribavirinom za liječenje djece u dobi od 3 i više godina te adolescenata koji imaju kronični hepatitis C, prethodno nisu bili liječeni, nemaju dekompenzaciju jetre i imaju pozitivan nalaz HCV-RNK.

Kad se odlučuje da se liječenje ne odgađa do odrasle dobi, bitno je uzeti u obzir da je kombinirana terapija dovela do zastoja u rastu, koji u nekih bolesnika može biti ireverzibilan. Odluku o liječenju treba donijeti za svakog bolesnika pojedinačno (vidjeti dio 4.4).

Molimo pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin kapsule ili oralnu otopinu ako će se PegIntron primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati samo liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s hepatitisom C.

#### Doziranje

PegIntron se primjenjuje supkutanom injekcijom jedanput na tjedan. Primjenjena doza u odraslih ovisi o tome primjenjuje li se u kombiniranoj terapiji (dvojnoj ili trojnoj) ili kao monoterapija.

*PegIntron u kombiniranoj terapiji (dvojnoj ili trojnoj)*

*Dvojna terapija (PegIntron s ribavirinom):* vrijedi za sve odrasle i pedijatrijske bolesnike u dobi od 3 godine i starije.

*Trojna terapija (PegIntron s ribavirinom i boceprevirom):* vrijedi za odrasle bolesnike s kroničnim hepatitisom C genotipa 1.

### Odrasli – doza koju treba primijeniti

PegIntron 1,5 mikrograma/kg na tjedan u kombinaciji s ribavirin kapsulama.

Potrebna doza od 1,5 µg/kg lijeka PegIntron koja će se primijeniti u kombinaciji s ribavirinom određuje se prema kategorijama tjelesne težine i odgovarajućim jačinama lijeka PegIntron, kako je navedeno u **Tablici 1**. Ribavirin kapsule primjenjuju se peroralno svaki dan u dvije odvojene doze (ujutro i navečer), s hranom.

**Tablica 1 Doziranje u kombiniranoj terapiji\***

Tjelesna težina (kg)	PegIntron		Ribavirin kapsule	
	Jačina lijeka PegIntron (µg/0,5 ml)	Primijeniti jedanput na tjedan (ml)	Ukupna dnevna doza ribavirina (mg)	Broj kapsula (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 <sup>a</sup>
40-50	80	0,4	800	4 <sup>a</sup>
51-64	80	0,5	800	4 <sup>a</sup>
65-75	100	0,5	1000	5 <sup>b</sup>
76-80	120	0,5	1000	5 <sup>b</sup>
81-85	120	0,5	1200	6 <sup>c</sup>
86-105	150	0,5	1200	6 <sup>c</sup>
> 105	150	0,5	1400	7 <sup>d</sup>

a: 2 ujutro, 2 navečer

b: 2 ujutro, 3 navečer

c: 3 ujutro, 3 navečer

d: 3 ujutro, 4 navečer

\* Pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za boceprevir za detaljnije informacije o dozi boceprevira koju treba primijeniti u trojnoj terapiji.

### Odrasli – trajanje liječenja – bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni

**Trojna terapija:** Pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za boceprevir.

**Dvojna terapija:** Predvidljivost trajnog virološkog odgovora – bolesnici zaraženi virusom genotipa 1 koji nisu uspjeli postići nemjerljivu HCV-RNK ili pokazati odgovarajući virološki odgovor u 4. ili 12. tjednu, imaju vrlo malu vjerojatnost da će postići trajan virološki odgovor te treba razmotriti obustavu liječenja (vidjeti dio 5.1).

- Genotip 1:
  - U bolesnika koji imaju nemjerljivu HCV-RNK u 12. tjednu liječenje treba nastaviti još sljedećih 9 mjeseci (tj. ukupno 48 tjedana).
  - Bolesnike s mjerljivom HCV-RNK u 12. tjednu liječenja, ali smanjenom za  $\geq 2$  log od početne vrijednosti, treba ponovno testirati u 24. tjednu liječenja i ako je HCV-RNK nemjerljiva, trebaju nastaviti s cjelokupnom terapijom (tj. ukupno 48 tjedana). Međutim, ako je u 24. tjednu liječenja HCV-RNK još uvijek mjerljiva, treba razmotriti obustavu liječenja.
  - U podskupini bolesnika s infekcijom genotipa 1 i malim virusnim opterećenjem ( $\leq 300\,000$  IU/ml) koji postanu HCV-RNK negativni u 4. tjednu liječenja i ostanu HCV-RNK negativni u 24. tjednu, liječenje se može ili prekinuti nakon ta 24 tjedna liječenja ili nastaviti tijekom dodatna 24 tjedna (tj. ukupno trajanje liječenja od 48 tjedana). Međutim, liječenje u ukupnom trajanju od 24 tjedna može biti povezano s većim rizikom od relapsa nego liječenje u trajanju od 48 tjedana (vidjeti dio 5.1).
- Genotipovi 2 ili 3:

Preporučuje se da se svi bolesnici liječe dvojnou terapijom 24 tjedna, osim bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om, čije liječenje treba trajati 48 tjedana.
- Genotip 4:

Općenito se smatra da se bolesnici inficirani genotipom 4 teže liječe, a ograničeni podaci iz ispitivanja (n=66) pokazuju da ih je primjereno liječiti dvojnou terapijom jednako dugo kao kod genotipa 1.

### Odrasli – trajanje liječenja - istodobna infekcija HCV-om i HIV-om

*Dvojna terapija:* Preporučeno trajanje liječenja za bolesnike s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om iznosi 48 tjedana dvojne terapije, bez obzira na genotip.

Predvidljivost odgovora i izostanka odgovora kod istodobne infekcije HCV-om i HIV-om – Rani virološki odgovor do 12. tjedna, definiran kao smanjenje količine virusa za 2 log ili kao nemjerljiva HCV-RNK, pokazao se prediktivnim čimbenikom za trajan terapijski odgovor. Negativna prediktivna vrijednost za trajan odgovor u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om liječenih lijekom PegIntron u kombinaciji s ribavirinom iznosila je 99% (67/68; Ispitivanje 1) (vidjeti dio 5.1). Za bolesnike s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om koji su primali dvojnu terapiju zabilježena je pozitivna prediktivna vrijednost od 50% (52/104; Ispitivanje 1).

### Odrasli – trajanje liječenja – ponovljeno liječenje

*Trojna terapija:* Pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za boceprevir.

*Dvojna terapija:* Predvidljivost trajnog virološkog odgovora – svi bolesnici, bez obzira na genotip, u kojih su HCV-RNK u serumu bile ispod granice detekcije u 12. tjednu, trebaju primiti dvojnu terapiju u trajanju od 48 tjedana. Bolesnici u kojih se liječenje ponovilo, a nisu postigli virološki odgovor (tj. HCV-RNK ispod granice detekcije) u 12. tjednu, vjerojatno neće postići trajan virološki odgovor nakon 48 tjedana liječenja (vidjeti i dio 5.1).

U bolesnika s genotipom 1 koji nisu postigli virološki odgovor nije se ispitivalo ponovljeno liječenje kombiniranom terapijom pegiliranim interferonom alfa-2b i ribavirinom u trajanju duljem od 48 tjedana.

### Pedijatrijska populacija (samo dvojna terapija) – doza koju treba primijeniti

Za djecu u dobi od 3 i više godina i adolescente doziranje lijeka PegIntron se određuje prema tjelesnoj površini, a ribavirina prema tjelesnoj težini. Preporučena doza lijeka PegIntron je 60 µg/m<sup>2</sup> na tjedan, primijenjena supkutano u kombinaciji s 15 mg/kg na dan ribavirina, primijenjenog peroralno, uz obrok, u dvije odvojene doze (ujutro i navečer).

### Pedijatrijska populacija (samo dvojna terapija) – trajanje liječenja

- Genotip 1:  
Preporučeno trajanje liječenja dvojom terapijom je godinu dana. Ekstrapolacija iz kliničkih podataka za kombiniranu terapiju sa standardnim interferonom u pedijatrijskih bolesnika (negativna prediktivna vrijednost 96% za interferon alfa-2b/ribavirin) ukazuje da bolesnici koji nisu postigli virološki odgovor u 12. tjednu terapije najvjerojatnije neće postići trajan virološki odgovor. Zato se preporučuje obustaviti liječenje u djece i adolescenata koji primaju kombinaciju PegIntron/ribavirin ako im HCV-RNK u 12. tjednu padne za < 2 log<sub>10</sub> u odnosu na vrijednost prije liječenja ili ako imaju mjerljivu HCV-RNK u 24. tjednu liječenja.
- Genotipovi 2 ili 3:  
Preporučeno trajanje liječenja dvojom terapijom je 24 tjedna.
- Genotip 4:  
Samo je petoro djece i adolescenata s genotipom 4 liječeno u kliničkom ispitivanju kombinacije PegIntron/ribavirin. Preporučeno trajanje liječenja dvojom terapijom je godinu dana. Preporučuje se obustaviti liječenje u djece i adolescenata koji primaju kombinaciju PegIntron/ribavirin ako im HCV-RNK u 12. tjednu padne za < 2 log<sub>10</sub> u odnosu na vrijednost prije liječenja ili ako imaju mjerljivu HCV-RNK u 24. tjednu liječenja.

### PegIntron u monoterapiji – odrasli

#### Doza koju treba primijeniti

U monoterapiji lijekom PegIntron primjenjuje se režim u dozi od 0,5 ili 1,0 µg/kg na tjedan. Najmanja dostupna jačina lijeka PegIntron je 50 µg/0,5 ml pa se u bolesnika kojima je propisana doza od 0,5 µg/kg na tjedan volumen doze mora prilagoditi kako je prikazano u **Tablici 2**. Kod doze od 1,0 µg/kg volumen se može prilagoditi na sličan način ili se mogu koristiti druge jačine lijeka kako je prikazano u **Tablici 2**. Monoterapija lijekom PegIntron nije ispitivana u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om.

**Tablica 2 Doziranje u monoterapiji**

Tjelesna težina (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	Jačina lijeka PegIntron (µg/0,5 ml)	Primijeniti jedanput na tjedan (ml)	Jačina lijeka PegIntron (µg/0,5 ml)	Primijeniti jedanput na tjedan (ml)
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Minimalni volumen koji se primjenjuje brizgalicom je 0,2 ml.

\* Mora se koristiti bočica.

\*\* Za bolesnike teže od 120 kg dozu lijeka PegIntron treba izračunati na temelju tjelesne težine pojedinog bolesnika. Za to će možda biti potrebna kombinacija različitih jačina i volumena lijeka PegIntron.

Trajanje liječenja

U bolesnika koji su pokazali virološki odgovor u 12. tjednu, liječenje treba nastaviti najmanje tri mjeseca (tj. ukupno šest mjeseci). Odluku o produljenju liječenja na godinu dana treba temeljiti na prognostičkim čimbenicima (npr. genotip, dob > 40 godina, muški spol, prethodno postojajuća fibroza).

Prilagođavanje doze za sve bolesnike (monoterapija i kombinirana terapija)

Ako tijekom liječenja lijekom PegIntron u monoterapiji ili kombiniranoj terapiji nastupe teške nuspojave ili poremećaji laboratorijskih nalaza, doza lijeka PegIntron ili ribavirina mora se na odgovarajući način prilagoditi dok se nuspojave ne povuku. Ne preporučuje se smanjivati dozu boceprevira. Boceprevir se ne smije primijeniti bez lijeka PegIntron i ribavirina.

Budući da pridržavanje preporučenih doza može biti važno za ishod liječenja, potrebno je održavati dozu lijeka PegIntron i ribavirina što bliže preporučenoj standardnoj dozi. U kliničkim ispitivanjima utvrđene su smjernice za prilagodbu doze.

Smjernice za smanjenje doze u kombiniranoj terapiji

**Tablica 2a Smjernice za prilagodbu doze u kombiniranoj terapiji na temelju laboratorijskih parametara**

Laboratorijske vrijednosti	Smanjiti samo dnevnu dozu ribavirina (vidjeti napomenu 1) ako:	Smanjiti samo dozu lijeka PegIntron (vidjeti napomenu 2) ako:	Obustaviti kombiniranu terapiju ako:
Hemoglobin	≥ 8,5 g/dl i < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Odrasli: hemoglobin u bolesnika sa stabilnim srčanom boljšću u anamnezi	pad hemoglobina ≥ 2 g/dl tijekom bilo koja 4 tjedna trajanja liječenja (trajno smanjenje doze)		< 12 g/dl nakon 4 tjedna liječenja smanjenom dozom
Djeca i adolescenti: nije primjenjivo			
Leukociti	-	≥ 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l i < 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l
Neutrofil	-	≥ 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l i < 0,75 x 10 <sup>9</sup> /l	< 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l
Trombociti	-	≥ 25 x 10 <sup>9</sup> /l i < 50 x 10 <sup>9</sup> /l (odrasli) ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l i < 70 x 10 <sup>9</sup> /l (djeca i adolescenti)	< 25 x 10 <sup>9</sup> /l (odrasli) < 50 x 10 <sup>9</sup> /l (djeca i adolescenti)
Direktni bilirubin	-	-	2,5 x GGN*

Indirektni bilirubin	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (tijekom > 4 tjedna)
Serumski kreatinin	-	-	> 2,0 mg/dl
Klirens kreatinina	-	-	Obustaviti davanje ribavirina ako je CrCL < 50 ml/min
Alanin aminotransferaza (ALT) ili aspartat aminotransferaza (AST)	-	-	2 x početna vrijednost i > 10 x GGN*  2 x početna vrijednost i > 10 x GGN*

\* GGN – gornja granica normalnog raspona

Napomena 1: u odraslih bolesnika prvo smanjenje doze ribavirina je za 200 mg/dan (osim u bolesnika koji primaju 1400 mg, u kojih dozu treba smanjiti za 400 mg/dan). Ako je potrebno, drugo smanjenje doze je za dodatnih 200 mg/dan. Bolesnici kojima je doza ribavirina smanjena na dnevnu dozu od 600 mg uzimaju jednu kapsulu od 200 mg ujutro i dvije kapsule od 200 mg navečer.

U djece i adolescenata prvo smanjenje doze ribavirina je na 12 mg/kg na dan, a drugo smanjenje doze ribavirina je na 8 mg/kg na dan.

Napomena 2: u odraslih bolesnika prvo smanjenje doze lijeka PegIntron je na 1 µg/kg na tjedan. Ako je potrebno, drugo smanjenje doze lijeka PegIntron je na 0,5 µg/kg na tjedan. Za bolesnike koji su na monoterapiji lijekom PegIntron, za smanjenje doze vidjeti smjernice za smanjenje doze u monoterapiji.

U djece i adolescenata prvo smanjenje doze lijeka PegIntron je na 40 µg/m<sup>2</sup> na tjedan, a drugo smanjenje doze lijeka PegIntron je na 20 µg/m<sup>2</sup> na tjedan.

Smanjivanje doze lijeka PegIntron u odraslih bolesnika može se postići smanjivanjem propisanog volumena ili primjenom doze niže jačine, kako je prikazano u **Tablici 2b**. Smanjivanje doze lijeka PegIntron u djece i adolescenata postize se smanjivanjem preporučene doze u dva koraka: od početne doze od 60 µg/m<sup>2</sup> na tjedan na 40 µg/m<sup>2</sup> na tjedan, a zatim na 20 µg/m<sup>2</sup> na tjedan, ako je potrebno.

**Tablica 2b Smanjenje doze lijeka PegIntron u dva koraka u kombiniranoj terapiji u odraslih**

Prvo smanjenje doze lijeka PegIntron na 1 µg/kg				Drugo smanjenje doze lijeka PegIntron na 0,5 µg/kg			
Tjelesna težina (kg)	Jačina lijeka PegIntron (µg/0,5 ml)	Količina lijeka PegIntron koju treba primijeniti (µg)	Volumen lijeka PegIntron koji treba primijeniti (ml)	Tjelesna težina (kg)	Jačina lijeka PegIntron (µg/0,5 ml)	Količina lijeka PegIntron koju treba primijeniti (µg)	Volumen lijeka PegIntron koji treba primijeniti (ml)
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 - 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Smjernice za smanjenje doze lijeka PegIntron u monoterapiji u odraslih

Smjernice za prilagodbu doze u odraslih bolesnika koji se liječe lijekom PegIntron u monoterapiji prikazane su u **Tablici 3a**.

**Tablica 3a Smjernice za prilagodbu doze u monoterapiji lijekom PegIntron u odraslih na temelju laboratorijskih parametara**

Laboratorijske vrijednosti	Smanjiti dozu lijeka PegIntron na polovicu ako su:	Obustaviti liječenje lijekom PegIntron ako su:
Neutrofilni	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ i $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombociti	$\geq 25 \times 10^9/l$ i $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

U odraslih bolesnika koji primaju PegIntron u monoterapiji u dozi od 0,5 µg/kg smanjenje doze može se postići smanjenjem propisanog volumena za polovicu, kako je prikazano u **Tablici 3b**.

**Tablica 3b Smanjenje doze lijeka PegIntron (0,25 µg/kg) u odraslih bolesnika koji primaju dozu od 0,5 µg/kg u monoterapiji**

Tjelesna težina (kg)	Jačina lijeka PegIntron (µg/0,5 ml)	Količina lijeka PegIntron koju treba primijeniti (µg)	Volumen lijeka PegIntron koji treba primijeniti (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	15	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

Minimalni volumen koji se primjenjuje brizgalicom je 0,1 ml.

\* Mora se koristiti bočica.

\*\* Za bolesnike teže od 120 kg dozu lijeka PegIntron treba izračunati na temelju tjelesne težine pojedinog bolesnika. Za to će možda biti potrebna kombinacija različitih jačina i volumena lijeka PegIntron

U odraslih bolesnika koji primaju PegIntron u monoterapiji u dozi od 1,0 µg/kg smanjenje doze može se postići smanjenjem propisanog volumena za polovicu ili primjenom niže jačine doze, kako je prikazano u **Tablici 3c**.

**Tablica 3c Smanjenje doze lijeka PegIntron (0,5 µg/kg) u odraslih bolesnika koji primaju dozu od 1,0 µg/kg u monoterapiji**

Tjelesna težina (kg)	Jačina lijeka PegIntron (µg/0,5 ml)	Količina lijeka PegIntron koju treba primijeniti (µg)	Volumen lijeka PegIntron koji treba primijeniti (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,20
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

Minimalni volumen koji se primjenjuje brizgalicom je 0,2 ml.

\* Mora se koristiti bočica.

\*\* Za bolesnike teže od 120 kg dozu lijeka PegIntron treba izračunati na temelju tjelesne težine pojedinog bolesnika. Za to će možda biti potrebna kombinacija različitih jačina i volumena lijeka PegIntron



### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

##### Monoterapija

PegIntron treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s umjerenim poremećajem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30-50 ml/min) početnu dozu lijeka PegIntron treba smanjiti za 25%. Bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min) treba smanjiti početnu dozu lijeka PegIntron za 50%. Nema podataka o primjeni lijeka PegIntron u bolesnika s klirensom kreatinina < 15 ml/min (vidjeti dio 5.2). Bolesnike s teškim oštećenjem bubrežne funkcije, uključujući i one na hemodijalizi, treba pomno nadzirati. Ako tijekom liječenja bubrežna funkcija oslabi, liječenje lijekom PegIntron treba obustaviti.

##### Kombinirana terapija

Bolesnici s klirensom kreatinina < 50 ml/min ne smiju se liječiti lijekom PegIntron u kombinaciji s ribavirinom (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin). Bolesnike s oštećenom bubrežnom funkcijom u kojih se primjenjuje kombinirana terapija mora se pažljivije nadzirati zbog mogućnosti razvoja anemije.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Sigurnost i djelotvornost liječenja lijekom PegIntron nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre te se stoga PegIntron ne smije primjenjivati u tih bolesnika.

#### *Starije osobe (≥ 65 godina)*

Nema očitih dobno uvjetovanih učinaka na farmakokinetiku lijeka PegIntron. Podaci prikupljeni u starijih bolesnika kojima je primijenjena jedna doza lijeka PegIntron ukazuju na to da nije potrebno prilagođavati dozu lijeka PegIntron s obzirom na dob (vidjeti dio 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

PegIntron se u kombinaciji s ribavirinom može primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 i više godina.

### Način primjene

PegIntron se primjenjuje supkutanom injekcijom. Za posebne mjere za rukovanje lijekom, vidjeti dio 6.6. Bolesnici si mogu samostalno injicirati PegIntron ako liječnik odredi da je to prikladno i po potrebi uz medicinsko praćenje.

### **4.3 Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatnu tvar, bilo koji interferon ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- teška srčana bolest u anamnezi, uključujući nestabilnu ili nekontroliranu srčanu bolest u prethodnih šest mjeseci (vidjeti dio 4.4);
- teške, iscrpljujuće bolesti;
- autoimuni hepatitis ili autoimuna bolest u anamnezi;
- teški poremećaj funkcije jetre ili dekompenzirana ciroza jetre;
- postojeća bolest štitnjače, osim ako se može kontrolirati konvencionalnom terapijom;
- epilepsija i/ili ugrožena funkcija središnjeg živčanog sustava (SZS);
- bolesnici istodobno zaraženi HCV-om i HIV-om koji imaju cirozu i Child-Pugh rezultat ≥ 6;
- kombinirana primjena lijeka PegIntron i telbivudina;

#### Pedijatrijska populacija

- postojeće ili u anamnezi teško psihijatrijsko stanje, osobito teška depresija, suicidalne misli ili pokušaj samoubojstva.

#### Kombinirana terapija

Pročitajte i Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin i boceprevir ako će se PegIntron primjenjivati u kombiniranom liječenju u bolesnika s kroničnim hepatitisom C.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### **Psihijatrijski poremećaji i bolesti središnjeg živčanog sustava (SŽS)**

U nekih su bolesnika primijećeni teški štetni učinci na SŽS, osobito depresija, suicidalne misli i pokušaj samoubojstva, za vrijeme liječenja lijekom PegIntron te čak i nakon obustave liječenja, uglavnom tijekom šestomjesečnog razdoblja praćenja. Kod liječenja alfa interferonima opaženi su drugi učinci na SŽS, uključujući agresivno ponašanje (ponekad usmjereno protiv drugih, poput homicidalnih ideja), bipolarni poremećaje, maniju, konfuziju i promjene mentalnog statusa. Bolesnike treba pomno nadzirati kako bi se uočili znakovi ili simptomi psihijatrijskih poremećaja. Pojave li se takvi simptomi, nadležni liječnik mora imati na umu moguću ozbiljnost ovih nuspojava te razmotriti potrebu za odgovarajućim liječenjem. Ako psihijatrijski simptomi potraju ili se pogoršaju, ili se ustanove misli o samoubojstvu ili ubojstvu, preporučuje se obustaviti liječenje lijekom PegIntron te pratiti stanje bolesnika i po potrebi osigurati intervenciju psihijatra.

*Bolesnici s postojećim ili u anamnezi zabilježenim teškim psihijatrijskim poremećajima*

Ako se procijeni da je neophodno liječenje peginterferonom alfa-2b u bolesnika s postojećim ili u anamnezi zabilježenim teškim psihijatrijskim poremećajima, liječenje smije započeti isključivo nakon što se psihijatrijski poremećaj individualno dijagnostički i terapijski zbrine.

- Kontraindicirana je primjena lijeka PegIntron u djece i adolescenata s postojećim teškim psihijatrijskim bolestima ili anamnezom takvih bolesti (vidjeti dio 4.3). Među djecom i adolescentima koji su bili liječeni interferonom alfa-2b u kombinaciji s ribavirinom suicidalne misli i pokušaj samoubojstva su tijekom liječenja i tijekom šestomjesečnog razdoblja praćenja nakon liječenja prijavljeni češće u odnosu na odrasle bolesnike (2,4% naspram 1%). Kao i odrasli bolesnici, djeca i adolescenti su imali i druge psihijatrijske štetne događaje (npr. depresiju, emocionalnu labilnost i somatizaciju).

*Bolesnici koji uzimaju/zlorabe sredstva ovisnosti*

Bolesnici zaraženi HCV-om koji istodobno uzimaju sredstva ovisnosti (alkohol, kanabis i sl.) izloženi su povećanom riziku za razvoj psihijatrijskih poremećaja ili pogoršanju postojećih psihijatrijskih poremećaja kad se liječe alfa interferonom. Ako se procijeni da je liječenje alfa interferonom u takvih bolesnika neophodno, prije započinjanja liječenja treba pažljivo provjeriti postoje li psihijatrijske bolesti ili rizik od uživanja sredstava ovisnosti te ih na odgovarajući način zbrinuti. Po potrebi treba primijeniti interdisciplinarni pristup u ocjeni stanja, liječenju i praćenju takvog bolesnika, uz pomoć psihoterapeuta/psihijatra ili specijalista za liječenje ovisnosti. Bolesnike treba pomno nadzirati tijekom i nakon obustave liječenja. Preporučuje se rana intervencija u slučaju ponovne pojave ili novonastalog psihijatrijskog poremećaja i uživanja sredstava ovisnosti.

##### **Rast i razvoj (djeca i adolescenti)**

Za vrijeme liječenja u trajanju do 48 tjedana u bolesnika u dobi od 3 do 17 godina čest je bio gubitak tjelesne težine i rasta u rastu. Dostupni dugoročni podaci u djece liječene kombiniranom terapijom pegiliranim interferonom i ribavirinom ukazuju na znatno usporenje rasta. U 32% (30/94) ispitanika je 5 godina nakon završetka liječenja zabilježeno smanjenje od > 15 percentila na percentilnoj krivulji visine za dob (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

*Procjena omjera koristi i rizika za svako pojedino dijete*

Očekivani korist od liječenja treba pažljivo odvagati u odnosu na nalaze o sigurnosti primjene u djece i adolescenata zabilježene u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

- Važno je uzeti u obzir da kombinirana terapija izaziva zastoje u rastu, koji u nekih bolesnika rezultira smanjenom visinom.  
- Rizik treba vagati u odnosu na karakteristike bolesti u djeteta, kao što su dokaz progresije bolesti (naročito fibroza), popratne bolesti koje mogu negativno utjecati na progresiju bolesti (kao što je istodobna infekcija HIV-om) te prognostički faktori odgovora (HCV genotip i virusno opterećenje).

Kad god je to moguće, dijete treba liječiti nakon pubertetskog zamaha rasta kako bi se smanjio rizik od zastoja u rastu. Iako su podaci ograničeni, u 5-godišnjem opservacijskom ispitivanju praćenja nisu pronađeni dokazi dugoročnih učinaka na spolno sazrijevanje.

U nekih bolesnika, obično starijih, liječenih visokim dozama zbog onkoloških bolesti primijećeni su značajnije promijenjeno stanje svijesti i koma, uključujući slučajeve encefalopatije. Premda su ovi učinci općenito reverzibilni, nekolicini je bolesnika za potpun oporavak trebalo do tri tjedna. Vrlo rijetko su pri visokim dozama interferona alfa nastupili napadaji.

Svim bolesnicima uključenima u odabrana ispitivanja kroničnog hepatitisa C učinjena je biopsija jetre prije uključanja, no u nekim je slučajevima (tj. u bolesnika s genotipom 2 ili 3) moguće započeti liječenje bez histološke potvrde bolesti. Potrebno je proučiti važeće smjernice o liječenju kroničnog hepatitisa C kako bi se procijenila potreba za biopsijom jetre prije početka liječenja.

#### Akutna preosjetljivost

Tijekom liječenja interferonom alfa-2b rijetko su opažene akutne reakcije preosjetljivosti (npr. urtikarija, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksija). Razvije li se takva reakcija tijekom liječenja lijekom PegIntron, treba odmah obustaviti liječenje i uvesti odgovarajuću terapiju. Prolazni simptomi ne zahtijevaju prekid liječenja.

#### Kardiovaskularni sustav

Kao i kod liječenja interferonom alfa-2b, odrasle bolesnike s kongestivnim zatajenjem srca, infarktom miokarda i/ili prethodnim ili postojećim poremećajima srčanog ritma u anamnezi mora se pomno nadzirati tijekom liječenja lijekom PegIntron. U bolesnika s već postojećim srčanim poremećajima preporučuje se snimiti elektrokardiogram prije i tijekom liječenja. Srčane aritmije (prvenstveno supraventrikularne) obično dobro reagiraju na konvencionalnu terapiju, ali mogu zahtijevati obustavu liječenja lijekom PegIntron. Nema podataka u djece ili adolescenata sa srčanom bolešću u anamnezi.

#### Zatajenje jetre

PegIntron povećava rizik od dekompenzacije jetre i smrti u bolesnika s cirozom. Kao i sve interferone, primjenu lijeka PegIntron treba obustaviti u bolesnika u kojih se razvije produljenje koagulacijskih parametara jer to može ukazivati na dekompenzaciju jetre. U bolesnika s cirozom moraju se pomno nadzirati jetreni enzimi i funkcija jetre.

#### Pireksija

Iako pireksija može biti povezana sa sindromom nalik gripi koji je prijavljen često tijekom liječenja interferonom, moraju se isključiti drugi uzročni uporne pireksije.

#### Hidratacija

U bolesnika koji se liječe lijekom PegIntron mora se održavati primjerena hidratacija jer je u nekih bolesnika liječenih alfa interferonima zabilježena hipotenzija zbog nedostatka tekućine. Možda će biti potrebna nadoknada tekućine.

#### Promjene na plućima

Plućni infiltrati, pneumonitis i pneumonija, koji ponekad mogu rezultirati smrtnim ishodom, opaženi su rijetko u bolesnika liječenih interferonom alfa. U svakog bolesnika koji razvije pireksiju, kašalj, dispneju ili druge respiratorne simptome mora se napraviti rendgenska snimka pluća. Ako se na rendgenskoj snimci pluća otkriju plućni infiltrati ili se dokaže oštećenje plućne funkcije, bolesnika se mora pomno nadzirati te po potrebi obustaviti liječenje interferonom alfa. Čini se da su brz prekid liječenja interferonom alfa i primjena kortikosteroida povezani s povlačenjem plućnih štetnih događaja.

#### Autoimuna bolest

Tijekom liječenja interferonima alfa prijavljen je razvoj autoprotutijela i autoimunih poremećaja. Bolesnici s predispozicijom za razvoj autoimunih poremećaja mogu biti izloženi povećanom riziku. Bolesnike sa znakovima ili simptomima koji odgovaraju autoimunim poremećajima treba pažljivo pregledati te ponovno procijeniti rizike i koristi nastavka terapije interferonom (vidjeti i dio 4.4 Poremećaji štitnjače i dio 4.8).

U bolesnika s kroničnim hepatitisom C liječenih interferonom prijavljeni su slučajevi sindroma Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Taj sindrom je granulomatozni upalni poremećaj koji zahvaća oči, slušni

sustav, moždane ovojnice i kožu. Ako se posumnja na VKH sindrom, treba prekinuti antivirusno liječenje i razmotriti liječenje kortikosteroidima (vidjeti dio 4.8).

#### Očne promjene

U rijetkim su slučajevima nakon liječenja alfa interferonima prijavljeni oftalmološki poremećaji, uključujući retinalna krvarenja, retinalne eksudate, seroznu ablaciju mrežnice te okluziju retinalne arterije ili vene (vidjeti dio 4.8). Svi bolesnici trebaju obaviti oftalmološki pregled prije početka liječenja. Svakom bolesniku koji se žali na očne simptome, uključujući gubitak oštine vida ili suženje vidnog polja, odmah se mora učiniti temeljit oftalmološki pregled. Za vrijeme liječenja lijekom PegIntron preporučuje se periodički obavljati pregled vida, osobito u bolesnika s poremećajima koji mogu biti povezani s retinopatijom, poput šećerne bolesti ili hipertenzije. U bolesnika u kojih se razviju novi ili pogoršaju postojeći oftalmološki poremećaji treba razmotriti obustavu lijeka PegIntron.

#### Poremećaji štitnjače

U rijetkim su slučajevima odrasli bolesnici liječeni interferonom alfa zbog kroničnog hepatitisa C razvili poremećaj rada štitnjače, bilo hipotireozu ili hipertireozu. U približno 21% djece liječene kombiniranom terapijom lijekom PegIntron i ribavirinom povećala se koncentracija hormona koji stimulira štitnjaču (TSH). Dodatnih oko 2% ih je imalo prolazno sniženje ispod donje granice normale. Prije početka liječenja lijekom PegIntron mora se izmjeriti koncentracija TSH-a i svaki poremećaj funkcije štitnjače koji se tada otkrije mora se liječiti konvencionalnom terapijom. Treba odrediti koncentraciju TSH-a ako se u bolesnika tijekom liječenja razviju simptomi koji bi mogli ukazivati na moguću disfunkciju štitnjače. U slučaju poremećaja rada štitnjače liječenje lijekom PegIntron može se nastaviti ako se koncentracija TSH-a može lijekovima održavati unutar granica normale. Djecu i adolescente treba kontrolirati svaka 3 mjeseca kako bi se uočili eventualni znakovi poremećaja funkcije štitnjače (npr. TSH).

#### Metabolički poremećaji

Opaženi su hipertrigliceridemija i pogoršanje hipertrigliceridemije, koje ponekad može biti teško. Stoga se preporučuje praćenje koncentracije lipida.

#### Istodobna infekcija HCV-om i HIV-om

##### *Mitohondrijska toksičnost i laktacidoza*

Bolesnici istodobno zaraženi HIV-om koji primaju vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju (engl. *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART) mogu biti izloženi većem riziku za razvoj laktacidoze. Potreban je oprez kada se PegIntron i ribavirin dodaju u vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin).

##### *Dekompenzacija jetre u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om i uznapredovalom cirozom*

Bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om i uznapredovalom cirozom jetre koji primaju vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju mogu imati povećan rizik od dekompenzacije jetre i smrti. Dodavanje alfa interferona, samih ili u kombinaciji s ribavirinom, može povećati rizik u ovoj podskupini bolesnika. Na početku liječenja bolesnika s istodobnom infekcijom ostali čimbenici koji mogu biti povezani s povećanim rizikom od dekompenzacije jetre uključuju liječenje didanozinom i povećanu koncentraciju bilirubina u serumu.

Bolesnike s istodobnom infekcijom koji primaju i antiretrovirusne lijekove i terapiju za liječenje hepatitisa treba pomno nadzirati te im tijekom liječenja treba određivati Child-Pugh rezultat. U bolesnika u kojih se razvija dekompenzacija jetre mora se odmah prekinuti primjenu lijekova protiv hepatitisa te ponovno razmotriti primjerenost antiretrovirusne terapije.

##### *Hematološki poremećaji u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om*

U odnosu na bolesnike inficirane samo HCV-om, bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om koji primaju kombinaciju peginterferon alfa-2b/ribavirin i HAART mogu imati povećan rizik za razvoj hematoloških poremećaja (kao što su neutropenija, trombocitopenija i anemija). Premda se većina tih poremećaja može zbrinuti smanjivanjem doze, treba pomno nadzirati hematološke parametre u ovoj populaciji bolesnika (vidjeti dio 4.2, "Laboratorijski nalazi" u nastavku i dio 4.8).

Bolesnici liječeni kombiniranom terapijom lijekom PegIntron i ribavirinom te zidovudinom izloženi su povećanom riziku za razvoj anemije te se stoga ne preporučuje istodobna primjena ove kombinacije sa zidovudinom (vidjeti dio 4.5).

#### *Bolesnici s malim brojem CD4 stanica*

Među bolesnicima istodobno zaraženima HCV-om i HIV-om malo je podataka o djelotvornosti i sigurnosti (N=25) za ispitanike s brojem CD4 stanica manjim od 200 stanica/ $\mu$ l. Stoga se nalaže oprez u liječenju bolesnika s malim brojem CD4 stanica.

Molimo pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za antiretrovirusne lijekove koji će se uzimati istodobno s lijekovima za liječenje HCV-a kako biste saznali koji su toksični učinci specifični za svaki pojedini lijek, kako ih zbrinuti te kolika je mogućnost njihova preklapanja s toksičnim učincima lijeka PegIntron i ribavirina.

#### Istodobna infekcija HCV-om i HBV-om

U bolesnika istodobno zaraženih virusima hepatitisa B i C koji se liječe interferonom prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B (neki od njih s teškim posljedicama). Čini se da je učestalost takve reaktivacije niska.

Prije početka liječenja interferonom zbog hepatitisa C, u svih je bolesnika potrebno napraviti probir na hepatitis B; bolesnike istodobno zaražene hepatitisom B i C tada se mora pratiti i liječiti sukladno važećim kliničkim smjernicama.

#### Bolesti zuba i parodonta

U bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju lijekom PegIntron i ribavirinom prijavljene su bolesti zuba i parodonta koje mogu dovesti do gubitka zuba. Uz to, i sluznica usta može štetno djelovati na zube i sluznicu usta tijekom dugotrajne kombinirane terapije lijekom PegIntron i ribavirinom.

Bolesnici moraju temeljito prati zube dvaput na dan i redovito obavljati preglede zuba. Osim toga, neki bolesnici mogu i povraćati. U tom slučaju bolesnicima treba savjetovati da nakon povraćanja temeljito isperu usta.

#### Primatelji presatka organa

Nisu ispitivane sigurnost i djelotvornost lijeka PegIntron u monoterapiji ili u kombinaciji s ribavirinom u liječenju hepatitisa C u primatelja presatka jetre ili nekog drugog organa. Preliminarni podaci pokazuju da liječenje interferonom alfa može biti povezano s većom stopom odbacivanja bubrežnog presatka. Prijavljeno je i odbacivanje presatka jetre.

#### Ostalo

S obzirom da je prijavljeno da interferon alfa uzrokuje egzacerbaciju postojeće psorijaze i sarkoidoze, primjena lijeka PegIntron u bolesnika s psorijazom i sarkoidozom preporučuje se samo ako očekivana korist opravdava potencijalni rizik.

#### Laboratorijske pretrage

U svih se bolesnika prije početka liječenja moraju provesti standardne hematološke i biokemijske pretrage kao i ispitivanje funkcije štitnjače. Prihvatljive početne vrijednosti koje se mogu koristiti kao smjernice prije početka liječenja lijekom PegIntron su sljedeće:

- |                     |   |
|---------------------|---|
| • trombociti        | $\geq 100\,000/\text{mm}^3$                 |
| • neutrofili        | $\geq 1500/\text{mm}^3$                     |
| • koncentracija TSH | mora biti u granicama normalnih vrijednosti |

Laboratorijske pretrage moraju se napraviti u 2. i 4. tjednu liječenja, a kasnije povremeno, prema kliničkoj procjeni. Tijekom liječenja treba povremeno mjeriti HCV-RNK (vidjeti dio 4.2).

#### Dugotrajna monoterapija održavanja

U kliničkom je ispitivanju dokazano da peginterferon alfa-2b u niskoj dozi (0,5  $\mu$ g/kg na tjedan) nije djelotvoran u dugotrajnoj monoterapiji održavanja (srednja vrijednost trajanja 2,5 godine) radi prevencije progresije bolesti u bolesnika s kompenziranom cirozom jetre koji nisu odgovorili na liječenje. Nije

zabilježen statistički značajan učinak na vrijeme do razvoja prvog kliničkog događaja (dekompencije jetre, hepatocelularnog karcinoma, smrti i/ili transplantacije jetre) u odnosu na bolesnike koji nisu primali lijek. Stoga se PegIntron ne smije primjenjivati u dugotrajnoj monoterapiji održavanja.

#### Važne informacije o nekim sastojcima lijeka PegIntron

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom saharaza-izomaltaza ne bi trebali uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u 0,7 ml, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

##### Telbivudin

Kliničko ispitivanje, u kojemu se ispitivala kombinacija telbivudina u dozi od 600 mg na dan s pegiliranim interferonom alfa-2a primijenjenim supkutano u dozi od 180 mikrograma je danu na tjedan, pokazuje da je ova kombinacija povezana s povećanim rizikom za razvoj periferne neuropatije. Mehanizam u podlozi tih događaja nije poznat (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5 u sažetku opisa svojstava lijeka za telbivudin). Štoviše, nije dokazana sigurnost i djelotvornost telbivudina u kombinaciji s interferonima u liječenju kroničnog hepatitisa B. Stoga je kombinacija lijeka PegIntron s telbivudinom kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

##### Metadon

U bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji su bili na stabilnoj metadonskoj terapiji održavanja i koji još nisu bili liječeni peginterferonom alfa-2b, dodavanje lijeka PegIntron u supkutanoj dozi od 1,5 mikrogram/kg na tjedan tijekom 4 tjedna povećalo je AUC k metadona za približno 15% (95%-tni CI za procijenjeni omjer AUC-a: 103 – 128%). Klinički značaj ovog nalaza nije poznat, međutim, bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili znakovi i simptomi mogućeg pojačanog sedativnog učinka kao i depresije disanja. Treba uzeti u obzir rizik od produljenja QTc-intervalu, osobito u bolesnika koji uzimaju visoke doze metadona.

#### **Učinak peginterferona alfa-2b na lijekove u istodobnoj primjeni**

Moguća interakcija peginterferona alfa-2b (PegIntron) sa supstratima metaboličkih enzima ocijenjena je u 3 klinička farmakološka ispitivanja primjenom višekratnih doza. U tim su ispitivanjima učinci režima višekratnih doza peginterferona alfa-2b (PegIntron) ispitivani u osoba s hepatitisom C (1,5 µg na tjedan) ili u zdravih ispitanika (1 µg na tjedan ili 3 µg na tjedan) (**Tablica 4**). Nije primijećena klinički značajna farmakokinetička interakcija između peginterferona alfa-2b (PegIntron) i tolbutamida, midazolama ili naprona; stoga nije potrebna prilagodba doze kada se peginterferon alfa-2b (PegIntron) primjenjuje s lijekovima koji se metaboliziraju posredstvom CYP2C9, CYP3A4 i N-acetiltransferaze. Istodobna primjena peginterferona alfa-2b (PegIntron) s kofeinom ili dezipraminom umjereno povećava izloženost kofeinu i dezipraminu. Kada se PegIntron bolesnicima primjenjuje s lijekovima koji se metaboliziraju posredstvom CYP1A2 ili CYP2D6, razmjor smanjenja aktivnosti enzima P450 vjerojatno neće imati kliničkog učinka, osim u slučaju lijekova uske terapijske širine (**Tablica 5**).

**Tablica 4 Učinak peginterferona alfa-2b na lijekove u istodobnoj primjeni**

Lijek u istodobnoj primjeni	Doza peginterferona alfa-2b	Ispitivana populacija	Omjer geometrijskih sredina (omjer sa/bez peginterferona alfa-2b)	
			AUC (90% CI)	C <sub>max</sub> (90% CI)
Kofein (supstrat CYP1A2)	1,5 µg/kg na tjedan (4 tjedna)	Ispitanici s kroničnim hepatitisom C (N=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 µg/kg na tjedan (4 tjedna)	Zdravi ispitanici (N=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)

Lijek u istodobnoj primjeni	Doza peginterferona alfa-2b	Ispitivana populacija	Omjer geometrijskih sredina (omjer sa/bez peginterferona alfa-2b)	
			AUC (90% CI)	C <sub>max</sub> (90% CI)
	3 µg/kg na tjedan (2 tjedna)	Zdravi ispitanici (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamid (supstrat CYP2C9)	1,5 µg/kg na tjedan (4 tjedna)	Ispitanici s kroničnim hepatitisom C (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	NP
	1 µg/kg na tjedan (4 tjedna)	Zdravi ispitanici (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	NP
	3 µg/kg na tjedan (2 tjedna)	Zdravi ispitanici (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Dekstrometorfan bromid (supstrat CYP2D6 i CYP3A)	1,5 µg/kg na tjedan (4 tjedna)	Ispitanici s kroničnim hepatitisom C (N=22)	0,96## (0,73; 1,26)	NP
	1 µg/kg na tjedan (4 tjedna)	Zdravi ispitanici (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	NP
Dezipramin (supstrat CYP2D6)	3 µg/kg na tjedan (2 tjedna)	Zdravi ispitanici (N=13)	1,30 (1,13; 1,48)	1,08 (1,00; 1,16)
Midazolam (supstrat CYP3A4)	1,5 µg/kg na tjedan (4 tjedna)	Ispitanici s kroničnim hepatitisom C (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,33)
	1 µg/kg na tjedan (4 tjedna)	Zdravi ispitanici (N=24)	1,09 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 µg/kg na tjedan (2 tjedna)	Zdravi ispitanici (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)
Dapson (supstrat N-acetiltransferaze)	1,5 µg/kg na tjedan (4 tjedna)	Ispitanici s kroničnim hepatitisom C (N=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

# Izračunato na temelju podataka dobivenih iz mokraće prikupljene tijekom intervala od 48 sati

## Izračunato na temelju podataka dobivenih iz mokraće prikupljene tijekom intervala od 24 sata

**Tablica 5 Mjere opreza za istodobnu primjenu (PegIntron treba primjenjivati uz oprez kada se primjenjuje istodobno sa sljedećim lijekovima)**

Lijekovi	Znakovi, simptomi i liječenje	Mehanizam i faktori rizika
<b>Teofilin</b>	Istodobna primjena teofilina s ovim lijekom (PegIntron) može povisiti koncentracije teofilina u krvi. Preporučuje se oprez kod istodobne primjene teofilina s ovim lijekom (PegIntron). Potrebno je pročitati uputu o lijeku za teofilin kada se primjenjuje istodobno s ovim lijekom (PegIntron).	Metabolizam teofilina potisnut je zbog inhibitornog djelovanja ovog lijeka (PegIntron) na CYP1A2.
<b>Tioridazin</b>	Istodobna primjena tioridazina s ovim lijekom (PegIntron) može povisiti koncentracije tioridazina u krvi. Preporučuje se oprez kod istodobne primjene tioridazina s ovim lijekom (PegIntron). Potrebno je pročitati uputu o lijeku za tioridazin kada se primjenjuje istodobno s ovim lijekom (PegIntron).	Metabolizam tioridazina potisnut je zbog inhibitornog djelovanja ovog lijeka (PegIntron) na CYP2D6.

Lijekovi	Znakovi, simptomi i liječenje	Mehanizam i faktori rizika
<b>Teofilin, Antipirin, Varfarin</b>	Kada su se primjenjivali u kombinaciji s drugim interferonskim pripravcima, prijavljeno je povišenje koncentracija ovih lijekova u krvi te je stoga potreban oprez.	Metabolizam drugih lijekova u jetri možda će biti potisnut.
<b>Zidovudin</b>	Kada se primjenjuje u kombinaciji s drugim interferonskim pripravcima, može se pojačati supresivni učinak na funkciju koštane srži i pogoršati smanjenje broja krvnih stanica, primjerice smanjenje broja bijelih krvnih stanica.	Mehanizam djelovanja nije poznat, no smatra se da oba lijeka imaju depresivne učinke na koštanu srž.
<b>Imunosupresivna terapija</b>	Kada se primjenjuje u kombinaciji s drugim interferonskim pripravcima, učinak imunosupresivne terapije u bolesnika s transplantiranim organom (bubreg, koštana srž i dr.) može biti oslabljen.	Smatra se da može doći do poticanja reakcija oduzicanja presatka.

U ispitivanju farmakokinetike višekratnih doza nisu zabilježene farmakodinamičke interakcije između lijeka PegIntron i ribavirina.

#### Istodobna infekcija HCV-om i HIV-om

##### *Analozi nukleozida*

Primjena analoga nukleozida, samih ili u kombinaciji s drugim nukleozidima, izazvala je laktacidozu. Farmakološki gledano, ribavirin povećava razinu fosforiliranih metabolita purinskih nukleozida *in vitro*. To djelovanje može povećati rizik od razvoja laktacidoze izazvane analogima purinskih nukleozida (npr. didanozinom ili abakavirinom). Istodobna primjena ribavirina i didanozina se ne preporučuje. Prijavljeni su slučajevi mitohondrijske toksičnosti, osobito laktacidoze i pankreatitisa, od kojih su neki imali smrtni ishod (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin).

Egzacerbacija anemije uzrokovana ribavirinom prijavljena je u slučajevima kad je u režim liječenja HIV infekcije bio uključen zidovudin, međutim, točan mehanizam još treba razjasniti. Zbog povećanog rizika za razvoj anemije ne preporučuje se istodobna primjena ribavirina i zidovudina (vidjeti dio 4.4). Ako je već uspostavljen režim kombinirane antiretrovirusne terapije, treba razmotriti zamjenu zidovudina drugim lijekom. To je osobito važno u bolesnika koji su prethodno imali anemiju uzrokovanu zidovudinom.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene generativne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Primjena lijeka PegIntron u plodnih žena preporučuje se samo ako tijekom liječenja koriste učinkovitu kontracepciju.

##### *Kombinirana terapija s ribavirinom*

Potreban je izniman oprez kako bi se izbjegla trudnoća u žena koje primaju PegIntron u kombinaciji s ribavirinom kao i u partnerica muških bolesnika koji se liječe lijekom PegIntron u kombinaciji s ribavirinom. Žene generativne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 4 mjeseca nakon završetka liječenja. Muški bolesnici ili njihove partnerice moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 7 mjeseci nakon završetka liječenja (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin).



### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni interferona alfa-2b u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Pokazalo se da je interferon alfa-2b izazivao pobačaje u primata. Vjerojatno i PegIntron ima ovaj učinak.

Mogući rizik za ljude nije poznat. PegIntron se smije koristiti tijekom trudnoće jedino ako moguća korist opravdava mogući rizik za plod.

### *Kombinirana terapija s ribavirinom*

Kad se primjenjuje u trudnoći, ribavirin uzrokuje ozbiljne prirodene anomalije te je stoga liječenje ribavirinom u trudnica kontraindicirano.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se sastojci ovog lijeka u majčino mlijeko. Zbog mogućnosti razvoja nuspojava u dojenčadi, dojenje se mora prekinuti prije početka liječenja.

### Plodnost

Nema dostupnih podataka o mogućim učincima liječenja lijekom PegIntron na plodnost muškaraca ili žena.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Bolesnike koji tijekom liječenja lijekom PegIntron osjete umor, somnolenciju ili konfuziju treba upozoriti da izbjegavaju upravljanje motornim vozilima i rad sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Odrasli

#### *Trojna terapija*

Pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za boceprevir.

#### *Dvojna terapija i monoterapija*

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima, povezane s liječenjem lijekom PegIntron u kombinaciji s ribavirinom u odraslih bolesnika, opažene u više od polovice ispitanika, bile su umor, glavobolja i reakcije na mjestu injiciranja. Ostale nuspojave prijavljene u više od 25% ispitanika uključivale su mučninu, zimicu, nesanicu, anemiju, pireksiju, mialgiju, asteniju, bol, alopeciju, anoreksiju, gubitak tjelesne težine, depresiju, osip i razdražljivost. Najčešće prijavljene nuspojave bile su uglavnom blagog do umjerenog intenziteta i mogle su se zbrinuti bez potrebe za prilagođavanjem doze ili obustavom liječenja. Umor, alopecija, pruritus, mučnina, anoreksija, gubitak tjelesne težine, razdražljivost i nesanicu javljaju se zamjetno rjeđe u bolesnika liječenih lijekom PegIntron u monoterapiji u odnosu na bolesnike liječene kombiniranom terapijom (vidjeti **Tablicu 6**).

#### Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave povezane s liječenjem prijavljene su u odraslih osoba u kliničkim ispitivanjima ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih peginterferonom alfa-2b, uključujući PegIntron u monoterapiji ili kombinaciju PegIntron/ribavirin. Te su nuspojave navedene u **Tablici 6** prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja (vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 6 Nuspojave prijavljene u odraslih osoba u kliničkim ispitivanjima ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih peginterferonom alfa-2b, uključujući PegIntron u monoterapiji ili PegIntron + ribavirin**

<b>Infekcije i infestacije</b>	
Vrlo često:	virusna infekcija*, faringitis*

Često:	bakterijska infekcija (uključujući sepsu), gljivična infekcija, gripa, infekcija gornjih dišnih puteva, bronhitis, herpes simplex, sinusitis, upala srednjeg uha, rinitis
Manje često:	infekcija na mjestu injiciranja, infekcija donjih dišnih puteva
Nepoznato:	reaktivacija hepatitisa B u bolesnika istodobno zaraženih HBV-om i HCV-om
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Vrlo često:	anemija, neutropenija
Često:	hemolitička anemija, leukopenija, trombocitopenija, limfadenopatija
Vrlo rijetko:	aplastična anemija
Nepoznato:	izolirana aplazija crvene krvne loze
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Manje često:	preosjetljivost na lijek
Rijetko:	sarkoidoza
Nepoznato:	reakcije akutne preosjetljivosti uključujući angioedem, anafilaktičke i anafilaktičke reakcije uključujući anafilaktički šok, idiopatska trombocitopenična purpura, trombocitna trombocitopenična purpura, sistemski lupus eritematosus
<b>Endokrini poremećaji</b>	
Često:	hipotireoza, hipertireoza
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Vrlo često:	anoreksija
Često:	hipokalcijemija, hiperuricemija, dehidracija, pojačan tek
Manje često:	šećerna bolest, hipertrigliceridemija
Rijetko:	dijabetička ketoacidoza
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Vrlo često:	depresija, anksioznost*, emocionalna labilnost*, narušena koncentracija, nesanic
Često:	agresivnost, iritacija, ljutnja, promjene raspoloženja, neuobičajeno ponašanje, nervoza, poremećaj spavanja, oslabljen libido, apatija, neuobičajeni snovi, plač
Manje često:	samoubojstvo, pokušaj samoubojstva, suicidalne misli, psihoza, halucinacija, napad panike
Rijetko:	bipolarni poremećaji
Nepoznato:	komične misli, manija
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Vrlo često:	glavobolja, omaglica
Često:	amnezija, poremećaj pamćenja, sinkopa, migrena, ataksija, konfuzija, neuralgija, parestezija, hipoestezija, hiperestezija, hipertonijska, somnolencija, poremećaj pažnje, tremor, disgeuzija
Manje često:	neuropatija, periferna neuropatija
Rijetko:	konvulzije
Vrlo rijetko:	cerebrovaskularno krvarenje, cerebrovaskularna ishemija, encefalopatija
Nepoznato:	facijalna paraliza, mononeuropatije
<b>Poremećaji oka</b>	
Često:	poremećaj vida, zamagljen vid, fotofobija, konjunktivitis, iritacija oka, poremećaj suznih žlijezda, bol u oku, suhoća oka
Manje često:	retinalni eksudati

Rijetko:	gubitak oštine vida ili vidnog polja, retinalno krvarenje, retinopatija, okluzija retinalne arterije, okluzija retinalne vene, optički neuritis, edem papile, makularni edem
Nepoznato:	serozna ablacija mrežnice
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
Često:	oštećenje/gubitak sluha, tinitus, vrtoglavica
Manje često:	bol u uhu
<b>Srčani poremećaji</b>	
Često:	palpitacije, tahikardija
Manje često:	infarkt miokarda
Rijetko:	kongestivno zatajenje srca, kardiomiopatija, aritmija, perikarditis
Vrlo rijetko:	srčana ishemija
Nepoznato:	perikardijalni izljev
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Često:	hipotenzija, hipertenzija, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti
Rijetko:	vaskulitis
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</b>	
Vrlo često:	dispneja*, kašalj*
Često:	disfonija, epistaksa, respiratorni poremećaj, kongestija dišnog sustava, kongestija sinusa, kongestija nosa, rinoreja, pojačana sekrecija u gornjim dišnim putevima, faringolaringealna opstrukcija
Vrlo rijetko:	intersticijska bolest pluća
Nepoznato:	plućna fibroza, plućna arterijska hipertenzija <sup>#</sup>
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Vrlo često:	povraćanje*, mučnina, bol u abdomenu, proljev, suha usta*
Često:	dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolest, stomatitis, ulceracije u ustima, glosodinija, krvarenje iz desni, konstipacija, flatulencija, hemoroidi, heilitis, abdominalna distenzija, gingivitis, glositis, poremećaji zuba
Manje često:	pankreatitis, bol u ustima
Rijetko:	ishemijski kolitis
Vrlo rijetko:	ulcerozni kolitis
Nepoznato:	plimnacija jezika
<b>Poremećaji jetre i žučnog sustava</b>	
Često:	hiperbilirubinemija, hepatomegalija
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Vrlo često:	alopecija, pruritus*, suha koža*, osip*
Često:	psorijaza, reakcija fotoosjetljivosti, makulopapularni osip, dermatitis, eritematozni osip, ekcem, noćno znojenje, hiperhidroza, akne, furunkuloza, eritem, urtikarija, neuobičajena tekstura kose, poremećaj noktiju
Rijetko:	kožna sarkoidoza
Vrlo rijetko:	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Vrlo često:	mialgija, artralgiya, mišićno-koštana bol
Često:	artritis, bol u leđima, grčevi mišića, bol u ekstremitetima
Manje često:	bol u kostima, mišićna slabost
Rijetko:	rabdomioliza, miozitis, reumatoidni artritis
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
Često:	učestalo mokrenje, poliurija, nepravilnost mokraće

Rijetko:	zatajenje bubrega, insuficijencija bubrega
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
Često:	amenoreja, bol u dojčkama, menoragija, menstrualni poremećaj, poremećaj jajnika, vaginalni poremećaj, seksualna disfunkcija, prostatitis, erektilna disfunkcija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Vrlo često:	reakcija na mjestu injiciranja*, upala na mjestu injiciranja, umor, astenija, razdražljivost, zimica, pireksija, bolest nalik gripi, bol
Često:	bol u prsištu, nelagoda u prsištu, bol na mjestu injiciranja, malaksalost, edem lica, periferni edem, neuobičajeno osjećanje, žeđ
Rijetko:	nekroza na mjestu injiciranja
<b>Pretrage</b>	
Vrlo često:	smanjenje tjelesne težine

\* Ove su nuspojave bile česte ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ) u kliničkim ispitivanjima bolesnika liječenih lijekom PegIntron u monoterapiji.

# Značajka skupine lijekova koji sadrže interferon, vidjeti niže Plućna arterijska hipertenzija.

#### Opis odabranih nuspojava u odraslih osoba

U većini su slučajeva neutropenija i trombocitopenija bile blagog intenziteta (SZO stupanj 1 ili 2). Bilo je slučajeva teže neutropenije u bolesnika liječenih preporučenim dozama lijeka PegIntron u kombinaciji s ribavirinom (SZO stupnja 3 u 39 od 186 bolesnika [21%] i SZO stupnja 4 u 13 od 186 bolesnika [7%]).

U jednom su kliničkom ispitivanju prijavljeni po život opasni psihijatrijski događaji u približno 1,2% bolesnika liječenih lijekom PegIntron ili interferonom alfa-2b u kombinaciji s ribavirinom. Ti su događaji uključivali suicidalne misli i pokušaj suicida (vidjeti dio 4.4).

Čini se da je razvoj kardiovaskularnih štetnih događaja, osobito aritmije, uglavnom povezan s već postojećim kardiovaskularnim bolestima i prethodnim liječenjem kardiotsičnim lijekovima (vidjeti dio 4.4). Kardiomiopatija, koja se može povući nakon obustave interferona alfa, prijavljena je rijetko u bolesnika u kojih nije bilo utvrđeno postojanje srčane bolesti.

Slučajevi plućne arterijske hipertenzije (PAH) prijavljeni su s lijekovima koji sadrže interferon alfa, posebice u bolesnika s faktorima rizika za PAH (poput portalne hipertenzije, infekcije HIV-om, ciroze). Događaji su prijavljeni u različitim vremenskim točkama najčešće nekoliko mjeseci nakon početka liječenja interferonom alfa.

Oftalmološki poremećaji koji su rijetko prijavljeni kod primjene alfa interferona obuhvaćaju retinopatije (uključujući makularni edem), retinalna krvarenja, okluziju retinalne arterije ili vene, retinalne eksudate, gubitak oštine vida ili vidnog polja, optički neuritis i edem papile (vidjeti dio 4.4).

Kod primjene alfa interferona prijavljen je širok raspon različitih autoimunih bolesti i bolesti posredovanih imunološkim sustavom, uključujući poremećaje štitnjače, sistemski lupus eritematosus, reumatoidni artritis (novonastali ili pogoršanje postojećeg), idiopatsku i trombocitnu trombocitopeničnu purpuru, vaskulitis te neuropatije uključujući mononeuropatije i sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (vidjeti i dio 4.4).

#### Bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om

##### *Sažetak sigurnosnog profila*

U bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om koji su primali PegIntron u kombinaciji s ribavirinom ostali neželjeni učinci (koji nisu prijavljeni u bolesnika inficiranih samo jednim virusom) prijavljeni u većim kliničkim ispitivanjima s učestalošću od  $> 5\%$  uključuju: oralnu kandidijazu (14%), stečenu lipodistrofiju (13%), smanjen broj CD4 limfocita (8%), oslabljen tek (8%), povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze (9%), bol u leđima (5%), povišene vrijednosti amilaze u krvi (6%), povišene vrijednosti mliječne kiseline u krvi (5%), citolitički hepatitis (6%), povišene vrijednosti lipaze (6%) i bol u udovima (6%).

### *Opis odabranih nuspojava*

#### Mitohondrijska toksičnost

Mitohondrijska toksičnost i laktacidoza prijavljene su u HIV-pozitivnih bolesnika koji su primali nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze i dodatnu terapiju ribavirinom zbog istodobne infekcije HCV-om (vidjeti dio 4.4).

#### Laboratorijske vrijednosti u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om

Premda su se hematološki toksični učinci poput neutropenije, trombocitopenije i anemije javljali češće u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om, većina ih se mogla zbrinuti prilagodbom doze, a rijetko je trebalo ranije obustaviti liječenje (vidjeti dio 4.4). Hematološki poremećaji prijavljeni su češće u bolesnika koji su primali PegIntron u kombinaciji s ribavirinom u odnosu na bolesnike koji su primali interferon alfa-2b u kombinaciji s ribavirinom. U Ispitivanju 1 (vidjeti dio 5.1) smanjenje apsolutnog broja neutrofila na manje od 500 stanica/mm<sup>3</sup> zabilježeno je u 4% (8/194) bolesnika, smanjenje broja trombocita ispod 50 000/mm<sup>3</sup> također u 4% (8/194) bolesnika koji su primali PegIntron u kombinaciji s ribavirinom. Anemija (hemoglobin < 9,4 g/dl) je prijavljena u 22% (23/194) bolesnika liječenih lijekom PegIntron u kombinaciji s ribavirinom.

#### Smanjenje broja CD4 limfocita

Liječenje lijekom PegIntron u kombinaciji s ribavirinom bilo je povezano sa smanjenjem apsolutnog broja CD4+ stanica u prvih 4 tjedna, no bez smanjenja postotka CD4+ stanica. Pad broja CD4+ stanica bio je reverzibilan nakon smanjenja doze ili prestanka liječenja. Uporaba lijeka PegIntron u kombinaciji s ribavirinom nije imala vidljivih negativnih učinaka na kontrolu viremije HIV-a tijekom liječenja ili praćenja bolesnika. Dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti (N=25) za bolesnike s istodobnom infekcijom u kojih je broj CD4+ stanica bio < 200/μl (vidjeti dio 4.4).

Molimo pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za antiretrovirusne lijekove koji će se uzimati istodobno s lijekovima za liječenje HCV-a kako biste saznali koji su toksični učinci specifični za svaki pojedini lijek, kako ih zbrinuti te kolika je mogućnost njihovog preklapanja s toksičnim učincima lijeka PegIntron i ribavirina.

#### Pedijatrijska populacija

##### *Sažetak sigurnosnog profila*

U kliničkom ispitivanju sa 107 djece i adolescenata (3 do 17 godina) liječenih kombiniranom terapijom lijekom PegIntron i ribavirinom bilo je potrebno prilagoditi dozu u 25% bolesnika, najčešće zbog anemije, neutropenije i gubitka tjelesne težine. Profil nuspojava u djece i adolescenata općenito je bio sličan onom zabilježenom u odraslih bolesnika, uz problem specifičan za pedijatrijsku populaciju koji se odnosi na zastoje u rastu. Tijekom kombinirane terapije lijekom PegIntron i ribavirinom u razdoblju do 48 tjedana zabilježen je zastoj u rastu, koji je u nekih bolesnika rezultirao smanjenom visinom (vidjeti dio 4.4). Gubitak težine i zastoj u rastu su tijekom liječenja bili vrlo česti (na kraju liječenja zabilježeno je prosječno smanjenje od 15 percentila za težinu i 8 percentila za visinu u odnosu na početne vrijednosti), a brzina rasta je bila usporena (70% bolesnika ispod 3. percentile).

Na kraju 4-tjednog praćenja nakon završetka liječenja vrijednosti su još uvijek bile smanjene u odnosu na početak ispitivanja za prosječno 3 percentile za težinu te za prosječno 7 percentila za visinu, dok je 20% djece i dalje imalo usporen rast (brzina rasta ispod 3. percentile). Devedeset i četiri od 107 djece uključeno je u 5-godišnje dugotrajno ispitivanje praćenja. Učinci na rast bili su manji u djece liječene 24 tjedna nego u one liječene 48 tjedana. Od razdoblja prije početka liječenja do završetka dugotrajnog praćenja, percentil visine za dob smanjio se za 1,3 percentila u djece liječene 24 tjedna odnosno za 9,0 percentila u djece liječene 48 tjedana. U 24% djece (11/46) liječene 24 tjedna i 40% djece (19/48) liječene 48 tjedana zabilježen je pad za > 15 percentila na percentilnoj krivulji rasta za dob od razdoblja prije početka liječenja do kraja 5-godišnjeg dugotrajnog praćenja u usporedbi s percentilima prije početka liječenja. Na kraju 5-godišnjeg dugotrajnog praćenja, u 11% djece (5/46) liječene 24 tjedna te 13% djece (6/48) liječene 48 tjedana primijećen je pad za > 30 percentila na percentilnoj krivulji rasta za dob u odnosu na vrijednost prije početka liječenja. Kada je u pitanju tjelesna težina, od razdoblja prije početka liječenja do završetka dugotrajnog praćenja percentili na percentilnoj krivulji težine za dob smanjili su se za 1,3 percentila u djece liječene 24 tjedna te za

5,5 percentila u djece liječene 48 tjedana. Kada je u pitanju indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI), od razdoblja prije početka liječenja do završetka dugotrajnog praćenja percentili na percentilnoj krivulji indeksa tjelesne mase za dob smanjili su se za 1,8 percentila u djece liječene 24 tjedna te za 7,5 percentila u djece liječene 48 tjedana. Prosječno smanjenje na percentilnoj krivulji rasta nakon godinu dana dugoročnog praćenja bilo je najizraženije u djece prepubertetske dobi. Smanjenje Z-vrijednosti za visinu, tjelesnu težinu i BMI primijećeno tijekom razdoblja liječenja u usporedbi s normativnom populacijom nije se potpuno oporavilo do kraja razdoblja dugotrajnog praćenja u djece liječene 48 tjedana (vidjeti dio 4.4).

U fazi liječenja u sklopu ovoga ispitivanja nuspojave koje su se najčešće pojavljivale u svih ispitanika bile su pireksija (80%), glavobolja (62%), neutropenija (33%), umor (30%), anoreksija (29%) i eritem na mjestu injiciranja (29%). Samo je 1 ispitanik prekinuo liječenje zbog nuspojave (trombocitopenija). Većina nuspojava prijavljenih u ispitivanju bila je blagog do umjerenog intenziteta. Teške nuspojave prijavljene su u 7% svih ispitanika (8/107) i uključivale su bol na mjestu injiciranja (1%), bol u udovima (1%), glavobolju (1%), neutropeniju (1%) i pireksiju (4%). Važne nuspojave koje su se pojavile tijekom liječenja u ovoj populaciji bolesnika su nervoza (8%), agresivnost (3%), ljutnja (2%), depresija/depresivno raspoloženje (4%) i hipotireoza (3%), a 5 je ispitanika uzimalo levotiroksin za liječenje hipotireoze/povišenih razina TSH-a.

#### Tablični prikaz nuspojave

Sljedeće nuspojave povezane s liječenjem prijavljene su u ispitivanju u djece i adolescenata liječenih lijekom PegIntron u kombinaciji s ribavirinom. Te su nuspojave navedene u **Tablici 7** po organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja (vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 7 Nuspojave prijavljene vrlo često, često ili manje često u kliničkom ispitivanju u djece i adolescenata liječenih lijekom PegIntron u kombinaciji s ribavirinom**

<b>Infekcije i infestacije</b>	
Često:	gljivična infekcija glijna, oralni herpes, upala srednjeg uha, streptokokni faringitis, nazofaringitis, sinusitis
Manje često:	pneumonija, askarijaza, enterobijaza, herpes zoster, celulitis, infekcija mokraćnog sustava, gastroenteritis
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Vrlo često:	anemija, leukopenija, neutropenija
Često:	trombocitopenija, limfadenopatija
<b>Endokrini poremećaji</b>	
Često:	hipotireoza
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Vrlo često:	anoreksija, smanjen tek
<b>Psihiatrijski poremećaji</b>	
Često:	suicidalne misli <sup>§</sup> , pokušaj samoubojstva <sup>§</sup> , depresija, agresivnost, labilnost afekta, ljutnja, agitacija, anksioznost, promjene raspoloženja, nemir, nervoza, nesanica
Manje često:	neuobičajeno ponašanje, depresivno raspoloženje, emocionalni poremećaj, strah, noćne more
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Vrlo često:	glavobolja, omaglica
Često:	disgeuzija, sinkopa, poremećaj pažnje, somnolencija, loša kvaliteta spavanja
Manje često:	neuralgija, letargija, parestezije, hipoestezija, psihomotorička hiperaktivnost, tremor

<b>Poremećaji oka</b>	
Često:	bol u oku
Manje često:	krvarenje konjunktive, svrbež oka, keratitis, zamagljen vid, fotofobija
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
Često:	vertoglavica
<b>Srčani poremećaji</b>	
Često:	palpitacije, tahikardija
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Često:	crvenilo praćeno osjećajem užarenosti
Manje često:	hipotenzija, bljedoća
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</b>	
Često:	kašalj, epistaksa, faringolaringealna bol
Manje često:	piskanje pri disanju, nelagoda u nosu, rinoreja
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Vrlo često:	bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, povraćanje, mučnina
Često:	proljevanje, aftozni stomatitis, heilitis, ulceracije u ustima, nelagoda u želucu, bol u ustima
Manje često:	dispepsija, gingivitis
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Manje često:	hepatomegalija
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Vrlo često:	alopecija, suha koža
Često:	pruritus, osip, eritematozni osip, ekcem, akne, eritem
Manje često:	reakcija fotoosjetljivosti, makulopapularni osip, ljuštenje kože, poremećaj pigmentacije, atopijski dermatitis, promjene boje kože
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Vrlo često:	mialgija, artralgija
Često:	mišićno-koštana bol, bol u ekstremitetima, bol u leđima
Manje često:	kontrakcije mišića, trzanje mišića
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
Manje često:	protutijela
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
Manje često:	gine dismenoreja
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Vrlo često:	eritem na mjestu injiciranja, umor, pireksija, zimica, bolest nalik gripi, astenija, bol, malaksalost, razdražljivost
Često:	reakcija na mjestu injiciranja, svrbež na mjestu injiciranja, osip na mjestu injiciranja, suhoća na mjestu injiciranja, bol na mjestu injiciranja, osjećaj hladnoće
Rijetko:	bol u prsima, nelagoda u prsima, bol u području lica
<b>Pretrage</b>	
Vrlo često:	smanjena brzina rasta (smanjenje visine i/ili težine za dob)
Često:	povišene vrijednosti TSH-a u krvi, povišene vrijednosti tiroglobulina
Manje često:	pozitivna protutijela na tiroglobulin
<b>Ozljede i trovanja</b>	
Manje često:	kontuzija

<sup>§</sup> učinak razreda kod svih lijekova koji sadrže interferon alfa - prijavljeni kod liječenja standardnim interferonima u odraslih i pedijatrijskih bolesnika; kod lijeka PegIntron prijavljeni u odraslih bolesnika.

### Opis odabranih nuspojava u djece i adolescenata

Promjene u laboratorijskim vrijednostima u kliničkom ispitivanju kombinacije PegIntron/ribavirin bile su većinom blage ili umjerene. Smanjenje razine hemoglobina, bijelih krvnih stanica, trombocita i neutrofila te povišenje razine bilirubina mogu zahtijevati smanjivanje doze ili trajnu obustavu liječenja (vidjeti dio 4.2). Iako su u nekih bolesnika liječenih lijekom PegIntron u kombinaciji s ribavirinom tijekom kliničkog ispitivanja opažene promjene laboratorijskih vrijednosti, te su se vrijednosti vratile na početnu razinu unutar nekoliko tjedana od prestanka terapije.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedeno u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Prijavljeni su slučajevi primjene do 10,5 puta veće doze od preporučene. Prijavljena maksimalna dnevna doza je 1200 µg u jednom danu. Štetni događaji zabilježeni u slučajevima predoziranja općenito su u skladu s poznatim sigurnosnim profilom lijeka PegIntron, iako je rizik od tih događaja može biti povećana. Pokazalo se da standardne mjere za ubrzano uklanjanje lijeka, primjenice dijaliza, u ovom slučaju nisu korisne. Ne postoji specifičan protulijek za PegIntron te je, stoga, u slučaju predoziranja preporučeno simptomatsko liječenje uz pomni nadzor bolesnika. Propisivačima se savjetuje da, ako postoji, konzultiraju centar za otrovanja.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Imunostimulatori, interferoni, ATK oznaka: L03AB10.

Rekombinantni interferon alfa-2b kovalentno je vezom povezan s monometokspolietilenglikolom uz prosječni stupanj supstitucije od 1 mola polimera po molu proteina. Prosječna molekularna masa iznosi oko 31 300 daltona, od čega proteinski dio čini približno 19 300.

#### Mehanizam djelovanja

Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* ukazuju na to da je za biološku aktivnost lijeka PegIntron odgovoran interferon alfa-2b.

Interferoni u stanicama djeluju vezivanjem za specifične membranske receptore na površini stanice. Ispitivanja s drugim interferonima pokazala su da su oni specifični za vrstu. Ipak, određene vrste majmuna, npr. Rhesus majmuni, osjetljive su na farmakodinamičku stimulaciju nakon izloženosti humanim interferonima tipa 1.

Nakon što se veže za staničnu membranu, interferon započinje složeni slijed događaja unutar stanice koji uključuju i indukciju određenih enzima. Smatra se da je taj proces barem djelomično odgovoran za različite stanične odgovore na interferon, uključujući inhibiciju replikacije virusa u stanicama inficiranim virusom, supresiju stanične proliferacije te imunomodulirajuća djelovanja poput pojačavanja fagocitne aktivnosti makrofaga i povećanja specifične citotoksičnosti limfocita za ciljane stanice. Pojedino ili sva ova djelovanja mogu pridonijeti terapijskim učincima interferona.

Rekombinantni interferon alfa-2b također inhibira virusnu replikaciju *in vitro* i *in vivo*. Iako točan način protuvirusnog djelovanja rekombinantnog interferona alfa-2b nije poznat, čini se da on mijenja metabolizam stanice domaćina. Takvo djelovanje inhibira replikaciju virusa ili, ako do replikacije dođe, sprječava novonastale virione da napuste stanicu.



### Farmakodinamički učinci

Farmakodinamika lijeka PegIntron ocijenjena je u ispitivanju u kojemu su zdravim ispitanicima davane sve veće pojedinačne doze lijeka, i to mjerenjem promjena oralne temperature, koncentracije efektivnih proteina poput serumskog neopterina i 2'5'-oligoadenilat-sintetaze (2'5'-OAS) te promjena broja leukocita i neutrofila. Ispitanici liječeni lijekom PegIntron pokazali su blag, dozi sukladan porast tjelesne temperature. Nakon primjene pojedinačnih doza lijeka PegIntron između 0,25 i 2,0 mikrograma/kg na tjedan, serumska koncentracija neopterina povećala se proporcionalno dozi. Smanjenje broja neutrofila i leukocita na kraju 4. tjedna odgovaralo je dozi lijeka PegIntron.

### Djelotvornost i sigurnost u kliničkoj primjeni - odrasli

*Trojna terapija lijekom PegIntron, ribavirinom i boceprevirom*  
Pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za boceprevir.

### *Monoterapija lijekom PegIntron i dvojna terapija lijekom PegIntron i ribavirinom*

#### Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni

Provedena su dva pivotalna ispitivanja: u jednom (C/I97-010) se primjenjivao PegIntron u monoterapiji, a u drugom (C/I98-580) PegIntron u kombinaciji s ribavirinom. Bolesnici pogodni za ova ispitivanja imali su kronični hepatitis C potvrđen pozitivnim nalazom HCV RFLK pomoću testa lančane reakcije polimerazom (PCR) (> 30 IU/ml), nalazom biopsije jetre koji odgovara histološkoj dijagnozi kroničnog hepatitisa koji nije mogao biti uzrokovan drugim čimbenikom te odstupanjem od normalne vrijednosti ALT-a u serumu.

U ispitivanju monoterapije lijekom PegIntron ukupno je 916 bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji prethodno nisu bili liječeni primalo PegIntron (0,5; 1,0 ili 1,5 mikrograma/kg na tjedan) tijekom godinu dana, uz razdoblje praćenja od 6 mjeseci. Osim toga, 503 bolesnika su primala interferon alfa-2b (3 milijuna internacionalnih jedinica [mil. IU]) tri puta na tjedan kao usporedni lijek. Ovo ispitivanje je pokazalo da je PegIntron superioran interferonu alfa-2b (**Tablica 8**).

U ispitivanju lijeka PegIntron u kombinaciji s ribavirinom, 1530 bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni primalo je tijekom godine dana jedan od sljedeća tri režima kombinirane terapije:

- PegIntron (1,5 mikrograma/kg na tjedan) + ribavirin (800 mg na dan), (n=511).
- PegIntron (1,5 mikrograma/kg na tjedan) tijekom mjesec dana, a zatim 0,5 mikrograma/kg na tjedan tijekom preostalih 11 mjeseci) + ribavirin (1000/1200 mg na dan), (n=514).
- interferon alfa-2b (3 mil. IU triput na tjedan) + ribavirin (1000/1200 mg na dan), (n=505).

U ovom je ispitivanju kombinacija lijeka PegIntron (1,5 mikrograma/kg na tjedan) i ribavirina bila značajno djelotvornija od kombinacije interferona alfa-2b i ribavirina (**Tablica 8**), osobito u bolesnika inficiranih genotipom 1 (**Tablica 9**). Trajan terapijski odgovor određivao se na temelju stope odgovora na terapiju šest mjeseci nakon završetka liječenja.

HCV genotip i početne vrijednosti virusnog opterećenja prognostički su čimbenici koji utječu na stopu terapijskog odgovora. Međutim, u ovom se ispitivanju pokazalo da stopa odgovora ovisi i o dozi ribavirina primijenjenoj u kombinaciji s lijekom PegIntron ili interferonom alfa-2b. U bolesnika koji su primali > 10,6 mg/kg ribavirina (doza od 800 mg u bolesnika težine 75 kg) je, bez obzira na genotip ili virusno opterećenje, stopa odgovora bila značajno veća nego u onih koji su primali ≤ 10,6 mg/kg ribavirina (**Tablica 9**), dok je stopa odgovora u bolesnika koji su primali > 13,2 mg/kg ribavirina bila još veća.

**Tablica 8 Trajan virološki odgovor (% HCV-negativnih bolesnika)**

Režim liječenja	PegIntron u monoterapiji				PegIntron + ribavirin		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Broj bolesnika	304	297	315	303	511	514	505
Odgovor na kraju liječenja	49%	41%	33%	24%	65%	56%	54%

<b>Trajan odgovor</b>	<b>23%*</b>	<b>25%</b>	<b>18%</b>	<b>12%</b>	<b>54%**</b>	<b>47%</b>	<b>47%</b>
P 1,5	PegIntron 1,5 mikrograma/kg						
P 1,0	PegIntron 1,0 mikrograma/kg						
P 0,5	PegIntron 0,5 mikrograma/kg						
I	Interferon alfa-2b 3 mil. IU						
P 1,5/R	PegIntron (1,5 mikrograma/kg) + ribavirin (800 mg)						
P 0,5/R	PegIntron (1,5 do 0,5 mikrograma/kg) + ribavirin (1000/1200 mg)						
I/R	Interferon alfa-2b (3 mil.IU.) + ribavirin (1000/1200 mg)						
*	p < 0,001 za P 1,5 u odnosu na I						
**	p = 0,0143 za P 1,5/R u odnosu na I/R						

**Tablica 9 Stopa trajnog terapijskog odgovora kod kombinacije PegIntron + ribavirin (prema dozi ribavirina, genotipu i virusnom opterećenju)**

HCV genotip	Doza ribavirina (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
<b>Svi genotipovi</b>	<b>Svi</b>	<b>54%</b>	<b>47%</b>	<b>47%</b>
	≤ 10,6	50%	41%	27%
	> 10,6	61%	48%	47%
<b>Genotip 1</b>	<b>Svi</b>	<b>42%</b>	<b>34%</b>	<b>33%</b>
	≤ 10,6	38%	25%	20%
	> 10,6	48%	34%	34%
Genotip 1 ≤ 600 000 IU/ml	<b>Svi</b>	<b>73%</b>	<b>51%</b>	<b>45%</b>
	≤ 10,6	74%	25%	33%
	> 10,6	71%	52%	45%
Genotip 1 > 600 000 IU/ml	<b>Svi</b>	<b>30%</b>	<b>27%</b>	<b>29%</b>
	≤ 10,6	25%	25%	17%
	> 10,6	37%	27%	29%
<b>Genotip 2/3</b>	<b>Svi</b>	<b>82%</b>	<b>80%</b>	<b>79%</b>
	≤ 10,6	79%	73%	50%
	> 10,6	88%	80%	80%

P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrograma/kg) + ribavirin (800 mg)  
P 0,5/R PegIntron (1,5 do 0,5 mikrograma/kg) + ribavirin (1000/1200 mg)  
I/R Interferon alfa-2b (3 mil. IU) + ribavirin (1000/1200 mg)

U ispitivanju lijeka PegIntron u monoterapiji je kvaliteta života bila općenito manje narušena u bolesnika koji su primali PegIntron 0,5 mikrograma/kg nego u bolesnika koji su primali PegIntron 1,0 mikrograma/kg jedanput na tjedan ili interferon alfa-2b u dozi od 3 milijuna IU triput na tjedan.

U drugom su ispitivanju 224 bolesnika s genotipom 2 ili 3 tijekom 6 mjeseci supkutano primala PegIntron u dozi od 1,5 mikrograma/kg jedanput na tjedan, u kombinaciji s ribavirinom peroralno u dozi od 800-1400 mg (nakom težini tjelesne težine, samo su tri bolesnika koja su težila > 105 kg primila dozu od 1400 mg) (Tablica 10). 24% bolesnika imalo je premoštavajuću fibrozu ili cirozu jetre (Knodell 3/4).

**Tablica 10 Virološki odgovor na kraju liječenja, trajan virološki odgovor i relaps prema HCV genotipu i virusnom opterećenju\***

	PegIntron 1,5 µg/kg jedanput na tjedan + ribavirin 800-1400 mg/dan			
	Odgovor na kraju liječenja	Trajan virološki odgovor	Relaps	
<b>Svi ispitanici</b>	<b>94% (211/224)</b>	<b>81% (182/224)</b>	<b>12% (27/224)</b>	
<b>HCV 2</b>	<b>100% (42/42)</b>	<b>93% (39/42)</b>	<b>7% (3/42)</b>	
	≤ 600 000 IU/ml	100% (20/20)	95% (19/20)	5% (1/20)
	> 600 000 IU/ml	100% (22/22)	91% (20/22)	9% (2/22)
<b>HCV 3</b>	<b>93% (169/182)</b>	<b>79% (143/182)</b>	<b>14% (24/166)</b>	
	≤ 600 000 IU/ml	93% (92/99)	86% (85/99)	8% (7/91)
	> 600 000 IU/ml	93% (77/83)	70% (58/83)	23% (17/75)

\*Za sve ispitanike s nemjerljivom HCV-RNK u 12. tjednu praćenja i nedostatkom podataka u 24. tjednu praćenja, smatralo se da imaju trajan odgovor. Za sve ispitanike s nepotpunim podacima tijekom i nakon 12. tjedna praćenja smatralo se da nisu odgovorili u 24. tjednu praćenja.

Šestomjesečno liječenje u ovom ispitivanju podnosilo se bolje nego jednogodišnje liječenje u pivotalnom ispitivanju kombinirane terapije: obustava liječenja u 5% naspram 14% bolesnika, a prilagodba doze u 18% naspram 49%.

U jednom nekomparativnom ispitivanju je 235 bolesnika s genotipom 1 i malim virusnim opterećenjem (< 600 000 IU/ml) supkutano primalo PegIntron u dozi od 1,5 mikrograma/kg jedanput na tjedan, u kombinaciji s ribavirinom u dozi prilagođenoj tjelesnoj težini. Ukupna stopa trajnog terapijskog odgovora nakon 24 tjedna liječenja iznosio je 50%. Od ukupnog broja bolesnika, njih 41% (97/235) je imalo nemjerljivu HCV-RNK u plazmi u 4. i 24. tjednu liječenja. U toj je podskupini udio trajnog terapijskog odgovora iznosio 92% (89/97). Visok udio trajnog odgovora u ovoj podskupini bolesnika utvrđen je preliminarnom analizom (n=49) te je prospektivno potvrđen (n=48).

Ograničeni prethodni podaci pokazuju da bi liječenje u trajanju od 48 tjedana moglo biti povezano s većom stopom trajnog odgovora (11/11) i manjim rizikom od relapsa (0/11 u odnosu na 7/96 nakon 24 tjedna liječenja).

U velikom randomiziranom ispitivanju uspoređivala se sigurnost i djelotvornost 48 tjedna liječenja dvaju režima liječenja kombinacijom lijeka PegIntron i ribavirina [PegIntron u supkutanoj dozi od 1,5 µg/kg ili 1 µg/kg jedanput na tjedan, u oba slučaja u kombinaciji s peroralnom dozom ribavirina od 800 do 1400 mg na dan (u dvije odijeljene doze)] i liječenja peginterferonom alfa-2a primijenjenim supkutano u dozi od 180 µg jedanput na tjedan sa 1000 do 1200 mg ribavirina peroralno na dan (u dvije odijeljene doze) u 3070 bolesnika s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 koji prethodno nisu bili liječeni. Odgovor na liječenje se mjerio trajnim virološkim odgovorom (engl. *sustained virologic response*, SVR) koji se definira kao nemjerljiva koncentracija HCV-RNK 24 tjedna nakon prestanka liječenja (vidjeti Tablicu 11).

**Tablica 11 Virološki odgovor u 12. tjednu liječenja, odgovor na kraju liječenja, stopa relapsa\* i trajan virološki odgovor (SVR)**

Liječena skupina	% (broj) bolesnika		
	PegIntron 1,5 µg/kg + ribavirin	PegIntron 1 µg/kg + ribavirin	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirin
Nemjerljiva HCV-RNK u 12. tjednu liječenja	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
Odgovor na kraju liječenja	55 (548/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Relaps	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	49 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
SVR u bolesnika s nemjerljivom HCV-RNK u 12. tjednu liječenja	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

\* (određivanje HCV-RNK metodom PCR, s donjom granicom kvantifikacije od 27 IU/ml)

Izostanak ranog virološkog odgovora u 12. tjednu liječenja (mjerljiva HCV-RNK uz smanjenje za < 2 log<sub>10</sub> od početne vrijednosti) bio je kriterij za obustavu liječenja.

U svim su tri liječene skupine stope trajnog virološkog odgovora bile slične. U bolesnika afroameričkog podrijetla (što je poznat slabi prognostički faktor za eradikaciju HCV-a), liječenjem kombinacijom PegIntron (u dozi od 1,5 µg/kg)/ribavirin postignuta je veća stopa trajnog virološkog odgovora u odnosu na primjenu doze lijeka PegIntron od 1 µg/kg. Kod primjene lijeka PegIntron u dozi od 1,5 µg/kg uz ribavirin, stopa trajnog virološkog odgovora bila je manja u bolesnika s cirozom, bolesnika s normalnim koncentracijama ALT-a, bolesnika s početnim virusnim opterećenjem > 600 000 IU/ml i bolesnika starijih od 40 godina. U bolesnika bijele rase stopa trajnog virološkog odgovora bila je veća nego u afroameričkih bolesnika. Među bolesnicima u kojih je na kraju liječenja HCV-RNK bio nemjerljiv, stopa recidiva iznosila je 24%.

*Predvidljivost trajnog virološkog odgovora – bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni:* Virološki odgovor do 12. tjedna definira se kao smanjenje količine virusa za najmanje 2 log ili kao nemjerljiva

HCV-RNK. Virološki odgovor do 4. tjedna definira se kao smanjenje količine virusa za najmanje 1 log ili kao nemjerljiva HCV-RNK. Pokazalo se da ove vremenske točke (4. i 12. tjedan liječenja) imaju prediktivnu vrijednost za trajan odgovor (Tablica 12).

**Tablica 12 Prediktivna vrijednost virološkog odgovora za vrijeme liječenja kod primjene kombinirane terapije lijekom PegIntron 1,5 µg/kg i ribavirinom 800-1400 mg**

	Negativno			Pozitivno		
	Bez odgovora u navedenom tjednu liječenja	Bez trajnog odgovora	Negativna prediktivna vrijednost	Odgovor u navedenom tjednu liječenja	Trajan odgovor	Pozitivna prediktivna vrijednost
<b>Genotip 1*</b>						
<b>Do 4. tjedna *** (n=950)</b>						
HCV-RNK negativna	834	539	<b>65%</b> (539/834)	116	107	<b>92%</b> (107/116)
HCV-RNK negativna ili virusno opterećenje manje za ≥ 1 log	220	210	<b>95%</b> (210/220)	730	392	<b>54%</b> (392/730)
<b>Do 12. tjedna *** (n=915)</b>						
HCV-RNK negativna	508	433	<b>85%</b> (433/508)	407	328	<b>81%</b> (328/407)
HCV-RNK negativna ili virusno opterećenje manje za ≥ 2 log	206	205	<b>NA†</b>	709	402	<b>57%</b> (402/709)
<b>Genotip 2, 3**</b>						
<b>Do 12. tjedna (n= 215)</b>						
HCV-RNK negativna ili virusno opterećenje manje za ≥ 2 log	2	1	<b>50%</b> (1/2)	213	177	<b>83%</b> (177/213)

\*Genotip 1 liječi se 48 tjedana

\*\*Genotip 2, 3 liječi se 24 tjedna

\*\*\* Prikazani rezultati odnose se na jednu vremensku točku. Moguće je da neki bolesnik nedostaje ili da ima različite rezultate u 4. ili 12. tjednu.

† U protokolu su korišteni sljedeći kriteriji: ako je u 12. tjednu HCV-RNK pozitivna i smanjena za < 2 log<sub>10</sub> od početne vrijednosti, bolesniku se liječenje obustavlja. Ako je u 12. tjednu HCV-RNK pozitivna i smanjena za ≥ 2 log<sub>10</sub> od početne vrijednosti, HCV-RNK se ponovno određuje u 24. tjednu, i ako je pozitivna, bolesniku se obustavlja liječenje.

Negativna prediktivna vrijednost za trajan virološki odgovor u bolesnika liječenih lijekom PegIntron u kombiniranoj terapiji bila je 98%.

#### Bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om

Dva su ispitivanja provedena u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om. Terapijski odgovor u oba ispitivanja prikazan je u **Tablici 13**. Ispitivanje 1 (RIBAVIC; P01017) bilo je randomizirano, multicentrično ispitivanje u koje je uključeno 412 prethodno neliječenih odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji su istodobno bili zaraženi HIV-om. Bolesnici su bili randomizirani u skupine koje su primale PegIntron (1,5 µg/kg na tjedan) i ribavirin (800 mg na dan) ili interferon alfa-2b (3 mil. IU triput na tjedan) i ribavirin (800 mg na dan) tijekom 48 tjedana. Razdoblje praćenja trajalo je 6 mjeseci. Ispitivanje 2 (P02080) bilo je randomizirano ispitivanje u jednom centru u koje je uključeno 95 prethodno neliječenih odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji su istodobno bili zaraženi HIV-om. Bolesnici su bili randomizirani tako da su primali PegIntron (100 ili

150 µg na tjedan ovisno o tjelesnoj težini) i ribavirin (800-1200 mg na dan ovisno o tjelesnoj težini) ili interferon alfa-2b (3 mil. IU tri puta na tjedan) i ribavirin (800-1200 mg na dan ovisno o tjelesnoj težini). Liječenje je trajalo 48 tjedana, a razdoblje praćenja 6 mjeseci, osim u bolesnika inficiranih genotipovima 2 ili 3 i virusnim opterećenjem < 800 000 IU/ml (Amplicor) koji su liječeni 24 tjedna uz razdoblje praćenja od 6 mjeseci.

**Tablica 13 Trajan virološki odgovor prema genotipu nakon liječenja lijekom PegIntron u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om**

	Ispitivanje 1 <sup>1</sup>			Ispitivanje 2 <sup>2</sup>		
	PegIntron (1,5 µg/kg na tjedan) + ribavirin (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 mil. IU triput na tjedan) + ribavirin (800 mg)	p – vrijednost <sup>a</sup>	PegIntron (100 ili 150 <sup>c</sup> µg na tjedan) + ribavirin (800 do 1200 mg) <sup>d</sup>	Interferon alfa-2b (3 mil. IU triput na tjedan) + ribavirin (800 do 1200 mg) <sup>d</sup>	p – vrijednost <sup>b</sup>
Svi	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (7/45)	0,017
Genotip 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	17% (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

mil. IU = milijun internacionalnih jedinica;

a: p-vrijednost dobivena Cochran-Mantel Haenszelovim hi-kvadrat testom;

b: p-vrijednost dobivena hi-kvadrat testom.

c: ispitanici teški < 75 kg primali su 100 µg lijeka PegIntron na tjedan, a ispitanici teški ≥ 75 kg primali su 150 µg lijeka PegIntron na tjedan.

d: doza ribavirina iznosila je 800 mg za bolesnike < 60 kg, 1000 mg za bolesnike 60-75 kg, te 1200 mg za bolesnike > 75 kg.

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

<sup>2</sup>Laguno M, Murillas J, Blanco J. L et al. AIDS 2004; 18(3): 27-F36.

Histološki odgovor: Biopsije jetre učinjene su prije i nakon liječenja u Ispitivanju 1, a nalazi su bili dostupni za 210 od 412 ispitanika (51%). I Metavir rezultat i stupanj po Ishaku smanjili su se u ispitanika liječenih lijekom PegIntron u kombinaciji s ribavirinom. To je smanjenje bilo značajno u bolesnika koji su odgovorili na liječenje (-0,3 za Metavir i -1,2 za Ishak) te stabilno (-0,1 za Metavir i -0,2 za Ishak) u bolesnika bez odgovora. Što se tiče aktivnosti bolesti, do poboljšanja je došlo u približno jedne trećine bolesnika s trajnim odgovorom, dok pogoršanje nije nastupilo niti u jednog. U ovom ispitivanju nije opaženo poboljšanje fibroze. Steatoza se značajno poboljšala u bolesnika inficiranih genotipom 1 HCV-a.

#### Ponovljeno liječenje kombinacijom PegIntron/ribavirin nakon prethodnog neuspješnog liječenja

U nekomparativnom ispitivanju su 2293 bolesnika s umjerenom do teškom fibrozom, u kojih prethodno liječenje interferonom alfa u kombinaciji s ribavirinom nije bilo uspješno, ponovno liječena lijekom PegIntron u supkutanoj dozi od 1,5 mikrograma/kg jedanput na tjedan u kombinaciji s ribavirinom u dozi prilagođenoj tjelesnoj težini. Neuspjeh prethodne terapije definiran je kao relaps ili izostanak odgovora (pozitivan nalaz HCV-RNK nakon najmanje 12 tjedana liječenja).

Bolesnici koji su imali negativan nalaz HCV-RNK u 12. tjednu liječenja nastavili su s liječenjem lijekom 48 tjedana te ih se pratilo još 24 tjedna nakon završetka liječenja. Odgovor u 12. tjednu definiran je kao nemjerljiva HCV-RNK nakon 12 tjedana liječenja. Trajan virološki odgovor definiran je kao nemjerljiva HCV-RNK u 24. tjednu nakon završetka liječenja (**Tablica 14**).

**Tablica 14 Stope odgovora na ponovljeno liječenje u bolesnika u kojih je prethodno liječenje bilo neuspješno**

	Bolesnici s nemjerljivom HCV-RNK u 12. tjednu liječenja i trajnim virološkim odgovorom (SVR) nakon ponovljenog liječenja				
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		Ukupna populacija*
	Odgovor u 12. tjednu % (n/N)	SVR % (n/N) 99% CI	Odgovor u 12. tjednu % (n/N)	SVR% (n/N) 99% CI	SVR% (n/N) 99% CI
Ukupno	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
Prethodni odgovor					
Relaps	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	27,1 (243/445) 22,3; 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) 52,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
Bez odgovora	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/477)	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 (41/446)	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)	41,5 (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
META VIR rezultat liječenja					
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

	Bolesnici s nemjerljivom HCV-RNK u 12. tjednu liječenja i trajnim virološkim odgovorom (SVR) nakon ponovljenog liječenja				Ukupna populacija*
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		
	Odgovor u 12. tjednu % (n/N)	SVR % (n/N) 99% CI	Odgovor u 12. tjednu % (n/N)	SVR% (n/N) 99% CI	SVR% (n/N) 99% CI
Početno virusno opterećenje					
Veliko virusno opterećenje (> 600 000 IU/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1; 19,1
Malo virusno opterećenje (≤ 600 000 IU/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

Bez odgovora: definirano kao pozitivan nalaz HCV-RNK u serumu/plazmi na kraju liječenja u trajanju od najmanje 12 tjedana.

HCV-RNK u plazmi mjerila se na istraživanju utemeljenim postupkom kvantitativne lančane reakcije polimerazom u centralnom laboratoriju.

\* U populaciju s namjerom liječenja uključeno je i 7 bolesnika za koje se nije moglo potvrditi prethodno liječenje u trajanju od najmanje 12 tjedana

Ukupno je HCV-RNK u plazmi bila nemjerljiva u oko 36% (821/2286) bolesnika u 12. tjednu liječenja, mjereno pomoću testa temeljenog na istraživanju (granica detekcije 125 IU/ml). U toj je podskupini stopa trajnog virološkog odgovora iznosila 56% (461/821). Trajan virološki odgovor ostvarilo je 59% bolesnika prethodno neuspješno liječenih pegiliranim interferonom te 50% bolesnika prethodno neuspješno liječenih pegiliranim interferonom koji su imali negativan nalaz u 12. tjednu. Od 480 bolesnika sa smanjenjem virusnog opterećenja za > 2 log, ali još mjerljivim virusom u 12. tjednu, ukupno ih je 188 nastavilo liječenje. U tih je bolesnika stopa trajnog virološkog odgovora bila 12%.

Vjerojatnost da će postići odgovor na ponovljeno liječenje u 12. tjednu bila je manja u bolesnika koji nisu odgovorili na prethodno liječenje pegiliranim interferonom alfa/ribavirinom nego u bolesnika koji nisu odgovorili na liječenje nepegiliranim interferonom alfa/ribavirinom (12,4% naspram 28,6%). Međutim, ako je u 12. tjednu odgovor postignut, nije bilo velike razlike u trajnom virološkom odgovoru bez obzira na prijašnje liječenje ili prijašnji odgovor.

#### Podaci o dugoročnoj djelotvornosti - odrasli

U veliko ispitivanje dugotrajnog praćenja uključeno je 567 bolesnika koji su završili liječenje u nekom od prethodnih ispitivanja lijekom PegIntron (sa ili bez ribavirina). Svrha ispitivanja bila je procjena održivosti trajnog virološkog odgovora i utjecaja kontinuirano negativnog nalaza virusa na klinički ishod bolesti. Najmanje 5 godina dugotrajnog praćenja dovršilo je 327 bolesnika, a samo su 3 od 366 bolesnika s trajnim virološkim odgovorom doživjela relaps tijekom ispitivanja.

Kaplan-Meierova procjena održivosti trajnog virološkog odgovora tijekom 5 godina za sve bolesnike iznosi 99% (95% CI: 98-100%). Trajan virološki odgovor nakon liječenja kroničnog hepatitisa C lijekom PegIntron (sa ili bez ribavirina) rezultira dugotrajnim klirensom virusa, što omogućuje kliničke infekcije jetre i kliničko "ozdravljenje" od kroničnog hepatitisa C. Međutim, u bolesnika s cirozom nije isključena naknadna pojava jetrenih događaja (uključujući hepatocelularni karcinom).

#### Klinička djelotvornost i sigurnost - pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti u dobi od 3 do 17 godina s kompenziranim kroničnim hepatitisom C i mjerljivom HCV-RNK uključeni su u multicentrično ispitivanje i liječeni ribavirinom u dozi od 15 mg/kg na dan i lijekom PegIntron u dozi od 60 µg/m<sup>2</sup> jedanput na tjedan tijekom 24 ili 48 tjedana, ovisno o genotipu HCV-a i početnom virusnom opterećenju. Sve se bolesnike moralo pratiti 24 tjedna nakon završetka liječenja. Ukupno je liječeno 107 bolesnika, među kojima je bilo 52% ženskog spola, 89% bijelaca, 67% s HCV genotipom 1 i 63% mlađih od 12 godina. Populacija uključena u ispitivanje uglavnom se sastojala od djece s blagim do umjerenim hepatitisom C. Zbog nedostatka podataka u djece s teškom progresivnom bolešću i mogućih neželjenih učinaka u ovoj se populaciji mora pažljivo procijeniti

omjer koristi i rizika liječenja kombinacijom lijeka PegIntron i ribavirina (vidjeti dijelove 4.1, 4.4 i 4.8). Rezultati ispitivanja sažeti su u **Tablici 15**.

**Tablica 15 Stopa trajnog virološkog odgovora ( $n^{a,b}$  (%)) u djece i adolescenata koji nisu bili prethodno liječeni, prema genotipu i trajanju liječenja - Svi ispitanici  $n = 107$**

	<b>24 tjedna</b>	<b>48 tjedna</b>
Svi genotipovi	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotip 1	-	38/72 (53%)
Genotip 2	14/15 (93%)	-
Genotip 3 <sup>c</sup>	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotip 4	-	4/5 (80%)

a: Odgovor na liječenje definiran je kao nemjerljiva HCV-RNK u 24. tjednu nakon liječenja, donja granica detekcije = 125 IU/ml

b:  $n$  = broj ispitanika koji su odgovorili na liječenje/broj ispitanika s određenim genotipom i dodijeljenim trajanjem liječenja

c: Bolesnici s genotipom 3 i malim virusnim opterećenjem ( $< 600\,000$  IU/ml) liječeni su 24 tjedna, a bolesnici s genotipom 3 i velikim virusnim opterećenjem ( $\geq 600\,000$  IU/ml) 48 tjedana.

#### Podaci o dugoročnoj djelotvornosti – pedijatrijska populacija

U 5-godišnje opservacijsko ispitivanje praćenja uključena su 94 pedijatrijska bolesnika s kroničnim hepatitisom C nakon završetka liječenja u multicentričnom ispitivanju. Šezdeset i tri je njih imalo je trajan virološki odgovor. Svrha ispitivanja bila je godišnja procjena postojanosti trajnog virološkog odgovora i utjecaja kontinuirano negativnog nalaza virusa na klinički ishod bolesti u bolesnika koji su pokazali trajan odgovor 24 tjedna nakon 24-tjednog ili 48-tjednog liječenja peginterferonom alfa-2b i ribavirinom. Nakon 5 godina ispitivanje je završilo 85% (80/94) svih uključenih bolesnika te 86% (54/63) ispitanika s trajnim odgovorom. Tijekom 5 godina praćenja u jednom pedijatrijskog bolesnika s trajnim virološkim odgovorom nije došlo do relapsa.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

PegIntron je dobro karakteriziran derivat interferona alfa-2b modificiran polietilenglikolom ("pegiliran"), pretežno sastavljen od monopegiliranih vrsta. U odnosu na nepegilirani interferon alfa-2b, PegIntron ima dulji poluvijek u plazmi. PegIntron se može depegilirati u slobodni interferon alfa-2b. Biološka aktivnost pegiliranih izomera je kvalitativno slična, ali slabija od aktivnosti slobodnog interferona alfa-2b.

Maksimalne koncentracije u serumu nakon supkutane primjene postižu se za 15-44 sati, a održavaju se tijekom 48-72 sati nakon primjene doze.

Vrijednosti  $C_{max}$  i AUC lijeka PegIntron povećavaju se sukladno dozi. Srednja vrijednost prividnog volumena distribucije iznosi 0,99 l/kg.

Nakon višekratnog doziranja dolazi do kumulacije imunoreaktivnih interferona. Međutim, biotest je pokazao da se njihova biološka aktivnost samo blago pojačava.

Srednja vrijednost (SD) poluvremena eliminacije lijeka PegIntron iznosi oko 40 sati (13,3 sata), uz prividni klirens od 22,0 ml/h/kg. Mehanizmi uključeni u klirens interferona u čovjeka još nisu u potpunosti razjašnjeni. Međutim, eliminacija putem bubrega čini manji dio (oko 30%) prividnog klirensa lijeka PegIntron.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Čini se da je bubrežni klirens odgovoran za 30% ukupnog klirensa lijeka PegIntron. U ispitivanju s primjenom jedne doze lijeka (1,0 mikrogram/kg) u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom,  $C_{max}$ , AUC i poluvijek povećavali su se sukladno stupnju oštećenja bubrežne funkcije.

Nakon primjene višekratnih doza lijeka PegIntron (1,0 mikrograma/kg supkutano, svakog tjedna tijekom četiri tjedna) klirens lijeka PegIntron je smanjen za prosječno 17% u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-49 ml/min), odnosno za prosječno 44% u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-29 ml/minuta), u odnosu na ispitanike s



normalnom bubrežnom funkcijom. Na temelju podataka iz ispitivanja primjene jedne doze, klirens u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega koji nisu bili na dijalizi bio je sličan klirensu u bolesnika koji su liječeni hemodijalizom. Bolesnicima s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega treba smanjiti dozu lijeka PegIntron u monoterapiji (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Bolesnici s klirensom kreatinina < 50 ml/min ne smiju se liječiti lijekom PegIntron u kombinaciji s ribavirinom (dvojna ili trojna terapija) (vidjeti dio 4.3).

Zbog izražene interindividualne varijabilnosti u farmakokinetici interferona preporučuje se tijekom liječenja lijekom PegIntron pomno nadzirati bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

#### Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika lijeka PegIntron nije se ispitivala u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije.

#### Starije osobe (> 65 godina)

Dob nije utjecala na farmakokinetiku lijeka PegIntron nakon jedne supkutane doze od 1,0 mikrograma/kg. Podaci pokazuju da nije potrebno prilagođavati dozu lijeka PegIntron zbog starije dobi.

#### Pedijatrijska populacija

U kliničkom su ispitivanju procijenjena farmakokinetička svojstva višekratne doze lijekova PegIntron i ribavirin (kapsule i oralna otopina) u djece i adolescenata oboljelih od kroničnog hepatitisa C. Predviđa se da će u djece i adolescenata koji primaju dozu lijeka PegIntron od 60 µg/m<sup>2</sup> na tjedan, prilagođenu prema tjelesnoj površini, logaritamski transformirani procijenjeni omjer izloženosti lijeku u intervalu doziranja biti 58% (90% CI: 141-177%) veći od onog zabilježenog u odraslih bolesnika koji su primali dozu od 1,5 µg/kg na tjedan.

#### Čimbenici koji neutraliziraju interferon

Ispitivanja čimbenika koji neutraliziraju interferon provedena su na uzorcima seruma bolesnika koji su u kliničkom ispitivanju primali PegIntron. Čimbenici koji neutraliziraju interferon su protutijela koja neutraliziraju protuvirusno djelovanje interferona. Klinička incidencija neutralizirajućih čimbenika u bolesnika koji su primali PegIntron 0,5 mikrograma/kg iznosi 1,1%.

#### Prijenos u sjemenu tekućinu

Ispitivan je prijenos ribavirina u sjemenu tekućinom. Koncentracija ribavirina u sjemenoj tekućini je približno dva puta veća u odnosu na koncentraciju u serumu. Međutim, procijenjena je sistemska izloženost ribavirinu u partnerice nakon spolnog odnosa s liječenim bolesnikom koja i dalje ostaje iznimno mala u odnosu na terapijsku koncentraciju ribavirina u plazmi.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### PegIntron

Štetni događaji koji nisu zabilježeni tijekom kliničkih ispitivanja nisu opaženi ni tijekom istraživanja toksičnosti na majmunima. Trajanje tih istraživanja bilo je ograničeno na četiri tjedna zbog pojave anti-interferonskih protutijela u većine majmuna.

Nisu provedena istraživanja utjecaja lijeka PegIntron na reprodukciju. Pokazalo se da interferon alfa-2b izaziva pobačaje u primata. PegIntron bi vjerojatno imao isti učinak. Učinci na plodnost nisu utvrđeni. Nije poznato izlučuju li se sastojci ovog lijeka u mlijeko eksperimentalnih životinja ili u majčino mlijeko (vidjeti dio 4.6 za relevantne podatke o trudnoći i dojenju u ljudi). PegIntron nije pokazao genotoksičan potencijal.

Relativna netoksičnost monometoksilietilenglikola (mPEG), koji se metabolizmom oslobađa iz lijeka PegIntron *in vivo*, dokazana je u pretkliničkim ispitivanjima akutne i subkronične toksičnosti u glodavaca i majmuna, u standardnim ispitivanjima embriofetalnog razvoja i testovima mutagenosti *in vitro*.

### PegIntron s ribavirinom

Kada se primjenjivao u kombinaciji s ribavirinom, PegIntron nije prouzročio učinke koji već nisu bili opaženi prilikom zasebne primjene tih dvaju lijekova. Najveća promjena vezana uz liječenje bila je blaga do umjerena reverzibilna anemija, koja je bila teža od anemija prouzročenih samo jednim ili drugim lijekom.

Nisu provedena istraživanja na mladim životinjama kojima bi se utvrdili učinci liječenja lijekom PegIntron na rast, razvoj, spolno sazrijevanje i ponašanje. Rezultati pretkliničkih istraživanja toksičnosti na mladunčadi pokazali su malo, o dozi ovisno, smanjenje ukupnog rasta novorođenih štakora kojima se davao ribavirin (vidjeti dio 5.3 Sažetka opisa svojstava lijeka za Rebetol ako se PegIntron daje u kombinaciji s ribavirinom).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Prašak

natrijev hidrogenfosfat, bezvodni  
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat  
saharoza  
polisorbat 80

#### Otapalo

voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Ovaj lijek se smije rekonstituirati samo s priloženim otapalom (vidjeti dio 6.6). Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

#### Prije rekonstitucije

3 godine.

#### Nakon rekonstitucije

Dokazana je kemijska i fizička stabilnost lijeka u uporabi tijekom 24 sata pri 2°C - 8°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti. Ne primijeni li se odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika, te ne bi smjeli biti dulji od 24 sata pri 2°C - 8°C.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Uvjeti čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Prašak se nalazi u staklenoj bočici (kristalno staklo tipa I) volumena 2 ml s čepom od butilne gume prekrivenim aluminijskim „flip off“ zaštitnim zatvaračem s polipropilenskom kapicom. Otapalo se nalazi u staklenoj ampuli (kristalno staklo tipa I) volumena 2 ml.

PegIntron je dostupan u pakiranjima koja sadrže:

- 1 bočicu s praškom za otopinu za injekciju i 1 ampulu s otapalom za parenteralnu primjenu;
- 1 bočicu s praškom za otopinu za injekciju, 1 ampulu s otapalom za parenteralnu primjenu, 1 štrcaljku za injekciju, 2 igle za injekciju i 1 tupfer za čišćenje;

- 4 bočice s praškom za otopinu za injekciju i 4 ampule s otapalom za parenteralnu primjenu;
- 4 bočice s praškom za otopinu za injekciju, 4 ampule s otapalom za parenteralnu primjenu, 4 štrcaljke za injekciju, 8 igala za injekciju i 4 tupfera za čišćenje;
- 6 bočica s praškom za otopinu za injekciju i 6 ampula s otapalom za parenteralnu primjenu;
- 12 bočica s praškom za otopinu za injekciju, 12 ampula s otapalom za parenteralnu primjenu, 12 štrcaljki za injekciju, 24 igle za injekciju i 12 tupfera za čišćenje.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

### PegIntron 50 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Svaka bočica mora se rekonstituirati sa 0,7 ml vode za injekcije za primjenu najviše 0,5 ml otopine. Tijekom pripreme lijeka PegIntron za injekciju, pri mjerenju doze i davanju injekcije, izgubi se mali dio volumena. Zato svaka bočica sadrži nešto veću količinu otapala i PegIntron praška kako bi se osigurala primjena deklarirane doze u 0,5 ml PegIntron otopine za injekciju. Koncentracija rekonstituirane otopine je 50 mikrograma/0,5 ml.

### PegIntron 80 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Svaka bočica mora se rekonstituirati sa 0,7 ml vode za injekcije za primjenu najviše 0,5 ml otopine. Tijekom pripreme lijeka PegIntron za injekciju, pri mjerenju doze i davanju injekcije, izgubi se mali dio volumena. Zato svaka bočica sadrži nešto veću količinu otapala i PegIntron praška kako bi se osigurala primjena deklarirane doze u 0,5 ml PegIntron otopine za injekciju. Koncentracija rekonstituirane otopine je 80 mikrograma/0,5 ml.

### PegIntron 100 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Svaka bočica mora se rekonstituirati sa 0,7 ml vode za injekcije za primjenu najviše 0,5 ml otopine. Tijekom pripreme lijeka PegIntron za injekciju, pri mjerenju doze i davanju injekcije, izgubi se mali dio volumena. Zato svaka bočica sadrži nešto veću količinu otapala i PegIntron praška kako bi se osigurala primjena deklarirane doze u 0,5 ml PegIntron otopine za injekciju. Koncentracija rekonstituirane otopine je 100 mikrograma/0,5 ml.

### PegIntron 120 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Svaka bočica mora se rekonstituirati sa 0,7 ml vode za injekcije za primjenu najviše 0,5 ml otopine. Tijekom pripreme lijeka PegIntron za injekciju, pri mjerenju doze i davanju injekcije, izgubi se mali dio volumena. Zato svaka bočica sadrži nešto veću količinu otapala i PegIntron praška kako bi se osigurala primjena deklarirane doze u 0,5 ml PegIntron otopine za injekciju. Koncentracija rekonstituirane otopine je 120 mikrograma/0,5 ml.

### PegIntron 150 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Svaka bočica mora se rekonstituirati sa 0,7 ml vode za injekcije za primjenu najviše 0,5 ml otopine. Tijekom pripreme lijeka PegIntron za injekciju, pri mjerenju doze i davanju injekcije, izgubi se mali dio volumena. Zato svaka bočica sadrži nešto veću količinu otapala i PegIntron praška kako bi se osigurala primjena deklarirane doze u 0,5 ml PegIntron otopine za injekciju. Koncentracija rekonstituirane otopine je 150 mikrograma/0,5 ml.

Uz pomoć sterilizirane štrcaljke i igle za injekciju, 0,7 ml vode za injekcije ubrizga se u bočicu s lijekom PegIntron. Bočicu treba nježno protresti da se prašak potpuno otopi. Tada se steriliziranom injekcijskom štrcaljkom može povući odgovarajuća doza lijeka i injicirati. Cjelovite upute nalaze se u prilogu Upute o lijeku.

Kao i kod drugih lijekova za parenteralnu primjenu, prije primjene se mora provjeriti izgled rekonstituirane otopine. Rekonstituirana otopina mora biti bistra i bezbojna. Ako je promijenila boju ili su prisutne čestice, rekonstituirana otopina se ne smije upotrijebiti. Neupotrijebljeni sadržaj potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

## 8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PegIntron 50 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju

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

PegIntron 80 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju

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

PegIntron 100 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju

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

PegIntron 120 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju

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

PegIntron 150 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju

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

## 9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. svibnja 2000.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 25. svibnja 2010.

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Lijek koji više nije odobren**

## 1. NAZIV LIJEKA

PegIntron 50 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici  
PegIntron 80 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici  
PegIntron 100 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici  
PegIntron 120 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici  
PegIntron 150 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

PegIntron 50 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici  
Jedna napunjena brizgalica sadrži 50 mikrograma peginterferona alfa-2b, mjereno na bazi proteina.  
Jednom napunjenom brizgalicom dobiva se 50 mikrograma/0,5 ml peginterferona alfa-2b kada se rekonstituira prema uputama.

PegIntron 80 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici  
Jedna napunjena brizgalica sadrži 80 mikrograma peginterferona alfa-2b, mjereno na bazi proteina.  
Jednom napunjenom brizgalicom dobiva se 80 mikrograma/0,5 ml peginterferona alfa-2b kada se rekonstituira prema uputama.

PegIntron 100 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici  
Jedna napunjena brizgalica sadrži 100 mikrograma peginterferona alfa-2b, mjereno na bazi proteina.  
Jednom napunjenom brizgalicom dobiva se 100 mikrograma/0,5 ml peginterferona alfa-2b kada se rekonstituira prema uputama.

PegIntron 120 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici  
Jedna napunjena brizgalica sadrži 120 mikrograma peginterferona alfa-2b, mjereno na bazi proteina.  
Jednom napunjenom brizgalicom dobiva se 120 mikrograma/0,5 ml peginterferona alfa-2b kada se rekonstituira prema uputama.

PegIntron 150 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici  
Jedna napunjena brizgalica sadrži 150 mikrograma peginterferona alfa-2b, mjereno na bazi proteina.  
Jednom napunjenom brizgalicom dobiva se 150 mikrograma/0,5 ml peginterferona alfa-2b kada se rekonstituira prema uputama.

Djelatna tvar je kovalentni konjugat rekombinantnog interferona alfa-2b\* s monometokspolietilen glikolom. Jačina ovog lijeka ne smije se uspoređivati s jačinom drugih pegiliranih ili nepegiliranih proteina iz istog terapijskog razreda (vidjeti dio 5.1).

\*proizvedenog tehnologijom rekombinantne DNK na stanicama *E.coli* pomoću genetskim inženjeringom dobivenog hibrida plazmida koji sadrži gen za interferon alfa-2b iz ljudskih leukocita.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna napunjena brizgalica sadrži 40 mg saharoze u 0,5 ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici.

Bijeli prašak.

Bistro i bezbojno otapalo.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### Odrasli (trojna terapija)

PegIntron je u kombinaciji s ribavirinom i boceprevirom (trojna terapija) indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa C genotipa 1 u odraslih bolesnika (18 godina i starijih) s kompenziranom bolešću jetre koji prethodno nisu bili liječeni ili nisu uspješno odgovorili na prethodno liječenje (vidjeti dio 5.1).

Molimo pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin i boceprevir ako će se PegIntron primjenjivati u kombinaciji s tim lijekovima.

#### Odrasli (dvojna terapija i monoterapija)

PegIntron je indiciran za liječenje odraslih bolesnika (18 godina i starijih) s kroničnim hepatitisom C koji imaju pozitivan nalaz RNK virusa hepatitisa C (HCV-RNK), uključujući bolesnike kompenziranom cirozom i/ili klinički stabilnom istodobnom infekcijom HIV-om (vidjeti dio 4.4).

PegIntron je u kombinaciji s ribavirinom (dvojna terapija) indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa u odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, uključujući bolesnike s klinički stabilnom istodobnom infekcijom HIV-om te u odraslih bolesnika koji nisu uspješno odgovorili na prethodno liječenje kombinacijom interferona alfa (pegiliranog ili nepegiliranog) i ribavirina ili na monoterapiju interferonom alfa (vidjeti dio 5.1).

Monoterapija interferonom, uključujući PegIntron, indicirana je uglavnom u slučaju nepodnošenja ribavirina ili kada je njegova primjena kontraindicirana.

Molimo pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin ako će se PegIntron primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom.

#### Pedijatrijska populacija (dvojna terapija)

PegIntron je indiciran u kombiniranom režimu s ribavirinom za liječenje djece u dobi od 3 i više godina te adolescenata koji imaju kronični hepatitis C, prethodno nisu bili liječeni, nemaju dekompenzaciju jetre i imaju pozitivan nalaz HCV-RNK.

Kad se odlučuje da se liječenje ne odgađa do odrasle dobi, bitno je uzeti u obzir da je kombinirana terapija dovela do zastoja u rastu, koji u nekih bolesnika može biti ireverzibilan. Odluku o liječenju treba donijeti za svakog bolesnika pojedinačno (vidjeti dio 4.4).

Molimo pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin kapsule ili oralnu otopinu ako će se PegIntron primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati samo liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s hepatitisom C.

#### Doziranje

PegIntron se primjenjuje supkutanom injekcijom jedanput na tjedan. Primjenjena doza u odraslih ovisi o tome primjenjuje li se u kombiniranoj terapiji (dvojnoj ili trojnoj) ili kao monoterapija.

*PegIntron u kombiniranoj terapiji (dvojnoj ili trojnoj)*

*Dvojna terapija (PegIntron s ribavirinom):* vrijedi za sve odrasle i pedijatrijske bolesnike u dobi od 3 godine i starije.

*Trojna terapija (PegIntron s ribavirinom i boceprevirom):* vrijedi za odrasle bolesnike s kroničnim hepatitisom C genotipa 1.

### Odrasli – doza koju treba primijeniti

PegIntron 1,5 mikrograma/kg na tjedan u kombinaciji s ribavirin kapsulama.

Potrebna doza od 1,5 µg/kg lijeka PegIntron koja će se primijeniti u kombinaciji s ribavirinom određuje se prema kategorijama tjelesne težine i odgovarajućim jačinama lijeka PegIntron, kako je navedeno u **Tablici 1**. Ribavirin kapsule primjenjuju se peroralno svaki dan u dvije odvojene doze (ujutro i navečer), s hranom.

**Tablica 1 Doziranje u kombiniranoj terapiji\***

Tjelesna težina (kg)	PegIntron		Ribavirin kapsule	
	Jačina lijeka PegIntron (µg/0,5 ml)	Primijeniti jedanput na tjedan (ml)	Ukupna dnevna doza ribavirina (mg)	Broj kapsula (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 <sup>a</sup>
40-50	80	0,4	800	4 <sup>a</sup>
51-64	80	0,5	800	4 <sup>a</sup>
65-75	100	0,5	1000	5 <sup>b</sup>
76-80	120	0,5	1000	5 <sup>b</sup>
81-85	120	0,5	1200	6 <sup>c</sup>
86-105	150	0,5	1200	6 <sup>c</sup>
> 105	150	0,5	1400	7 <sup>d</sup>

a: 2 ujutro, 2 navečer

b: 2 ujutro, 3 navečer

c: 3 ujutro, 3 navečer

d: 3 ujutro, 4 navečer

\* Pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za boceprevir za detaljnije informacije o dozi boceprevira koju treba primijeniti u trojnoj terapiji.

### Odrasli – trajanje liječenja – bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni

**Trojna terapija:** Pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za boceprevir.

**Dvojna terapija:** Predvidljivost trajnog virološkog odgovora – bolesnici zaraženi virusom genotipa 1 koji nisu uspjeli postići nemjerljivu HCV-RNK ili pokazati odgovarajući virološki odgovor u 4. ili 12. tjednu, imaju vrlo malu vjerojatnost da će postići trajan virološki odgovor te treba razmotriti obustavu liječenja (vidjeti dio 5.1).

- Genotip 1:
  - U bolesnika koji imaju nemjerljivu HCV-RNK u 12. tjednu liječenje treba nastaviti još sljedećih 9 mjeseci (tj. ukupno 48 tjedana).
  - Bolesnike s nemjerljivom HCV-RNK u 12. tjednu liječenja, ali smanjenom za  $\geq 2$  log od početne vrijednosti, treba ponovno testirati u 24. tjednu liječenja i ako je HCV-RNK nemjerljiva, trebaju nastaviti s cjelokupnom terapijom (tj. ukupno 48 tjedana). Međutim, ako je u 24. tjednu liječenja HCV-RNK još uvijek mjerljiva, treba razmotriti obustavu liječenja.
  - U podskupini bolesnika s infekcijom genotipa 1 i malim virusnim opterećenjem ( $< 800\,000$  IU/ml) koji postanu HCV-RNK negativni u 4. tjednu liječenja i ostanu HCV-RNK negativni u 24. tjednu, liječenje se može ili prekinuti nakon ta 24 tjedna liječenja ili nastaviti tijekom dodatna 24 tjedna (tj. ukupno trajanje liječenja od 48 tjedana). Međutim, liječenje u ukupnom trajanju od 24 tjedna može biti povezano s većim rizikom od relapsa nego liječenje u trajanju od 48 tjedana (vidjeti dio 5.1).
- Genotipovi 2 ili 3:

Preporučuje se da se svi bolesnici liječe dvojnou terapijom 24 tjedna, osim bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om, čije liječenje treba trajati 48 tjedana.
- Genotip 4:

Općenito se smatra da se bolesnici inficirani genotipom 4 teže liječe, a ograničeni podaci iz ispitivanja (n=66) pokazuju da ih je primjereno liječiti dvojnou terapijom jednako dugo kao kod genotipa 1.

### Odrasli – trajanje liječenja - istodobna infekcija HCV-om i HIV-om



*Dvojna terapija:* Preporučeno trajanje liječenja za bolesnike s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om iznosi 48 tjedana dvojne terapije, bez obzira na genotip.

Predvidljivost odgovora i izostanka odgovora kod istodobne infekcije HCV-om i HIV-om – Rani virološki odgovor do 12. tjedna, definiran kao smanjenje količine virusa za 2 log ili kao nemjerljiva HCV-RNK, pokazao se prediktivnim čimbenikom za trajan terapijski odgovor. Negativna prediktivna vrijednost za trajan odgovor u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om liječenih lijekom PegIntron u kombinaciji s ribavirinom iznosila je 99% (67/68; Ispitivanje 1) (vidjeti dio 5.1). Za bolesnike s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om koji su primali dvojnu terapiju zabilježena je pozitivna prediktivna vrijednost od 50% (52/104; Ispitivanje 1).

#### Odrasli – trajanje liječenja – ponovljeno liječenje

*Trojna terapija:* Pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za boceprevir.

*Dvojna terapija:* Predvidljivost trajnog virološkog odgovora – svi bolesnici, bez obzira na genotip, u kojih su razine HCV-RNK u serumu bile ispod granice detekcije u 12. tjednu, trebaju primiti dvojnu terapiju u trajanju od 48 tjedana. Bolesnici u kojih se liječenje ponovilo, a nisu postigli virološki odgovor (tj. HCV-RNK ispod granice detekcije) u 12. tjednu, vjerojatno neće postići trajan virološki odgovor nakon 48 tjedana liječenja (vidjeti i dio 5.1).

U bolesnika s genotipom 1 koji nisu postigli virološki odgovor nije se ispitivao ponovljeno liječenje kombiniranom terapijom pegiliranim interferonom alfa-2b i ribavirinom u trajanju duljem od 48 tjedana.

#### Pedijatrijska populacija (samo dvojna terapija) – doza koju treba primijeniti

Za djecu u dobi od 3 i više godina i adolescente doziranje lijeka PegIntron se određuje prema tjelesnoj površini, a ribavirina prema tjelesnoj težini. Preporučena doza lijeka PegIntron je 60 µg/m<sup>2</sup> na tjedan, primijenjena supkutano u kombinaciji s 15 mg/kg na dan ribavirina primijenjenog peroralno, uz obrok, u dvije odvojene doze (ujutro i navečer).

#### Pedijatrijska populacija (samo dvojna terapija) – trajanje liječenja

- Genotip 1:  
Preporučeno trajanje liječenja dvojom terapijom je godinu dana. Ekstrapolacija iz kliničkih podataka za kombiniranu terapiju sa standardnim interferonom u pedijatrijskih bolesnika (negativna prediktivna vrijednost 96% za interferon alfa-2b/ribavirin) ukazuje da bolesnici koji nisu postigli virološki odgovor u 12. tjednu terapije najvjerojatnije neće postići trajan virološki odgovor. Zato se preporučuje obustaviti liječenje u djece i adolescenata koji primaju kombinaciju PegIntron/ribavirin ako im HCV-RNK u 12. tjednu padne za < 2 log<sub>10</sub> u odnosu na vrijednost prije liječenja ili ako imaju mjerljivu HCV-RNK u 24. tjednu liječenja.
- Genotipovi 2 i 3:  
Preporučeno trajanje liječenja dvojom terapijom je 24 tjedna.
- Genotip 4:  
Samo je petero djece i adolescenata s genotipom 4 liječeno u kliničkom ispitivanju kombinacije PegIntron/ribavirin. Preporučeno trajanje liječenja dvojom terapijom je godinu dana. Preporučuje se obustaviti liječenje u djece i adolescenata koji primaju kombinaciju PegIntron/ribavirin ako im HCV-RNK u 12. tjednu padne za < 2 log<sub>10</sub> u odnosu na vrijednost prije liječenja ili ako imaju mjerljivu HCV-RNK u 24. tjednu liječenja.

#### PegIntron u monoterapiji – odrasli

##### Doza koju treba primijeniti

U monoterapiji lijekom PegIntron primjenjuje se režim u dozi od 0,5 ili 1,0 µg/kg na tjedan. Najmanja dostupna jačina lijeka PegIntron je 50 µg/0,5 ml pa se u bolesnika kojima je propisana doza od 0,5 µg/kg na tjedan volumen doze mora prilagoditi kako je prikazano u **Tablici 2**. Kod doze od 1,0 µg/kg volumen se može prilagoditi na sličan način ili se mogu koristiti druge jačine lijeka kako je prikazano u **Tablici 2**. Monoterapija lijekom PegIntron nije ispitivana u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om.

#### **Tablica 2 Doziranje u monoterapiji**

Tjelesna težina (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	Jačina lijeka PegIntron (µg/0,5 ml)	Primijeniti jedanput na tjedan (ml)	Jačina lijeka PegIntron (µg/0,5 ml)	Primijeniti jedanput na tjedan (ml)
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Minimalni volumen koji se primjenjuje brizgalicom je 0,2 ml.

\* Mora se koristiti bočica.

\*\* Za bolesnike teže od 120 kg dozu lijeka PegIntron treba izračunati na temelju tjelesne težine pojedinog bolesnika. Za bolesnike može biti potrebna kombinacija različitih jačina i volumena lijeka PegIntron.

#### Trajanje liječenja

U bolesnika koji su pokazali virološki odgovor u 12. tjednu, liječenje treba nastaviti još najmanje tri mjeseca (tj. ukupno šest mjeseci). Odluku o produljenju liječenja na godinu dana treba temeljiti na prognostičkim čimbenicima (npr. genotip, dob > 40 godina, muški spol, prethodna prisutnost fibroza).

#### Prilagođavanje doze za sve bolesnike (monoterapija i kombinirana terapija)

Ako tijekom liječenja lijekom PegIntron u monoterapiji ili kombiniranoj terapiji nastupe teške nuspojave ili poremećaji laboratorijskih nalaza, doza lijeka PegIntron i/ili ribavirina mora se na odgovarajući način prilagoditi dok se nuspojave ne povuku. Ne preporučuje se smanjivati dozu boceprevira. Boceprevir se ne smije primijeniti bez lijeka PegIntron i ribavirina.

Budući da pridržavanje preporučenih doza može biti važno za uspjeh liječenja, potrebno je održavati dozu lijeka PegIntron i ribavirina što bliže preporučenim standardnoj dozi. U kliničkim ispitivanjima utvrđene su smjernice za prilagodbu doze.

#### Smjernice za smanjenje doze u kombiniranoj terapiji

**Tablica 2a Smjernice za prilagodbu doze u kombiniranoj terapiji na temelju laboratorijskih parametara**

Laboratorijske vrijednosti	Smanjiti samo dnevnu dozu ribavirina (vidjeti napomenu 1) ako:	Smanjiti samo dozu lijeka PegIntron (vidjeti napomenu 2) ako:	Obustaviti kombiniranu terapiju ako:
Hemoglobin	< 8,5 g/dl i < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Odrasli: hemoglobin u bolesnika sa stabilnom srčanom bolešću u anamnezi	pad hemoglobina $\geq 2$ g/dl tijekom bilo koja 4 tjedna trajanja liječenja (trajno smanjenje doze)		< 12 g/dl nakon 4 tjedna liječenja smanjenom dozom
Djeca i adolescenti: nije primjenjivo			
Leukociti	-	$\geq 1,0 \times 10^9/l$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$
Neutrofilni	-	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ i $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombociti	-	$\geq 25 \times 10^9/l$ i $< 50 \times 10^9/l$ (odrasli) $\geq 50 \times 10^9/l$ i $< 70 \times 10^9/l$ (djeca i adolescenti)	$< 25 \times 10^9/l$ (odrasli) $< 50 \times 10^9/l$ (djeca i adolescenti)
Direktni bilirubin	-	-	$2,5 \times \text{GGN}^*$
Indirektni bilirubin	$> 5$ mg/dl	-	$> 4$ mg/dl (tijekom $> 4$ tjedna)

Serumski kreatinin	-	-	> 2,0 mg/dl
Klirens kreatinina	-	-	Obustaviti davanje ribavirina ako je CrCL < 50 ml/min
Alanin aminotransferaza (ALT) ili aspartat aminotransferaza (AST)	-	-	2 x početna vrijednost i > 10 x GGN*  2 x početna vrijednost i > 10 x GGN*

\* GGN – gornja granica normalnog raspona

Napomena 1: u odraslih bolesnika prvo smanjenje doze ribavirina je za 200 mg/dan (osim u bolesnika koji primaju 1400 mg, u kojih dozu treba smanjiti za 400 mg/dan). Ako je potrebno, drugo smanjenje doze je za dodatnih 200 mg/dan. Bolesnici kojima je doza ribavirina smanjena na dnevnu dozu od 600 mg uzimaju jednu kapsulu od 200 mg jutro i dvije kapsule od 200 mg navečer.

U djece i adolescenata prvo smanjenje doze ribavirina je na 12 mg/kg na dan, a drugo smanjenje doze ribavirina je na 8 mg/kg na dan.

Napomena 2: u odraslih bolesnika prvo smanjenje doze lijeka PegIntron je na 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  na tjedan. Ako je potrebno, drugo smanjenje doze lijeka PegIntron je na 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  na tjedan. Za bolesnike koji su na monoterapiji lijekom PegIntron za smanjenje doze vidjeti smjernice za smanjenje doze u monoterapiji.

U djece i adolescenata prvo smanjenje doze lijeka PegIntron je na 40  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  na tjedan, a drugo smanjenje doze lijeka PegIntron je na 20  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  na tjedan.

Smanjivanje doze lijeka PegIntron u odraslih bolesnika može se postići smanjivanjem propisanog volumena ili primjenom doze niže jačine, kako je prikazano u **Tablici 2b**. Smanjivanje doze lijeka PegIntron u djece i adolescenata postiže se prilagodbom preporučene doze u dva koraka: od početne doze od 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  na tjedan na 40  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  na tjedan, a zatim na 20  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  na tjedan, ako je potrebno.

**Tablica 2b Smanjenje doze lijeka PegIntron u dva koraka u kombiniranoj terapiji u odraslih**

Prvo smanjenje doze lijeka PegIntron na 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$				Drugo smanjenje doze lijeka PegIntron na 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$			
Tjelesna težina (kg)	Jačina lijeka PegIntron ( $\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$ )	Količina lijeka PegIntron koju treba primijeniti ( $\mu\text{g}$ )	Volumen lijeka PegIntron koji treba primijeniti (ml)	Tjelesna težina (kg)	Jačina lijeka PegIntron ( $\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$ )	Količina lijeka PegIntron koju treba primijeniti ( $\mu\text{g}$ )	Volumen lijeka PegIntron koji treba primijeniti (ml)
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 – 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Smjernice za smanjenje doze lijeka PegIntron u monoterapiji u odraslih

Smjernice za prilagodbu doze u odraslih bolesnika koji se liječe lijekom PegIntron u monoterapiji prikazane su u **Tablici 3a**.

**Tablica 3a Smjernice za prilagodbu doze u monoterapiji lijekom PegIntron u odraslih na temelju laboratorijskih parametara**

Laboratorijske vrijednosti	Smanjiti dozu lijeka PegIntron na polovicu ako su:	Obustaviti liječenje lijekom PegIntron ako su:
Neutrofili	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ i $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombociti	$\geq 25 \times 10^9/l$ i $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

U odraslih bolesnika koji primaju PegIntron u monoterapiji u dozi od 0,5 µg/kg smanjenje doze može se postići smanjenjem propisanog volumena za polovicu, kako je prikazano u Tablici 3b.

**Tablica 3b Smanjenje doze lijeka PegIntron (0,25 µg/kg) u odraslih bolesnika koji primaju dozu od 0,5 µg/kg u monoterapiji**

Tjelesna težina (kg)	Jačina lijeka PegIntron (µg/0,5 ml)	Količina lijeka PegIntron koju treba primijeniti (µg)	Volumen lijeka PegIntron koji treba primijeniti (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

Minimalni volumen koji se primjenjuje brizgalicom je 0,2 ml.

\* Mora se koristiti bočica.

\*\* Za bolesnike teže od 120 kg dozu lijeka PegIntron treba izračunati na temelju tjelesne težine pojedinog bolesnika. Za to će možda biti potrebna kombinacija različitih jačina i volumena lijeka PegIntron.

U odraslih bolesnika koji primaju PegIntron u monoterapiji u dozi od 1,0 µg/kg smanjenje doze može se postići smanjenjem propisanog volumena za polovicu ili primjenom niže jačine doze, kako je prikazano u Tablici 3c.

**Tablica 3c Smanjenje doze lijeka PegIntron (1,0 µg/kg) u odraslih bolesnika koji primaju dozu od 1,0 µg/kg u monoterapiji**

Tjelesna težina (kg)	Jačina lijeka PegIntron (µg/0,5 ml)	Količina lijeka PegIntron koju treba primijeniti (µg)	Volumen lijeka PegIntron koji treba primijeniti (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,20
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

Minimalni volumen koji se primjenjuje brizgalicom je 0,2 ml.

\* Mora se koristiti bočica.

\*\* Za bolesnike teže od 120 kg dozu lijeka PegIntron treba izračunati na temelju tjelesne težine pojedinog bolesnika. Za to će možda biti potrebna kombinacija različitih jačina i volumena lijeka PegIntron.

#### Posebne populacije

##### Oštećenje funkcije bubrega

###### Monoterapija

PegIntron treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s umjerenim poremećajem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30-50 ml/min) početnu dozu lijeka PegIntron treba smanjiti za 25%. Bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min) treba smanjiti početnu dozu lijeka PegIntron za 50%. Nema podataka o primjeni lijeka PegIntron u bolesnika s klirensom kreatinina  $< 15$  ml/min (vidjeti dio 5.2). Bolesnike s teškim oštećenjem bubrežne funkcije, uključujući i one na hemodijalizi, treba pomno nadzirati. Ako tijekom liječenja bubrežna funkcija oslabi, liječenje lijekom PegIntron treba obustaviti.

### Kombinirana terapija

Bolesnici s klirensom kreatinina < 50 ml/min ne smiju se liječiti lijekom PegIntron u kombinaciji s ribavirinom (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin). Bolesnike s oštećenom bubrežnom funkcijom u kojih se primjenjuje kombinirana terapija mora se pažljivije nadzirati zbog mogućnosti razvoja anemije.

### Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost liječenja lijekom PegIntron nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre te se stoga PegIntron ne smije primjenjivati u tih bolesnika.

### Starije osobe (≥ 65 godina)

Nema očitih dobno uvjetovanih učinaka na farmakokinetiku lijeka PegIntron. Podaci prikupljeni u starijih bolesnika kojima je primijenjena jedna doza lijeka PegIntron ukazuju na to da nije potrebno prilagođavati dozu lijeka PegIntron s obzirom na dob (vidjeti dio 5.2).

### Pedijatrijska populacija

PegIntron se u kombinaciji s ribavirinom može primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 i više godina.

### Način primjene

PegIntron se primjenjuje supkutanom injekcijom. Za posebne mjere za rukovanje lijekom, vidjeti dio 6.6. Bolesnici si mogu samostalno injicirati PegIntron ako liječnik odredi da je to prikladno i po potrebi uz medicinsko praćenje.

## **4.3 Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatnu tvar, bilo koji interferon ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- teška srčana bolest u anamnezi, uključujući, ali ne ograničavajući se na, stabilnu ili nekontroliranu srčanu bolest u prethodnih šest mjeseci (vidjeti dio 4.2);
- teške, iscrpljujuće bolesti;
- autoimuni hepatitis ili autoimuna bolest u anamnezi;
- teški poremećaj funkcije jetre ili dekompenzirana ciroza jetre;
- postojeća bolest štitnjače, osim ako se može kontrolirati konvencionalnom terapijom;
- epilepsija i/ili ugrožena funkcija središnjeg živčanog sustava (SŽS);
- bolesnici istodobno zaraženi HCV-om i HIV-om koji imaju cirozu i Child-Pugh rezultat ≥ 6;
- kombinirana primjena lijeka PegIntron i telbivudina;

### Pedijatrijska populacija

- postojeće ili u anamnezi teško psihijatrijsko stanje, osobito teška depresija, suicidalne misli ili pokušaj samoubojstva.

### Kombinirana terapija

Pročitajte i Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin i boceprevir ako će se PegIntron primjenjivati u kombiniranom liječenju u bolesnika s kroničnim hepatitisom C.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### **Psihijatrijski poremećaji i bolesti središnjeg živčanog sustava (SŽS)**

U nekih su bolesnika primijećeni teški štetni učinci na SŽS, osobito depresija, suicidalne misli i pokušaj samoubojstva, za vrijeme liječenja lijekom PegIntron te čak i nakon obustave liječenja, uglavnom tijekom šestomjesečnog razdoblja praćenja. Kod liječenja alfa interferonima opaženi su drugi učinci na SŽS, uključujući agresivno ponašanje (ponekad usmjereno protiv drugih, poput homicidalnih ideja), bipolarni poremećaje, maniju, konfuziju i promjene mentalnog statusa. Bolesnike treba pomno nadzirati kako bi se uočili znakovi ili simptomi psihijatrijskih poremećaja. Pojave li se takvi simptomi, nadležni liječnik mora imati na umu moguću ozbiljnost ovih nuspojava te razmotriti potrebu za odgovarajućim liječenjem. Ako

psihijatrijski simptomi potraju ili se pogoršaju, ili se ustanove misli o samoubojstvu ili ubojstvu, preporučuje se obustaviti liječenje lijekom PegIntron te pratiti stanje bolesnika i po potrebi osigurati intervenciju psihijatra.

#### *Bolesnici s postojećim ili u anamnezi zabilježenim teškim psihijatrijskim poremećajima*

Ako se procijeni da je neophodno liječenje peginterferonom alfa-2b u bolesnika s postojećim ili u anamnezi zabilježenim teškim psihijatrijskim poremećajima, liječenje smije započeti isključivo nakon što se psihijatrijski poremećaj individualno dijagnostički i terapijski zbrine.

- Kontraindicirana je primjena lijeka PegIntron u djece i adolescenata s postojećim teškim psihijatrijskim bolestima ili anamnezom takvih bolesti (vidjeti dio 4.3). Među djecom i adolescentima koji su bili liječeni interferonom alfa-2b u kombinaciji s ribavirinom suicidalne misli i pokušaj samoubojstva su tijekom liječenja i tijekom šestomjesečnog razdoblja praćenja nakon liječenja prijavljeni češće u odnosu na odrasle bolesnike (2,4% naspram 1%). Kao i odrasli bolesnici, djeca i adolescenti su imali i druge psihijatrijske štetne događaje (npr. depresiju, emocionalnu labilnost i somnolenciju).

#### *Bolesnici koji uzimaju/zlorabe sredstva ovisnosti*

Bolesnici zaraženi HCV-om koji istodobno uzimaju sredstva ovisnosti (alkohol, kanabis itd.) izloženi su povećanom riziku za razvoj psihijatrijskih poremećaja ili pogoršanju postojećih psihijatrijskih poremećaja kad se liječe alfa interferonom. Ako se procijeni da je liječenje alfa interferonom u takvim bolesnika neophodno, prije započinjanja liječenja treba pažljivo provjeriti postoje li psihijatrijske bolesti ili rizik od uživanja sredstava ovisnosti te ih na odgovarajući način zbrinuti. Po potrebi treba primijeniti interdisciplinarni pristup u ocjeni stanja, liječenju i praćenju takvog bolesnika uz pomoć psihoterapeuta/psihijatra ili specijalista za liječenje ovisnosti. Bolesnike treba pomno nadzirati tijekom i nakon obustave liječenja. Preporučuje se rana intervencija u slučaju ponovne pojave ili novonastalog psihijatrijskog poremećaja i uživanja sredstava ovisnosti.

#### **Rast i razvoj (djeca i adolescenti)**

Za vrijeme liječenja u trajanju do 48 tjedana u bolesnika u dobi od 3 do 17 godina čest je bio gubitak tjelesne težine i zastoj u rastu. Dostupni dugoročni podaci u djece liječene kombiniranom terapijom pegiliranim interferonom/ribavirinom ukazuju na znatno usporenje rasta. U 32% (30/94) ispitanika je 5 godina nakon završetka liječenja zabilježeno smanjenje od > 15 percentila na percentilnoj krivulji visine za dob (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

#### *Procjena omjera koristi i rizika za svako pojedino dijete*

Očekivanu korist od liječenja treba pažljivo odvagati u odnosu na nalaze o sigurnosti primjene u djece i adolescenata zabilježeni u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

- Važno je uzeti u obzir da kombinirana terapija izaziva zastoj u rastu, koji u nekih bolesnika rezultira smanjenom visinom.
- Rizik treba vagati u odnosu na karakteristike bolesti u djeteta, kao što su dokaz progresije bolesti (naročito fibroze) i popratne bolesti koje mogu negativno utjecati na progresiju bolesti (kao što je istodobna infekcija HIV-om) te prognostički faktori odgovora (HCV genotip i virusno opterećenje).

Kad god je to moguće, dijete treba liječiti nakon pubertetskog zamaha rasta kako bi se smanjio rizik od zastoja u rastu. Iako su podaci ograničeni, u 5-godišnjem opservacijskom ispitivanju praćenja nisu pronađeni dokazi dugoročnih učinaka na spolno sazrijevanje.

U nekih bolesnika, obično starijih, liječenih visokim dozama zbog onkoloških bolesti primijećeni su značajnije promijenjeno stanje svijesti i koma, uključujući slučajeve encefalopatije. Premda su ovi učinci općenito reverzibilni, nekolicini je bolesnika za potpun oporavak trebalo do tri tjedna. Vrlo rijetko su pri visokim dozama interferona alfa nastupili napadaji.

Svim bolesnicima uključenima u odabrana ispitivanja kroničnog hepatitisa C učinjena je biopsija jetre prije uključanja, no u nekim je slučajevima (tj. u bolesnika s genotipom 2 ili 3) moguće započeti liječenje bez histološke potvrde bolesti. Potrebno je proučiti važeće smjernice o liječenju kroničnog hepatitisa C kako bi se procijenila potreba za biopsijom jetre prije početka liječenja.

#### **Akutna preosjetljivost**

Tijekom liječenja interferonom alfa-2b rijetko su opažene akutne reakcije preosjetljivosti (npr. urtikarija, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksija). Razvije li se takva reakcija tijekom liječenja lijekom PegIntron, treba odmah obustaviti liječenje i uvesti odgovarajuću terapiju. Prolazni osipi ne zahtijevaju prekid liječenja.

#### Kardiovaskularni sustav

Kao i kod liječenja interferonom alfa-2b, odrasle bolesnike s kongestivnim zatajenjem srca, infarktom miokarda i/ili prethodnim ili postojećim poremećajima srčanog ritma u anamnezi mora se pomno nadzirati tijekom liječenja lijekom PegIntron. U bolesnika s već postojećim srčanim poremećajima preporučuje se snimiti elektrokardiogram prije i tijekom liječenja. Srčane aritmije (prvenstveno supraventrikularne) obično dobro reagiraju na konvencionalnu terapiju, ali mogu zahtijevati obustavu liječenja lijekom PegIntron. Nema podataka u djece ili adolescenata sa srčanom bolešću u anamnezi.

#### Zatajenje jetre

PegIntron povećava rizik od dekompenzacije jetre i smrti u bolesnika s cirozom. Kao i svi interferoni, primjenu lijeka PegIntron treba obustaviti u bolesnika u kojih se razvije produljenje koagulacijskih parametara jer to može ukazivati na dekompenzaciju jetre. U bolesnika s cirozom moraju se pomno nadzirati jetreni enzimi i funkcija jetre.

#### Pireksija

Iako pireksija može biti povezana sa sindromom nalik gripi koji je prijavljen često tijekom liječenja interferonom, moraju se isključiti drugi uzroci uporne pireksije.

#### Hidratacija

U bolesnika koji se liječe lijekom PegIntron mora se održavati primjerena hidratacija jer je u nekih bolesnika liječenih alfa interferonima zabilježena hipotenzija zbog nedostatka tekućine. Možda će biti potrebna nadoknada tekućine.

#### Promjene na plućima

Plućni infiltrati, pneumonitis i pneumonija, koji ponekad mogu rezultirati smrtnim ishodom, opaženi su rijetko u bolesnika liječenih interferonom alfa. U svakog bolesnika koji razvije pireksiju, kašalj, dispneju ili druge respiratorne simptome treba napraviti rendgenska snimka pluća. Ako se na rendgenskoj snimci pluća otkriju plućni infiltrati ili se dokaže oštećenje plućne funkcije, bolesnika se mora pomno nadzirati te po potrebi obustaviti liječenje interferonom alfa. Čini se da su brz prekid liječenja interferonom alfa i primjena kortikosteroida povezani s povlačenjem plućnih štetnih događaja.

#### Autoimuna bolest

Tijekom liječenja interferonom alfa prijavljen je razvoj autoprotutijela i autoimunih poremećaja. Bolesnici s predispozicijom za razvoj autoimunih poremećaja mogu biti izloženi povećanom riziku. Bolesnike sa znakovima ili simptomima koji odgovaraju autoimunim poremećajima treba pažljivo pregledati te ponovno procijeniti rizike i koristi nastavka terapije interferonom (vidjeti i dio 4.4 Poremećaji i dio 4.8).

U bolesnika s kroničnim hepatitisom C liječenih interferonom prijavljeni su slučajevi sindroma Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Taj sindrom je granulomatozni upalni poremećaj koji zahvaća oči, slušni sustav, moždane ovojnice i kožu. Ako se posumnja na VKH sindrom, treba prekinuti antivirusno liječenje i razmotriti liječenje kortikosteroidima (vidjeti dio 4.8).

#### Očne promjene

U rijetkim su slučajevima nakon liječenja alfa interferonima prijavljeni oftalmološki poremećaji, uključujući retinalna krvarenja, retinalne eksudate, seroznu ablaciju mrežnice te okluziju retinalne arterije ili vene (vidjeti dio 4.8). Svi bolesnici trebaju obaviti oftalmološki pregled prije početka liječenja. Svakom bolesniku koji se žali na očne simptome, uključujući gubitak oštine vida ili suženje vidnog polja, odmah se mora učiniti temeljit oftalmološki pregled. Za vrijeme liječenja lijekom PegIntron preporučuje se periodički obavljati pregled vida, osobito u bolesnika s poremećajima koji mogu biti povezani s retinopatijom, poput šećerne bolesti ili hipertenzije. U bolesnika u kojih se razviju novi ili pogoršaju postojeći oftalmološki poremećaji treba razmotriti obustavu lijeka PegIntron.

### Poremećaji štitnjače

U rijetkim su slučajevima odrasli bolesnici liječeni interferonom alfa zbog kroničnog hepatitisa C razvili poremećaj rada štitnjače, bilo hipotireozu ili hipertireozu. U približno 21% djece liječene kombiniranom terapijom lijekom PegIntron i ribavirinom povećala se koncentracija hormona koji stimulira štitnjaču (TSH). Dodatnih oko 2% ih je imalo prolazno sniženje ispod donje granice normale. Prije početka liječenja lijekom PegIntron mora se izmjeriti koncentracija TSH-a i svaki poremećaj funkcije štitnjače koji se tada otkrije mora se liječiti konvencionalnom terapijom. Treba odrediti koncentraciju TSH-a ako se u bolesnika tijekom liječenja razviju simptomi koji bi mogli ukazivati na moguću disfunkciju štitnjače. U slučaju poremećaja rada štitnjače liječenje lijekom PegIntron može se nastaviti ako se koncentracija TSH-a može lijekovima održavati unutar granica normale. Djecu i adolescente treba kontrolirati svaka 3 mjeseca kako bi se uočili eventualni znakovi poremećaja funkcije štitnjače (npr. TSH).

### Metabolički poremećaji

Opaženi su hipertrigliceridemija i pogoršanje hipertrigliceridemije, koje ponekad može biti teško. Stoga se preporučuje praćenje koncentracije lipida.

### Istodobna infekcija HCV-om i HIV-om

#### *Mitohondrijska toksičnost i laktacidoza*

Bolesnici istodobno zaraženi HIV-om koji primaju vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju (engl. *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART) mogu biti izloženi većem riziku za razvoj laktacidoze. Potreban je oprez kada se PegIntron i ribavirin dodaju u vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin).

#### *Dekompenzacija jetre u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om i uznapredovalom cirozom*

Bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om i uznapredovalom cirozom jetre koji primaju vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju mogu imati povećan rizik od dekompenzacije jetre i smrti. Dodavanje alfa interferona, samih ili u kombinaciji s ribavirinom, može povećati rizik u ovoj podskupini bolesnika. Na početku liječenja bolesnika s istodobnom infekcijom ostali čimbenici koji mogu biti povezani s povećanim rizikom od dekompenzacije jetre uključuju liječenje didanozinom i povećanu koncentraciju bilirubina u serumu. Bolesnike s istodobnom infekcijom koji primaju i antiretrovirusne lijekove i terapiju za liječenje hepatitisa treba pomno nadzirati te im tijekom liječenja treba određivati Child-Pugh rezultat. U bolesnika u kojih se razvija dekompenzacija jetre mora se odmah prekinuti primjenu lijekova protiv hepatitisa te ponovno razmotriti primjerenost antiretrovirusne terapije.

#### *Hematološki poremećaji u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om*

U odnosu na bolesnike inficirane samo HCV-om, bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om koji primaju kombinaciju peginterferon alfa-2b/ribavirin i HAART mogu imati povećan rizik za razvoj hematoloških poremećaja (kao što su neutropenija, trombocitopenija i anemija). Premda se većina tih poremećaja može zbrinuti smanjivanjem doze, treba pomno nadzirati hematološke parametre u ovoj populaciji bolesnika (vidjeti dio 4.2, "Laboratorijski nalazi" u nastavku i dio 4.8). Bolesnici liječeni kombiniranom terapijom lijekom PegIntron i ribavirinom te zidovudinom izloženi su povećanom riziku za razvoj anemije te se stoga ne preporučuje istodobna primjena ove kombinacije sa zidovudinom (vidjeti dio 4.5).

#### *Bolesnici s malim brojem CD4 stanica*

Među bolesnicima istodobno zaraženima HCV-om i HIV-om malo je podataka o djelotvornosti i sigurnosti (N=25) za ispitanike s brojem CD4 stanica manjim od 200 stanica/ $\mu$ l. Stoga se nalaže oprez u liječenju bolesnika s malim brojem CD4 stanica.

Molimo pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za antiretrovirusne lijekove koji će se uzimati istodobno s lijekovima za liječenje HCV-a kako biste saznali koji su toksični učinci specifični za svaki pojedini lijek, kako ih zbrinuti te kolika je mogućnost njihova preklapanja s toksičnim učincima lijeka PegIntron i ribavirina.



### Istodobna infekcija HCV-om i HBV-om

U bolesnika istodobno zaraženih virusima hepatitisa B i C koji se liječe interferonom prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B (neki od njih s teškim posljedicama). Čini se da je učestalost takve reaktivacije niska.

Prije početka liječenja interferonom zbog hepatitisa C, u svih je bolesnika potrebno napraviti probir na hepatitis B; bolesnike istodobno zaražene hepatitisom B i C tada se mora pratiti i liječiti sukladno važećim kliničkim smjernicama.

### Bolesti zuba i parodonta

U bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju lijekom PegIntron i ribavirinom prijavljene su bolesti zuba i parodonta koje mogu dovesti do gubitka zuba. Uz to, i suhoća usta može štetno djelovati na zube i sluznicu usta tijekom dugotrajne kombinirane terapije lijekom PegIntron i ribavirinom. Bolesnici moraju temeljito prati zube dvaput na dan i redovito obavljati preglede zuba. Osim toga, neki bolesnici mogu i povraćati. U tom slučaju bolesnicima treba savjetovati da nakon povraćanja temeljito isperu usta.

### Primatelji presatka organa

Nisu ispitivane sigurnost i djelotvornost lijeka PegIntron u monoterapiji ili u kombinaciji s ribavirinom u liječenju hepatitisa C u primatelja presatka jetre ili nekog drugog organa. Preliminarni podaci pokazuju da liječenje interferonom alfa može biti povezano s većom stopom odbacivanja bubrežnog presatka. Prijavljeno je i odbacivanje presatka jetre.

### Ostalo

S obzirom da je prijavljeno da interferon alfa uzrokuje egzacerbaciju postojeće psorijaze i sarkoidoze, primjena lijeka PegIntron u bolesnika s psorijazom i sarkoidozom preporučuje se samo ako očekivana korist opravdava mogući rizik.

### Laboratorijske pretrage

U svih se bolesnika prije početka liječenja mogu provesti standardne hematološke i biokemijske pretrage kao i ispitivanje funkcije štitnjače. Prihvatljive početne vrijednosti koje se mogu koristiti kao smjernice prije početka liječenja lijekom PegIntron su sljedeće:

- trombociti  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
- neutrofili  $\geq 1500/\text{mm}^3$
- koncentracija TSH mora biti u granicama normalnih vrijednosti

Laboratorijske pretrage mogu se napraviti u 2. i 4. tjednu liječenja, a kasnije povremeno, prema kliničkoj procjeni. Tijekom liječenja treba povremeno mjeriti HCV-RNK (vidjeti dio 4.2).

### Dugotrajna monoterapija održavanja

U kliničkom ispitivanju dokazano da peginterferon alfa-2b u niskoj dozi (0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  na tjedan) nije djelotvoran u dugotrajnoj monoterapiji održavanja (srednja vrijednost trajanja 2,5 godine) radi prevencije progresije bolesti u bolesnika s kompenziranom cirozom jetre koji nisu odgovorili na liječenje. Nije zaključen statistički značajan učinak na vrijeme do razvoja prvog kliničkog događaja (dekompencije jetre, hepatocelularnog karcinoma, smrti i/ili transplantacije jetre) u odnosu na bolesnike koji nisu primali lijek. Stoga se PegIntron ne smije primjenjivati u dugotrajnoj monoterapiji održavanja.

### Važne informacije o nekim sastojcima lijeka PegIntron

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom saharaza-izomaltaza ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u 0,7 ml, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

### Telbivudin

Kliničko ispitivanje, u kojemu se ispitivala kombinacija telbivudina u dozi od 600 mg na dan s pegiliranim interferonom alfa-2a primijenjenim supkutano u dozi od 180 mikrograma jedanput na tjedan, pokazuje da je ova kombinacija povezana s povećanim rizikom za razvoj periferne neuropatije. Mehanizam u podlozi tih događaja nije poznat (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5 u Sažetku opisa svojstava lijeka za telbivudin). Štoviše, nije dokazana sigurnost i djelotvornost telbivudina u kombinaciji s interferonima u liječenju kroničnog hepatitisa B. Stoga je kombinacija lijeka PegIntron s telbivudinom kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

### Metadon

U bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji su bili na stabilnoj metadonskoj terapiji održavanja i koji još nisu bili liječeni peginterferonom alfa-2b, dodavanje lijeka PegIntron u supkutanoj dozi od 1,5 mikrogram/kg na tjedan tijekom 4 tjedna povećalo je AUC R-metadona za približno 15% (90% ni CI za procijenjeni omjer AUC-a: 103 – 128%). Klinički značaj ovog nalaza nije poznat, međutim, bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili znakovi i simptomi mogućeg pojačanog sedativnog učinka kao i depresije disanja. Treba uzeti u obzir rizik od produljenja QTc-intervalu, osobito u bolesnika koji uzimaju visoke doze metadona.

### **Učinak peginterferona alfa-2b na lijekove u istodobnoj primjeni**

Moguća interakcija peginterferona alfa-2b (PegIntron) sa supstratima metaboličkih enzima ocijenjena je u 3 klinička farmakološka ispitivanja s primjenom višekratnih doza. U tim su ispitivanjima učinci režima višekratnih doza peginterferona alfa-2b (PegIntron) ispitivani u osoba s hepatitisom C (1,5 µg na tjedan) ili u zdravih ispitanika (1 µg na tjedan ili 3 µg na tjedan) (Tablica 4). Nije primijećena klinički značajna farmakokinetička interakcija između peginterferona alfa-2b (PegIntron) i tolbutamida, midazolama ili dapsona; stoga nije potrebna prilagodba doze kada se peginterferon alfa-2b (PegIntron) primjenjuje s lijekovima koji se metaboliziraju posredstvom CYP2C9, CYP3A4 i N-acetiltransferaze. Istodobna primjena peginterferona alfa-2b (PegIntron) s kofeinom ili dezipraminom umjereno povećava izloženost kofeinu i dezipraminu. Kada se PegIntron bolesnicima primjenjuje s lijekovima koji se metaboliziraju posredstvom CYP1A2 ili CYP2D6, razmjernost smanjenja aktivnosti citokroma P450 vjerojatno neće imati kliničkog učinka, osim u slučaju lijekova uske terapijske širine (Tablica 5).

**Tablica 4 Učinak peginterferona alfa-2b na lijekove u istodobnoj primjeni**

Lijek u istodobnoj primjeni	Doza peginterferona alfa-2b	Ispitivana populacija	Omjer geometrijskih sredina (omjer sa/bez peginterferona alfa-2b)	
			AUC (90% CI)	C <sub>max</sub> (90% CI)
Kofein (supstrat CYP1A2)	1,5 µg/kg na tjedan (4 tjedna)	Ispitanici s kroničnim hepatitisom C (N=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 µg/kg na tjedan (4 tjedna)	Zdravi ispitanici (N=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 µg/kg na tjedan (2 tjedna)	Zdravi ispitanici (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamid (supstrat CYP2C9)	1,5 µg/kg na tjedan (4 tjedna)	Ispitanici s kroničnim hepatitisom C (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	NP
	1 µg/kg na tjedan (4 tjedna)	Zdravi ispitanici (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	NP
	3 µg/kg na tjedan (2 tjedna)	Zdravi ispitanici (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Dekstrometorfan bromid (supstrat CYP2D6 i CYP3A)	1,5 µg/kg na tjedan (4 tjedna)	Ispitanici s kroničnim hepatitisom C (N=22)	0,96## (0,73; 1,26)	NP
	1 µg/kg na tjedan (4 tjedna)	Zdravi ispitanici (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	NP
Dezipramin (supstrat CYP2D6)	3 µg/kg na tjedan (2 tjedna)	Zdravi ispitanici (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)

Lijek u istodobnoj primjeni	Doza peginterferona alfa-2b	Ispitivana populacija	Omjer geometrijskih sredina (omjer sa/bez peginterferona alfa-2b)	
			AUC (90% CI)	C <sub>max</sub> (90% CI)
Midazolam (supstrat CYP3A4)	1,5 µg/kg na tjedan (4 tjedna)	Ispitanici s kroničnim hepatitisom C (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,33)
	1 µg/kg na tjedan (4 tjedna)	Zdravi ispitanici (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 µg/kg na tjedan (2 tjedna)	Zdravi ispitanici (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)
Dapson (supstrat N-acetiltransferaze)	1,5 µg/kg na tjedan (4 tjedna)	Ispitanici s kroničnim hepatitisom C (N=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

# Izračunato na temelju podataka dobivenih iz mokraće prikupljene tijekom intervala od 48 sati

## Izračunato na temelju podataka dobivenih iz mokraće prikupljene tijekom intervala od 24 sata

**Tablica 5 Mjere opreza za istodobnu primjenu (PegIntron treba primjenjivati uz oprez kada se primjenjuje istodobno sa sljedećim lijekovima)**

Lijekovi	Znakovi, simptomi i liječenje	Mehanizam i faktori rizika
<b>Teofilin</b>	Istodobna primjena teofilina s ovim lijekom (PegIntron) može povisiti koncentracije teofilina u krvi. Preporučuje se oprez kod istodobne primjene teofilina s ovim lijekom (PegIntron). Potrebno je pročitati uputu o lijeku za teofilin kada se primjenjuje istodobno s ovim lijekom (PegIntron).	Metabolizam teofilina potisnut je zbog inhibitorynog djelovanja ovog lijeka (PegIntron) na CYP1A2.
<b>Tioridazin</b>	Istodobna primjena tioridazina s ovim lijekom (PegIntron) može povisiti koncentracije tioridazina u krvi. Preporučuje se oprez kod istodobne primjene tioridazina s ovim lijekom (PegIntron). Potrebno je pročitati uputu o lijeku za tioridazin kada se primjenjuje istodobno s ovim lijekom (PegIntron).	Metabolizam tioridazina potisnut je zbog inhibitorynog djelovanja ovog lijeka (PegIntron) na CYP2D6.
<b>Teofilin, Antipirin, Varfarin</b>	Kada su se primjenjivali u kombinaciji s drugim interferonskim pripravcima, prijavljeno je povišenje koncentracija ovih lijekova u krvi te je stoga potreban oprez.	Metabolizam drugih lijekova u jetri možda će biti potisnut.
<b>Zidovudin</b>	Kada se primjenjuje u kombinaciji s drugim interferonskim pripravcima, može se pojačati supresivni učinak na funkciju koštane srži i pogoršati smanjenje broja krvnih stanica, primjerice smanjenje broja bijelih krvnih stanica.	Mehanizam djelovanja nije poznat, no smatra se da oba lijeka imaju depresivne učinke na koštanu srž.

Lijekovi	Znakovi, simptomi i liječenje	Mehanizam i faktori rizika
<b>Imunosupresivna terapija</b>	Kada se primjenjuje u kombinaciji s drugim interferonskim pripravcima, učinak imunosupresivne terapije u bolesnika s transplantiranim organom (bubreg, koštana srž i dr.) može biti oslabljen.	Smatra se da može doći do poticanja reakcija odbacivanja presatka.

U ispitivanju farmakokinetike višekratnih doza nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije između lijeka PegIntron i ribavirina.

#### Istodobna infekcija HCV-om i HIV-om

##### **Analozi nukleozida**

Primjena analoga nukleozida, samih ili u kombinaciji s drugim nukleozidima, izazvao je nasacidozu. Farmakološki gledano, ribavirin povećava razinu fosforiliranih metabolita purinskih nukleozida *in vitro*. To djelovanje može povećati rizik od razvoja laktacidoze izazvane analogima purinskih nukleozida (npr. didanozinom ili abakavirom). Istodobna primjena ribavirina i didanozina se ne preporučuje. Prijavljeni su slučajevi mitohondrijske toksičnosti, osobito laktacidoze i pankreatitisa, od kojih su neki imali smrtni ishod (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin).

Egzacerbacija anemije uzrokovana ribavirinom prijavljena je u slučajevima kad je u režim liječenja HIV infekcije bio uključen zidovudin, međutim, točan mehanizam još treba razjasniti. Zbog povećanog rizika za razvoj anemije ne preporučuje se istodobna primjena ribavirina i zidovudina (vidjeti dio 4.4). Ako je već uspostavljen režim kombinirane antiretrovirusne terapije, treba razmotriti zamjenu zidovudina drugim lijekom. To je osobito važno u bolesnika koji su prethodno imali anemiju uzrokovanu zidovudinom.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene generativne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Primjena lijeka PegIntron u plodnih žena preporučuje se samo ako tijekom liječenja koriste učinkovitu kontracepciju.

##### *Kombinirana terapija s ribavirinom*

Potreban je izniman oprez kako bi se izbjegla trudnoća u žena koje primaju PegIntron u kombinaciji s ribavirinom kao i u partnerice muških bolesnika koji se liječe lijekom PegIntron u kombinaciji s ribavirinom. Žene generativne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 4 mjeseca nakon završetka liječenja. Muški bolesnici ili njihove partnerice moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 7 mjeseci nakon završetka liječenja (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin).

##### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni interferona alfa-2b u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Pokazalo se da je interferon alfa-2b izazivao pobačaj u primata. Vjerojatno i PegIntron ima ovaj učinak.

Mogući rizik za ljude nije poznat. PegIntron se smije koristiti tijekom trudnoće jedino ako moguća korist opravdava mogući rizik za plod.

##### *Kombinirana terapija s ribavirinom*

Kad se primjenjuje u trudnoći, ribavirin uzrokuje ozbiljne prirodene anomalije te je stoga liječenje ribavirinom u trudnica kontraindicirano.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se sastojci ovog lijeka u majčino mlijeko. Zbog mogućnosti razvoja nuspojava u dojenčadi, dojenje se mora prekinuti prije početka liječenja.

## Plodnost

Nema dostupnih podataka o mogućim učincima liječenja lijekom PegIntron na plodnost muškaraca ili žena.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike koji tijekom liječenja lijekom PegIntron osjete umor, somnolenciju ili konfuziju treba upozoriti da izbjegavaju upravljanje motornim vozilima i rad sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Odrasli

#### Trojna terapija

Pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za boceprevir.

#### Dvojna terapija i monoterapija

##### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima, povezane s liječenjem lijekom PegIntron u kombinaciji s ribavirinom u odraslih bolesnika i opažene u više od polovice ispitanika, bile su umor, glavobolja i reakcije na mjestu injiciranja. Ostale nuspojave prijavljene u više od 25% ispitanika uključivale su mučninu, zimicu, nesanicu, anemiju, pireksiju, mialgiju, asteniju, bol, alopeciju, anoreksiju, gubitak tjelesne težine, depresiju, osip i razdražljivost. Najčešće prijavljene nuspojave bile su uglavnom blagog do umjerenog intenziteta i mogle su se zbrinuti bez potrebe za prilagođavanjem doze ili obustavom liječenja. Umor, alopecija, pruritus, mučnina, anoreksija, gubitak tjelesne težine, razdražljivost i nesanica javljaju se zamjetno rjeđe u bolesnika liječenih lijekom PegIntron u monoterapiji u odnosu na bolesnike liječene kombiniranom terapijom (vidjeti **Tablicu 6**).

##### Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave povezane s liječenjem prijavljene su u odraslih osoba u kliničkim ispitivanjima ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih peginterferonom alfa-2b, uključujući PegIntron u monoterapiji ili kombinaciji PegIntron/ribavirin. Te su nuspojave navedene u **Tablici 6** prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja (vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 6 Nuspojave prijavljene u odraslih osoba u kliničkim ispitivanjima ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih peginterferonom alfa-2b, uključujući PegIntron u monoterapiji ili PegIntron + ribavirin**

<b>Infekcije i infestacije</b>	
Vrlo često:	virusna infekcija*, faringitis*
Često:	bakterijska infekcija (uključujući sepsu), gljivična infekcija, gripa, infekcija gornjih dišnih puteva, bronhitis, herpes simplex, sinusitis, upala srednjeg uha, rinitis
Manje često:	infekcija na mjestu injiciranja, infekcija donjih dišnih puteva
Nepoznato:	reaktivacija hepatitisa B u bolesnika istodobno zaraženih HBV-om i HCV-om
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Vrlo često:	anemija, neutropenija
Često:	hemolitička anemija, leukopenija, trombocitopenija, limfadenopatija
Vrlo rijetko:	aplastična anemija
Nepoznato:	izolirana aplazija crvene krvne loze
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Manje često:	preosjetljivost na lijek
Rijetko:	sarkoidoza

Nepoznato:	reakcije akutne preosjetljivosti uključujući angioedem, anafilaksija i anafilaktičke reakcije uključujući anafilaktički šok, idiopatska trombocitopenična purpura, trombocitna trombocitopenična purpura, sistemski lupus eritematosus
<b>Endokrini poremećaji</b>	
Često:	hipotireoza, hipertireoza
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Vrlo često:	anoreksija
Često:	hipokalcijemija, hiperuricemija, dehidracija, pojačan tek
Manje često:	šećerna bolest, hipertrigliceridemija
Rijetko:	dijabetička ketoacidoza
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Vrlo često:	depresija, anksioznost*, emocionalna labilnost*, narušena koncentracija, nesаница
Često:	agresivnost, agitacija, ljutnja, promjene raspoloženja, neuobičajeno ponašanje, nervoza, poremećaj spavanja, oslabljen ličidni apalija, neuobičajeni snovi, plač
Manje često:	samoubojstvo, pokušaj samoubojstva, suicidalni misli, psihoza, halucinacija, napad panike
Rijetko:	bipolarni poremećaji
Nepoznato:	homicidne misli, manija
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Vrlo često:	glavobolja, omaglica
Često:	amnezija, poremećaj pamćenja, sinkopa, migrena, ataksija, konfuzija, neuralgija, parestezija, hipoestezija, hiperestezija, hipertonija, somnolencija, poremećaj pažnje, tremor, disgeuzija
Manje često:	neuropatija, periferna neuropatija
Rijetko:	konvulzije
Vrlo rijetko:	cerebrovaskularno krvarenje, cerebrovaskularna ishemija, encefalopatija
Nepoznato:	facijalna paraliza, mononeuropatije
<b>Poremećaji oka</b>	
Često:	poremećaj vida, zamagljen vid, fotofobija, konjunktivitis, iritacija oka, poremećaj suznih žlijezda, bol u oku, suhoća oka
Manje često:	retinalni eksudati
Rijetko:	gubitak oštine vida ili vidnog polja, retinalno krvarenje, retinopatija, okluzija retinalne arterije, okluzija retinalne vene, optički neuritis, edem papile, makularni edem
Nepoznato:	serozna ablacija mrežnice
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
Često:	oštećenje/gubitak sluha, tinitus, vrtoglavica
Manje često:	bol u uhu
<b>Srčani poremećaji</b>	
Često:	palpitacije, tahikardija
Manje često:	infarkt miokarda
Rijetko:	kongestivno zatajenje srca, kardiomiopatija, aritmija, perikarditis
Vrlo rijetko:	srčana ishemija
Nepoznato:	perikardijalni izljev
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Često:	hipotenzija, hipertenzija, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti

Rijetko:	vaskulitis
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	
Vrlo često:	dispneja*, kašalj*
Često:	disfonija, epistaksa, respiratorni poremećaj, kongestija dišnog sustava, kongestija sinusa, kongestija nosa, rinoreja, pojačana sekrecija u gornjim dišnim putevima, faringolaringealna bol
Vrlo rijetko:	intersticijska bolest pluća
Nepoznato:	plućna fibroza, plućna arterijska hipertenzija <sup>#</sup>
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Vrlo često:	povraćanje*, mučnina, bol u abdomenu, proljev, suha usta*
Često:	dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolest, stomatitis, ulceracije u ustima, glosodinija, krvarenje iz desni, konstipacija, flatulencija, hemoroidi, heilitis, abdominalna distenzija, gingivitis, glositis, poremećaji želuca
Manje često:	pankreatitis, bol u ustima
Rijetko:	ishemijski kolitis
Vrlo rijetko:	ulcerozni kolitis
Nepoznato:	pigmentacija jezika
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Često:	hiperbilirubinemija, hepatomegalija
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Vrlo često:	alopecija, pruritus*, suha koža*, osip
Često:	psorijaza, reakcija fotoosjetljivosti, makulopapularni osip, dermatitis, eritematozni osip, ekcem, nokne znojenje, hiperhidroza, akne, furunkuloza, eritem, urtikarija, neuobičajena tekstura kose, poremećaj noktiju
Rijetko:	kožna sarkoidoza
Vrlo rijetko:	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Vrlo često:	mialgija, artralgija, mišićno-koštana bol
Često:	artritis, bol u leđima, grčevi mišića, bol u ekstremitetima
Manje često:	bol u kostima, mišićna slabost
Rijetko:	radikalna mišićna nekroza, miozitis, reumatoidni artritis
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
Često:	nestaće mokrenje, poliurija, nepravilnost mokraćne
Rijetko:	zatajenje bubrega, insuficijencija bubrega
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
Često:	amenoreja, bol u dojkama, menoragija, menstrualni poremećaj, poremećaj jajnika, vaginalni poremećaj, seksualna disfunkcija, prostatitis, erektilna disfunkcija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Vrlo često:	reakcija na mjestu injiciranja*, upala na mjestu injiciranja, umor, astenija, razdražljivost, zimica, pireksija, bolest nalik gripi, bol
Često:	bol u prsištu, nelagoda u prsištu, bol na mjestu injiciranja, malaksalost, edem lica, periferni edem, neuobičajeno osjećanje, žeđ
Rijetko:	nekroza na mjestu injiciranja
<b>Pretrage</b>	
Vrlo često:	smanjenje tjelesne težine

\* Ove su nuspojave bile česte ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ) u kliničkim ispitivanjima bolesnika liječenih lijekom PegIntron u monoterapiji.

<sup>#</sup> Značajka skupine lijekova koji sadrže interferon, vidjeti niže Plućna arterijska hipertenzija.

#### Opis odabranih nuspojava u odraslih osoba

U većini su slučajeva neutropenija i trombocitopenija bile blagog intenziteta (SZO stupanj 1 ili 2). Bilo je slučajeva teže neutropenije u bolesnika liječenih preporučenim dozama lijeka PegIntron u kombinaciji s ribavirinom (SZO stupnja 3 u 39 od 186 bolesnika [21%] i SZO stupnja 4 u 13 od 186 bolesnika [7%]).

U jednom su kliničkom ispitivanju prijavljeni po život opasni psihijatrijski događaji u približno 1,2% bolesnika liječenih lijekom PegIntron ili interferonom alfa-2b u kombinaciji s ribavirinom. Ti su događaji uključivali suicidalne misli i pokušaj suicida (vidjeti dio 4.4).

Čini se da je razvoj kardiovaskularnih štetnih događaja, osobito aritmije, uglavnom povezan s već postojećim kardiovaskularnim bolestima i prethodnim liječenjem kardiotoksičnim lijekovima (vidjeti dio 4.4). Kardiomiopatija, koja se može povući nakon obustave interferona alfa, prijavljena je rijetko u bolesnika u kojih nije bilo utvrđeno postojanje srčane bolesti.

Slučajevi plućne arterijske hipertenzije (PAH) prijavljeni su s lijekovima koji sadrže interferon alfa, posebice u bolesnika s faktorima rizika za PAH (poput portalne hipertenzije, infekcije HIV-om, ciroze). Događaji su prijavljeni u različitim vremenskim točkama najčešće nekoliko mjeseci nakon početka liječenja interferonom alfa.

Oftalmološki poremećaji koji su rijetko prijavljeni kod primjene alfa interferona obuhvaćaju retinopatije (uključujući makularni edem), retinalna krvarenja, okluziju retinalne arterije ili vene, retinalne eksudate, gubitak oštine vida ili vidnog polja, optički neuritis i edem papile (vidjeti dio 4.4).

Kod primjene alfa interferona prijavljen je širok raspon različitih autoimunih bolesti i bolesti posredovanih imunološkim sustavom, uključujući poremećaj štitnjače, sistemski lupus eritematosus, reumatoidni artritis (novonastali ili pogoršanje postojećeg), idiopatsku i trombocitnu trombocitopeničnu purpuru, vaskulitis te neuropatije uključujući mononeuropatije i sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (vidjeti i dio 4.4).

#### Bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om

##### Sažetak sigurnosnog profila

U bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om koji su primali PegIntron u kombinaciji s ribavirinom ostali neželjeni učinci (koji nisu prijavljeni u bolesnika inficiranih samo jednim virusom) prijavljeni u većim kliničkim ispitivanjima s učestalošću od > 5% uključuju: oralnu kandidijazu (14%), stečenu lipodistrofiju (13%), smanjen broj CD4 limfocita (8%), oslabljen tek (8%), povišene vrijednosti gama-glutamiltranferaze (9%), bol u leđima (5%), povišene vrijednosti amilaze u krvi (6%), povišene vrijednosti laktične kiseline u krvi (5%), citolitički hepatitis (6%), povišene vrijednosti lipaze (6%) i bol u udovima (6%).

#### Opis odabranih nuspojava

##### Mitohondrijska toksičnost

Mitohondrijska toksičnost i laktacidoza prijavljene su u HIV-pozitivnih bolesnika koji su primali nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze i dodatnu terapiju ribavirinom zbog istodobne infekcije HCV-om (vidjeti dio 4.4).

#### Laboratorijske vrijednosti u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om

Prmda su se hematološki toksični učinci poput neutropenije, trombocitopenije i anemije javljali češće u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om, većina ih se mogla zbrinuti prilagodbom doze, a rijetko je trebalo ranije obustaviti liječenje (vidjeti dio 4.4). Hematološki poremećaji prijavljeni su češće u bolesnika koji su primali PegIntron u kombinaciji s ribavirinom u odnosu na bolesnike koji su primali interferon alfa-2b u kombinaciji s ribavirinom. U Ispitivanju 1 (vidjeti dio 5.1) smanjenje apsolutnog broja neutrofila na manje od 500 stanica/mm<sup>3</sup> zabilježeno je u 4% (8/194) bolesnika, a smanjenje broja trombocita ispod 50 000/mm<sup>3</sup> također u 4% (8/194) bolesnika koji su primali PegIntron u kombinaciji s ribavirinom. Anemija (hemoglobin < 9,4 g/dl) je prijavljena u 12% (23/194) bolesnika liječenih lijekom PegIntron u kombinaciji s ribavirinom.



### Smanjenje broja CD4 limfocita

Liječenje lijekom PegIntron u kombinaciji s ribavirinom bilo je povezano sa smanjenjem apsolutnog broja CD4+ stanica u prvih 4 tjedna, no bez smanjenja postotka CD4+ stanica. Pad broja CD4+ stanica bio je reverzibilan nakon smanjenja doze ili prestanka liječenja. Uporaba lijeka PegIntron u kombinaciji s ribavirinom nije imala vidljivih negativnih učinaka na kontrolu viremije HIV-a tijekom liječenja ili praćenja bolesnika. Dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti (N=25) za bolesnike s istodobnom infekcijom u kojih je broj CD4+ stanica bio < 200/μl (vidjeti dio 4.4).

Molimo pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za antiretrovirusne lijekove koji će se uzimati istodobno s lijekovima za liječenje HCV-a kako biste saznali koji su toksični učinci specifični za svaki pojedini lijek, kako ih zbrinuti te kolika je mogućnost njihovog preklapanja s toksičnim učincima lijeka PegIntron i ribavirina.

### Pedijatrijska populacija

#### Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkom ispitivanju sa 107 djece i adolescenata (3 do 17 godina) liječenih kombiniranom terapijom lijekom PegIntron i ribavirinom bilo je potrebno prilagoditi dozu u 25% bolesnika, najčešće zbog anemije, neutropenije i gubitka tjelesne težine. Profil nuspojava u djece i adolescenata općenito je bio sličan onom zabilježenom u odraslih bolesnika, uz problem specifičan za pedijatrijsku populaciju koji se odnosi na zastoj u rastu. Tijekom kombinirane terapije lijekom PegIntron i ribavirinom u razdoblju do 48 tjedana zabilježen je zastoj u rastu, koji je u nekih bolesnika rezultirao smanjenom visinom (vidjeti dio 4.4). Gubitak težine i zastoj u rastu su tijekom liječenja bili vrlo česti (na kraju liječenja zabilježeno je prosječno smanjenje od 15 percentila za težinu i 8 percentila za visinu u odnosu na početne vrijednosti), a brzina rasta je bila usporediva (70% bolesnika ispod 3. percentile).

Na kraju 24-tjednog praćenja nakon završetka liječenja vrijednosti su još uvijek bile smanjene u odnosu na početak ispitivanja za prosječno 3 percentile za težinu te za prosječno 7 percentila za visinu, dok je 20% djece i dalje imalo usporen rast (brzina rasta ispod 3. percentile). Devedeset i četiri od 107 djece uključeno je u 5-godišnje dugotrajno praćenje. Učinci na rast bili su manji u djece liječene 24 tjedna nego u one liječene 48 tjedana. Od razdoblja prije početka liječenja do završetka dugotrajnog praćenja, percentil težine za dob smanjio se za 1,3 percentila u djece liječene 24 tjedna odnosno za 9,0 percentila u djece liječene 48 tjedana. U 24% djece (11/46) liječene 24 tjedna i 40% djece (19/48) liječene 48 tjedana zabilježen je pad za > 15 percentila na percentilnoj krivulji rasta za dob od razdoblja prije početka liječenja do kraja 5-godišnjeg dugotrajnog praćenja u usporedbi s percentilima prije početka liječenja. Na kraju 5-godišnjeg dugotrajnog praćenja, u 11% djece (5/46) liječene 24 tjedna te 13% djece (6/48) liječene 48 tjedana primijećen je pad za > 30 percentila na percentilnoj krivulji rasta za dob u odnosu na vrijednost prije početka liječenja. Kada je u pitanju tjelesna težina, od razdoblja prije početka liječenja do završetka dugotrajnog praćenja percentili na percentilnoj krivulji težine za dob smanjili su se za 1,3 percentila u djece liječene 24 tjedna te za 5,5 percentila u djece liječene 48 tjedana. Kada je u pitanju indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI) od razdoblja prije početka liječenja do završetka dugotrajnog praćenja percentili na percentilnoj krivulji indeksa tjelesne mase za dob smanjili su se za 1,8 percentila u djece liječene 24 tjedna te za 7,5 percentila u djece liječene 48 tjedana. Prosječno smanjenje na percentilnoj krivulji rasta nakon godinu dana dugoročnog praćenja bilo je najizraženije u djece prepubertetske dobi. Smanjenje Z-vrijednosti za visinu, tjelesnu težinu i BMI primijećeno tijekom razdoblja liječenja u usporedbi s normativnom populacijom nije se potpuno oporavilo do kraja razdoblja dugotrajnog praćenja u djece liječene 48 tjedana (vidjeti dio 4.4).

U fazi liječenja u sklopu ovoga ispitivanja nuspojave koje su se najčešće pojavljivale u svih ispitanika bile su pireksija (80%), glavobolja (62%), neutropenija (33%), umor (30%), anoreksija (29%) i eritem na mjestu injiciranja (29%). Samo je 1 ispitanik prekinuo liječenje zbog nuspojave (trombocitopenije). Većina nuspojava prijavljenih u ispitivanju bila je blagog do umjerenog intenziteta. Teške nuspojave prijavljene su u 7% svih ispitanika (8/107) i uključivale su bol na mjestu injiciranja (1%), bol u udovima (1%), glavobolju (1%), neutropeniju (1%) i pireksiju (4%). Važne nuspojave koje su se pojavile tijekom liječenja u ovoj populaciji bolesnika su nervoza (8%), agresivnost (3%), ljutnja (2%),

depresija/depresivno raspoloženje (4%) i hipotireoza (3%), a 5 je ispitanika uzimalo levotiroksin za liječenje hipotireoze/povišenih razina TSH-a.

#### Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave povezane s liječenjem prijavljene su u ispitivanju u djece i adolescenata liječenih lijekom PegIntron u kombinaciji s ribavirinom. Te su nuspojave navedene u **Tablici 7** po organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja (vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 7 Nuspojave prijavljene vrlo često, često ili manje često u kliničkom ispitivanju u djece i adolescenata liječenih lijekom PegIntron u kombinaciji s ribavirinom**

<b>Infekcije i infestacije</b>	
Često:	gljivična infekcija, gripa, oralni herpes, upala srednjeg uha, stafilokokni faringitis, nazofaringitis, sinusitis
Manje često:	pneumonija, askarijaza, enterobijaza, herpes zoster, celulitis, infekcija mokraćnog sustava, gastroenteritis
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Vrlo često:	anemija, leukopenija, neutropenija
Često:	trombocitopenija, limfadenopatija
<b>Endokrini poremećaji</b>	
Često:	hipotireoza
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Vrlo često:	anoreksija, smanjen tek
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Često:	suicidalne misli <sup>§</sup> , pokušaj samoubojstva <sup>§</sup> , depresija, agresivnost, labilnost afekta, ljutnja, agitacija, anksioznost, promjene raspoloženja, nemir, nervoza, nesanica
Manje često:	neuobičajeno ponašanje, depresivno raspoloženje, emocionalni poremećaj, strah, noćne more
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Vrlo često:	glavobolja, omaglica
Često:	disgeuzija, sinkopa, poremećaj pažnje, somnolencija, loša kvaliteta spavanja
Manje često:	neuralgija, letargija, parestezije, hipoestezija, psihomotorička hiperaktivnost, tremor
<b>Poremećaji oka</b>	
Često:	bol u oku
Manje često:	krvarenje konjunktive, svrbež oka, keratitis, zamagljen vid, fotofobija
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
Često:	vrtoglavica
<b>Šećani poremećaji</b>	
Često:	palpitacije, tahikardija
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Često:	crvenilo praćeno osjećajem užarenosti
Manje često:	hipotenzija, bljedoća
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</b>	
Često:	kašalj, epistaksa, faringolaringealna bol
Manje često:	piskanje pri disanju, nelagoda u nosu, rinoreja
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Vrlo često:	bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, povraćanje, mučnina

Često:	proljev, aftozni stomatitis, heilitis, ulceracije u ustima, nelagoda u želucu, bol u ustima
Manje često:	dispepsija, gingivitis
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Manje često:	hepatomegalija
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Vrlo često:	alopecija, suha koža
Često:	pruritus, osip, eritematozni osip, ekcem, akne, eritem
Manje često:	reakcija fotoosjetljivosti, makulopapularni osip, ljuštenje kože, poremećaj pigmentacije, atopijski dermatitis, promjene boje kože
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Vrlo često:	mialgija, artralgija
Često:	mišićno-koštana bol, bol u ekstremitetima, bol u leđima
Manje često:	kontrakcije mišića, trzanje mišića
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
Manje često:	proteinurija
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
Manje često:	žene: dismenoreja
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Vrlo često:	eritem na mjestu injiciranja, umor, pireksija, zimica, bolest nalik gripi, astenija, bol, malaksalost, razdražljivost
Često:	reakcija na mjestu injiciranja, svrbež na mjestu injiciranja, osip na mjestu injiciranja, suhoća na mjestu injiciranja, bol na mjestu injiciranja, osjećaj hladnoće
Rijetko	bol u prsima, nelagoda u prsima, bol u području lica
<b>Pretrage</b>	
Vrlo često:	smanjena brzina rasta (smanjenje visine i/ili težine za dob)
Često:	povišene vrijednosti TSH-a u krvi, povišene vrijednosti tiroglobulina
Manje često:	pozitivna protitijela na tiroglobulin
<b>Ozljede i trovanja</b>	
Manje često:	kontuzija

§ učinak razreda kod svih lijekova koji sadrže interferon alfa - prijavljeni kod liječenja standardnim interferonima u odraslih i pedijatrijskih bolesnika; kod lijeka PegIntron prijavljeni u odraslih bolesnika.

#### *Opis odabranih nuspojava u djece i adolescenata*

Promjene u laboratorijskim vrijednostima u kliničkom ispitivanju kombinacije PegIntron/ribavirin bile su većinom blage ili umjerene. Smanjenje razine hemoglobina, bijelih krvnih stanica, trombocita i neutrofila te povišenje razine bilirubina mogu zahtijevati smanjivanje doze ili trajnu obustavu liječenja (vidjeti dio 4.3). Iako su u nekih bolesnika liječenih lijekom PegIntron u kombinaciji s ribavirinom tijekom kliničkog ispitivanja opažene promjene laboratorijskih vrijednosti, te su se vrijednosti vratile na početnu razinu unutar nekoliko tjedana od prestanka terapije.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

Prijavljeni su slučajevi primjene do 10,5 puta veće doze od preporučene. Prijavljena maksimalna dnevna doza je 1200 µg u jednom danu. Štetni događaji zabilježeni u slučajevima predoziranja općenito su u skladu s poznatim sigurnosnim profilom lijeka PegIntron, iako težina tih događaja može biti povećana. Pokazalo se da standardne mjere za ubrzano uklanjanje lijeka, primjerice dijaliza, u ovom slučaju nisu korisne. Ne postoji specifičan protulijek za PegIntron te je, stoga, u slučaju predoziranja preporučeno simptomatsko liječenje uz pomni nadzor bolesnika. Propisivačima se savjetuje da, ako postoji, konzultiraju centar za otrovanja.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunostimulatori, Interferoni, ATK oznaka: L03AB10.

Rekombinantni interferon alfa-2b kovalentnom je vezom povezan s monometilnim poli(2-hidroksi)etilenglikolom uz prosječni stupanj supstitucije od 1 mola polimera po molu proteina. Prosječna molekularna masa iznosi oko 31 300 daltona, od čega proteinski dio čini približno 19 300.

#### Mehanizam djelovanja

Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* ukazuju na to da je za biološku aktivnost lijeka PegIntron odgovoran interferon alfa-2b.

Interferoni u stanicama djeluju vezivanjem za specifične membranske receptore na površini stanice. Ispitivanja s drugim interferonima pokazala su da su oni specifični za vrstu. Ipak, određene vrste majmuna, npr. Rhesus majmuni, osjetljive su na farmakodinamičku stimulaciju nakon izloženosti humanim interferonima tipa 1.

Nakon što se veže za staničnu membranu, interferon započinje složeni slijed događaja unutar stanice koji uključuju i indukciju određenih enzima. Smatra se da je taj proces barem djelomično odgovoran za različite stanične odgovore na interferon, uključujući inhibiciju replikacije virusa u stanicama inficiranim virusom, supresiju stanične proliferacije te imunomodulirajuća djelovanja poput pojačanja fagocitne aktivnosti makrofaga i povećanja specifične citotoksičnosti limfocita za ciljane stanice. Pojedino ili sva ova djelovanja mogu pridonijeti terapijskim učincima interferona.

Rekombinantni interferon alfa-2b također inhibira virusnu replikaciju *in vitro* i *in vivo*. Iako točan način protuvirusnog djelovanja rekombinantnog interferona alfa-2b nije poznat, čini se da on mijenja metabolizam stanice domaćina. Takvo djelovanje inhibira replikaciju virusa ili, ako do replikacije dođe, sprječava novonastale virione da napuste stanicu.

#### Farmakodinamički učinci

Farmakodinamika lijeka PegIntron ocijenjena je u ispitivanju u kojemu su zdravim ispitanicima davana sve veće pojedinačne doze lijeka, i to mjerenjem promjena oralne temperature, koncentracije efektivnih proteina poput serumskog neopterina i 2'5'-oligoadenilat-sintetaze (2'5'-OAS) te promjena broja leukocita i neutrofila. Ispitanici liječeni lijekom PegIntron pokazali su blag, dozi sukladan porast tjelesne temperature. Nakon primjene pojedinačnih doza lijeka PegIntron između 0,25 i 2,0 mikrograma/kg na tjedan, serumska koncentracija neopterina povećala se proporcionalno dozi. Smanjenje broja neutrofila i leukocita na kraju 4. tjedna odgovaralo je dozi lijeka PegIntron.

#### Djelotvornost i sigurnost u kliničkoj primjeni - odrasli

*Trojna terapija lijekom PegIntron, ribavirinom i boceprevirom*

Pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za boceprevir.

### Monoterapija lijekom PegIntron i dvojna terapija lijekom PegIntron i ribavirinom

#### Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni

Provedena su dva pivotalna ispitivanja: u jednom (C/I97-010) se primjenjivao PegIntron u monoterapiji, a u drugom (C/I98-580) PegIntron u kombinaciji s ribavirinom. Bolesnici pogodni za ova ispitivanja imali su kronični hepatitis C potvrđen pozitivnim nalazom HCV-RNK pomoću testa lančane reakcije polimerazom (PCR) (> 30 IU/ml), nalazom biopsije jetre koji odgovara histološkoj dijagnozi kroničnog hepatitisa koji nije mogao biti uzrokovan drugim čimbenikom te odstupanjem od normalne vrijednosti ALT-a u serumu.

U ispitivanju monoterapije lijekom PegIntron ukupno je 916 bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji prethodno nisu bili liječeni primalo PegIntron (0,5; 1,0 ili 1,5 mikrograma/kg na tjedan) tijekom godinu dana, uz razdoblje praćenja od 6 mjeseci. Osim toga, 303 bolesnika su primala interferon alfa-2b (3 milijuna internacionalnih jedinica [mil. IU]) tri puta na tjedan kao usporedni lijek. Ovo ispitivanje je pokazalo da je PegIntron superioran interferonu alfa-2b (**Tablica 8**).

U ispitivanju lijeka PegIntron u kombinaciji s ribavirinom, 1530 bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni primalo je tijekom godine dana jedan od sljedeća tri režima kombinirane terapije:

- PegIntron (1,5 mikrograma/kg na tjedan) + ribavirin (800 mg na dan), (n=511).
- PegIntron (1,5 mikrograma/kg na tjedan tijekom mjesec dana, a zatim 0,5 mikrograma/kg na tjedan tijekom preostalih 11 mjeseci) + ribavirin (1000/1200 mg na dan), (n=514).
- interferon alfa-2b (3 mil. IU triput na tjedan) + ribavirin (1000/1200 mg na dan), (n=505).

U ovom je ispitivanju kombinacija lijeka PegIntron (1,5 mikrograma/kg na tjedan) i ribavirina bila značajno djelotvornija od kombinacije interferona alfa-2b i ribavirina (**Tablica 8**), osobito u bolesnika inficiranih genotipom 1 (**Tablica 9**). Trajan terapijski odgovor određivao se na temelju stope odgovora na terapiju šest mjeseci nakon završetka liječenja.

HCV genotip i početne vrijednosti virusnog opterećenja prognostički su čimbenici koji utječu na stopu terapijskog odgovora. Međutim, u ovom se ispitivanju pokazalo da stopa odgovora ovisi i o dozi ribavirina primijenjenoj u kombinaciji s lijekom PegIntron ili interferonom alfa-2b. U bolesnika koji su primali > 10,6 mg/kg ribavirina (doza od 800 mg u bolesnika težine 75 kg) je, bez obzira na genotip ili virusno opterećenje, stopa odgovora bila značajno veća nego u onih koji su primali ≤ 10,6 mg/kg ribavirina (**Tablica 9**), dok je stopa odgovora u bolesnika koji su primali > 13,2 mg/kg ribavirina bila još i veća.

**Tablica 8 Trajan virološki odgovor (% HCV-negativnih bolesnika)**

Režim liječenja	PegIntron u monoterapiji				PegIntron + ribavirin		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Broj bolesnika	304	297	315	303	511	514	505
Odgovor na kraju liječenja	49%	41%	33%	24%	65%	56%	54%
Trajan odgovor	23%*	25%	18%	12%	54%**	47%	47%

P 1,5 PegIntron 1,5 mikrograma/kg

P 1,0 PegIntron 1,0 mikrograma/kg

P 0,5 PegIntron 0,5 mikrograma/kg

I Interferon alfa-2b 3 mil. IU

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

P 0,5/R PegIntron (1,5 do 0,5 mikrograma/kg) + ribavirin (1000/1200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 mil.IU.) + ribavirin (1000/1200 mg)

p < 0,001 za P 1,5 u odnosu na I

\*\* p = 0,0143 za P 1,5/R u odnosu na I/R

**Tablica 9 Stopa trajnog terapijskog odgovora kod kombinacije PegIntron + ribavirin (prema dozi ribavirina, genotipu i virusnom opterećenju)**

HCV genotip	Doza ribavirina (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Svi genotipovi	Svi	54%	47%	47%
	≤ 10,6	50%	41%	27%

	> 10,6	61%	48%	47%
<b>Genotip 1</b>	<b>Svi</b>	<b>42%</b>	<b>34%</b>	<b>33%</b>
	≤ 10,6	38%	25%	20%
	> 10,6	48%	34%	34%
Genotip 1 ≤ 600 000 IU/ml	<b>Svi</b>	<b>73%</b>	<b>51%</b>	<b>45%</b>
	≤ 10,6	74%	25%	33%
	> 10,6	71%	52%	45%
Genotip 1 > 600 000 IU/ml	<b>Svi</b>	<b>30%</b>	<b>27%</b>	<b>29%</b>
	≤ 10,6	27%	25%	17%
	> 10,6	37%	27%	29%
<b>Genotip 2/3</b>	<b>Svi</b>	<b>82%</b>	<b>80%</b>	<b>79%</b>
	≤ 10,6	79%	73%	50%
	> 10,6	88%	80%	89%

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

P 0,5/R PegIntron (1,5 do 0,5 mikrograma/kg) + ribavirin (1000/1200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 mil. IU) + ribavirin (1000/1200 mg)

U ispitivanju lijeka PegIntron u monoterapiji je kvaliteta života bila općenito manje narušena u bolesnika koji su primali PegIntron 0,5 mikrograma/kg nego u bolesnika koji su primali PegIntron 1,0 mikrograma/kg jedanput na tjedan ili interferon alfa-2b u dozi od 3 milijuna IU triput na tjedan.

U drugom su ispitivanju 224 bolesnika s genotipom 2 ili 3 tijekom 6 mjeseci supkutano primala PegIntron u dozi od 1,5 mikrograma/kg jedanput na tjedan, u kombinaciji s ribavirinom peroralno u dozi od 800-1400 mg (na temelju tjelesne težine, samo su tri bolesnika koja su težila > 105 kg primila dozu od 1400 mg) (**Tablica 10**). 24% bolesnika imalo je premoštavanje fibrozu ili cirozu jetre (Knodell 3/4).

**Tablica 10 Virološki odgovor na kraju liječenja, trajan virološki odgovor i relaps prema HCV genotipu i virusnom opterećenju\***

	PegIntron 1,5 µg/kg jedanput na tjedan + ribavirin 800-1400 mg/dan		
	Odgovor na kraju liječenja	Trajan virološki odgovor	Relaps
Svi ispitanici	94% (214/224)	81% (182/224)	12% (27/224)
HCV 2	100% (42/42)	93% (39/42)	7% (3/42)
≤ 600 000 IU/ml	100% (26/26)	95% (19/20)	5% (1/20)
> 600 000 IU/ml	100% (22/22)	91% (20/22)	9% (2/22)
HCV 3	83% (169/182)	79% (143/182)	14% (24/166)
≤ 600 000 IU/ml	92% (92/99)	86% (85/99)	8% (7/91)
> 600 000 IU/ml	93% (77/83)	70% (58/83)	23% (17/75)

\*Za sve ispitanike s nedostatkom HCV-RNK u 12. tjednu praćenja i nedostatkom podataka u 24. tjednu praćenja, smatralo se da imaju trajan odgovor. Za sve ispitanike s nepotpunim podacima tijekom i nakon 12. tjedna praćenja smatralo se da nisu odgovorili u 24. tjednu praćenja.

Šestomjesečno liječenje u ovom ispitivanju podnosilo se bolje nego jednogodišnje liječenje u prvotnom ispitivanju kombinirane terapije: obustava liječenja u 5% naspram 14% bolesnika, a prilagodba doze u 18% naspram 49%.

U jednom nekomparativnom ispitivanju je 235 bolesnika s genotipom 1 i malim virusnim opterećenjem (< 600 000 IU/ml) supkutano primala PegIntron u dozi od 1,5 mikrograma/kg jedanput na tjedan, u kombinaciji s ribavirinom u dozi prilagođenoj tjelesnoj težini. Ukupna stopa trajnog terapijskog odgovora nakon 24 tjedna liječenja iznosio je 50%. Od ukupnog broja bolesnika, njih 41% (97/235) je imalo nemjerljivu HCV-RNK u plazmi u 4. i 24. tjednu liječenja. U toj je podskupini udio trajnog terapijskog odgovora iznosio 92% (89/97). Visok udio trajnog odgovora u ovoj podskupini bolesnika utvrđen je preliminarnom analizom (n=49) te je prospektivno potvrđen (n=48).

Ograničeni prethodni podaci pokazuju da bi liječenje u trajanju od 48 tjedana moglo biti povezano s većom stopom trajnog odgovora (11/11) i manjim rizikom od relapsa (0/11 u odnosu na 7/96 nakon 24 tjedna liječenja).

U velikom randomiziranom ispitivanju uspoređivala se sigurnost i djelotvornost 48-tjedne primjene dvaju režima liječenja kombinacijom lijeka PegIntron i ribavirina [PegIntron u supkutanoj dozi od 1,5 µg/kg ili 1 µg/kg jedanput na tjedan, u oba slučaja u kombinaciji s peroralnom dozom ribavirina od 800 do 1400 mg na dan (u dvije odijeljene doze)] i liječenja peginterferonom alfa-2a primijenjenim supkutano u dozi od 180 µg jedanput na tjedan sa 1000 do 1200 mg ribavirina peroralno na dan (u dvije odijeljene doze) u 3070 bolesnika s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 koji prethodno nisu bili liječeni. Odgovor na liječenje se mjerio trajnim virološkim odgovorom (engl. *sustained virologic response*, SVR) koji se definira kao nemjerljiva koncentracija HCV-RNK 24 tjedna nakon prestanka liječenja (vidjeti **Tablicu 11**).

**Tablica 11 Virološki odgovor u 12. tjednu liječenja, odgovor na kraju liječenja, stopa relapsa\*  
trajan virološki odgovor (SVR)**

Liječena skupina	% (broj) bolesnika		
	PegIntron 1,5 µg/kg + ribavirin	PegIntron 1 µg/kg + ribavirin	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirin
Nemjerljiva HCV-RNK u 12. tjednu liječenja	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (465/1035)
Odgovor na kraju liječenja	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Relaps	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
SVR u bolesnika s nemjerljivom HCV-RNK u 12. tjednu liječenja	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

\* (određivanje HCV-RNK metodom PCR, s donjom granicom kvantifikacije od 25 IU/ml)

Izostanak ranog virološkog odgovora u 12. tjednu liječenja (mjerljiva HCV-RNK uz smanjenje za < 2 log<sub>10</sub> od početne vrijednosti) bio je kriterij za obustavu liječenja.

U sve su tri liječene skupine stope trajnog virološkog odgovora bile slične. U bolesnika afroameričkog podrijetla (što je poznat slabi prognostički faktor za eradikaciju HCV-a), liječenjem kombinacijom PegIntron (u dozi od 1,5 µg/kg)/ribavirin postignuta je veća stopa trajnog virološkog odgovora u odnosu na primjenu doze lijeka PegIntron od 1 µg/kg. Kod primjene lijeka PegIntron u dozi od 1,5 µg/kg uz ribavirin, stopa trajnog virološkog odgovora bila je manja u bolesnika s cirozom, bolesnika s normalnim koncentracijama ALT-a, bolesnika s početnim virusnim opterećenjem > 600 000 IU/ml i bolesnika starijih od 40 godina. U bolesnika bijele rase stopa trajnog virološkog odgovora bila je veća nego u afroameričkih bolesnika. Među bolesnicima u kojih je na kraju liječenja HCV-RNK bio nemjerljiv, stopa recidiva iznosila je 24%.

*Predvidljivost trajnog virološkog odgovora – bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni:* Virološki odgovor do 12. tjedna definira se kao smanjenje količine virusa za najmanje 2 log ili kao nemjerljiva HCV-RNK. Virološki odgovor do 4. tjedna definira se kao smanjenje količine virusa za najmanje 1 log ili kao nemjerljiva HCV-RNK. Pokazalo se da ove vremenske točke (4. i 12. tjedan liječenja) imaju prediktivnu vrijednost za trajan odgovor (**Tablica 12**).

**Tablica 12 Prediktivna vrijednost virološkog odgovora za vrijeme liječenja kod primjene kombinirane terapije lijekom PegIntron 1,5 µg/kg i ribavirinom 800-1400 mg**

	Negativno			Pozitivno		
	Bez odgovora u navedenom tjednu liječenja	Bez trajnog odgovora	Negativna prediktivna vrijednost	Odgovor u navedenom tjednu liječenja	Trajan odgovor	Pozitivna prediktivna vrijednost
<b>Genotip 1*</b>						
<b>Do 4. tjedna *** (n=950)</b>						

HCV-RNK negativna	834	539	<b>65%</b> (539/834)	116	107	<b>92%</b> (107/116)
HCV-RNK negativna ili virusno opterećenje manje za $\geq 1$ log	220	210	<b>95%</b> (210/220)	730	392	<b>54%</b> (392/730)
<b>Do 12. tjedna *** (n=915)</b>						
HCV-RNK negativna	508	433	<b>85%</b> (433/508)	407	328	<b>81%</b> (328/407)
HCV-RNK negativna ili virusno opterećenje manje za $\geq 2$ log	206	205	<b>N/A<sup>†</sup></b>	709	402	<b>57%</b> (402/709)
<b>Genotip 2, 3**</b>						
<b>Do 12. tjedna (n= 215)</b>						
HCV-RNK negativna ili virusno opterećenje manje za $\geq 2$ log	2	1	<b>50%</b> (1/2)	213	177	<b>83%</b> (177/213)

\*Genotip 1 liječi se 48 tjedana

\*\*Genotip 2, 3 liječe se 24 tjedna

\*\*\* Prikazani rezultati odnose se na jednu vremensku točku. Moguće je da neki bolesnik nedostaje ili da ima različite rezultate u 4. ili 12. tjednu.

<sup>†</sup> U protokolu su korišteni sljedeći kriteriji: ako je u 12. tjednu HCV-RNK pozitivna i smanjena za  $< 2 \log_{10}$  od početne vrijednosti, bolesniku se liječenje obustavlja. Ako je u 12. tjednu HCV-RNK pozitivna i smanjena za  $\geq 2 \log_{10}$  od početne vrijednosti, HCV-RNK se ponovno određuje u 24. tjednu, i ako je pozitivna, bolesniku se obustavlja liječenje.

Negativna prediktivna vrijednost za trajan virološki odgovor u bolesnika liječenih lijekom PegIntron u monoterapiji bila je 98%.

#### Bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om

Dva su ispitivanja provedena u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om. Terapijski odgovor u oba ispitivanja prikazan je u **Tablici 13**. Ispitivanje 1 (RIBAVIC; P01017) bilo je randomizirano, multicentrično ispitivanje u koje je uključeno 412 prethodno neliječenih odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji su istodobno bili zaraženi HIV-om. Bolesnici su bili randomizirani u skupinu koja se primale PegIntron (1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  na tjedan) i ribavirin (800 mg na dan) ili interferon alfa-2b (3 mil. IU tri puta na tjedan) i ribavirin (800 mg na dan) tijekom 48 tjedana. Razdoblje praćenja trajalo je 6 mjeseci. Ispitivanje 2 (P02080) bilo je randomizirano ispitivanje u jednom centru u koje je uključeno 155 prethodno neliječenih odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji su istodobno bili zaraženi HIV-om. Bolesnici su bili randomizirani tako da su primali PegIntron (100 ili 150  $\mu\text{g}$  na tjedan ovisno o tjelesnoj težini) i ribavirin (800-1200 mg na dan ovisno o tjelesnoj težini) ili interferon alfa-2b (3 mil. IU tri puta na tjedan) i ribavirin (800-1200 mg na dan ovisno o tjelesnoj težini). Liječenje je trajalo 48 tjedana, a razdoblje praćenja 6 mjeseci, osim u bolesnika inficiranih genotipovima 2 ili 3 i virusnim opterećenjem  $< 800\,000$  IU/ml (Amplicor) koji su liječeni 24 tjedna uz razdoblje praćenja od 6 mjeseci.

**Tablica 13** Trajan virološki odgovor prema genotipu nakon liječenja lijekom PegIntron u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om

	Ispitivanje 1 <sup>1</sup>	Ispitivanje 2 <sup>2</sup>
--	----------------------------	----------------------------



	PegIntron (1,5 µg/kg na tjedan) + ribavirin (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 mil. IU triput na tjedan) + ribavirin (800 mg)	p – vrijednost <sup>a</sup>	PegIntron (100 ili 150 <sup>c</sup> µg na tjedan) + ribavirin (800 do 1200 mg) <sup>d</sup>	Interferon alfa-2b (3 mil. IU triput na tjedan) + ribavirin (800 do 1200 mg) <sup>d</sup>	p - vrijednost <sup>b</sup>
Svi	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)	0,750

mil. IU = milijun internacionalnih jedinica;

a: p-vrijednost dobivena Cochran-Mantel Haenszelovim hi-kvadrat testom;

b: p-vrijednost dobivena hi-kvadrat testom.

c: ispitanici teški < 75 kg primali su 100 µg lijeka PegIntron na tjedan, a ispitanici teški ≥ 75 kg primali su 150 µg lijeka PegIntron na tjedan.

d: doza ribavirina iznosila je 800 mg za bolesnike < 60 kg, 1000 mg za bolesnike 60-75 kg, te 1200 mg za bolesnike > 75 kg.

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

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

Histološki odgovor: Biopsije jetre učinjene su prije i nakon liječenja u Ispitivanju 1, a nalazi su bili dostupni za 210 od 412 ispitanika (51%). I Metavir rezultat i stupanj p-ISHaku smanjili su se u ispitanika liječenih lijekom PegIntron u kombinaciji s ribavirinom. To je smanjenje bilo značajno u bolesnika koji su odgovorili na liječenje (-0,3 za Metavir i -1,3 za Ishak) te stabilno (-0,1 za Metavir i -0,2 za Ishak) u bolesnika bez odgovora. Što se tiče aktivnosti bolesni, do poboljšanja je došlo u približno jedne trećine bolesnika s trajnim odgovorom, dok pogoršanje nije nastupilo niti u jednog. U ovom ispitivanju nije opaženo poboljšanje fibroze. Steatoza se značajno poboljšala u bolesnika inficiranih genotipom 3 HCV-a.

#### Ponovljeno liječenje kombinacijom PegIntron/ribavirin nakon prethodnog neuspješnog liječenja

U nekomparativnom ispitivanju su 2203 bolesnika s umjerenom do teškom fibrozom, u kojih prethodno liječenje interferonom alfa u kombinaciji s ribavirinom nije bilo uspješno, ponovno liječena lijekom PegIntron u supkutanoj dozi od 1,5 mikrograma/kg jedanput na tjedan u kombinaciji s ribavirinom u dozi prilagođenoj tjelesnoj težini. Neuspjeh prethodne terapije definiran je kao relaps ili izostanak odgovora (pozitivan nalaz HCV-RNK nakon najmanje 12 tjedana liječenja).

Bolesnici koji su imali negativan nalaz HCV-RNK u 12. tjednu liječenja nastavili su s liječenjem tijekom 48 tjedana. Nije pratilo još 24 tjedna nakon završetka liječenja. Odgovor u 12. tjednu definiran je kao nemjerljiva HCV-RNK nakon 12 tjedana liječenja. Trajan virološki odgovor definiran je kao nemjerljiva HCV-RNK u 24. tjednu nakon završetka liječenja (**Tablica 14**).

**Tablica 14. Stope odgovora na ponovljeno liječenje u bolesnika u kojih je prethodno liječenje bilo neuspješno**

	Bolesnici s nemjerljivom HCV-RNK u 12. tjednu liječenja i trajnim virološkim odgovorom (SVR) nakon ponovljenog liječenja				Ukupna populacija*
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		
	Odgovor u 12. tjednu % (n/N)	SVR % (n/N) 99% CI	Odgovor u 12. tjednu % (n/N)	SVR% (n/N) 99% CI	SVR% (n/N) 99% CI
Ukupno	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
Prethodni odgovor					

	Bolesnici s nemjerljivom HCV-RNK u 12. tjednu liječenja i trajnim virološkim odgovorom (SVR) nakon ponovljenog liječenja				Ukupna populacija*
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		
Relaps	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
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 (106/175) 51,7; 70,8
Bez odgovora	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 (188/385) 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	29 (13/1242) 17,7; 40,1
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	36,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotip					
1	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	2,6 (8/162) 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	4,4 (2/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR rezultat fibroze					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (109/193) 53,1; 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
Početno virusno opterećenje					
Veliko virusno opterećenje (> 600 000 IU/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1; 19,1
Malo virusno opterećenje (≤ 600 000 IU/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

Bez odgovora: definirano kao pozitivan nalaz HCV-RNK u serumu/plazmi na kraju liječenja u trajanju od najmanje 12 tjedana. HCV-RNK u plazmi mjerila se na istraživanju utemeljenim postupkom kvantitativne lančane reakcije polimerazom u centralnom laboratoriju.

\* U populaciju s namjerom liječenja uključeno je i 7 bolesnika za koje se nije moglo potvrditi prethodno liječenje u trajanju od najmanje 12 tjedana

Ukupno je HCV-RNK u plazmi bila nemjerljiva u oko 36% (821/2286) bolesnika u 12. tjednu liječenja, mjereno pomoću testa temeljenog na istraživanju (granica detekcije 125 IU/ml). U toj je podskupini stopa trajnog virološkog odgovora iznosila 56% (463/823). Trajan virološki odgovor ostvarilo je 59% bolesnika prethodno neuspješno liječenih nepegiliranim interferonom te 50%

bolesnika prethodno neuspješno liječenih pegiliranim interferonom koji su imali negativan nalaz u 12. tjednu. Od 480 bolesnika sa smanjenjem virusnog opterećenja za > 2 log, ali još mjerljivim virusom u 12. tjednu, ukupno ih je 188 nastavilo liječenje. U tih je bolesnika stopa trajnog virološkog odgovora bila 12%.

Vjerojatnost da će postići odgovor na ponovljeno liječenje u 12. tjednu bila je manja u bolesnika koji nisu odgovorili na prethodno liječenje pegiliranim interferonom alfa/ribavirinom nego u bolesnika koji nisu odgovorili na liječenje nepegiliranim interferonom alfa/ribavirinom (12,4% naspram 28,6%). Međutim, ako je u 12. tjednu odgovor postignut, nije bilo velike razlike u trajnom virološkom odgovoru bez obzira na prijašnje liječenje ili prijašnji odgovor.

#### Podaci o dugoročnoj djelotvornosti - odrasli

U veliko ispitivanje dugotrajnog praćenja uključeno je 567 bolesnika koji su završili liječenje u jednom od prethodnih ispitivanja lijeka PegIntron (sa ili bez ribavirina). Svrha ispitivanja bila je procjena održivosti trajnog virološkog odgovora i utjecaja kontinuirano negativnog nalaza virusa na klinički ishod bolesti. Najmanje 5 godina dugotrajnog praćenja dovršilo je 327 bolesnika, a samo su 3 od 366 bolesnika s trajnim virološkim odgovorom doživjela relaps tijekom ispitivanja. Kaplan-Meierova procjena održivosti trajnog virološkog odgovora tijekom 5 godina za sve bolesnike iznosi 99% (95% CI: 98-100%). Trajan virološki odgovor nakon liječenja kroničnog hepatitisa C lijekom PegIntron (sa ili bez ribavirina) rezultira dugotrajnim klirensom virusa, što omogućuje izlječenje infekcije jetre i kliničko "ozdravljenje" od kroničnog hepatitisa C. Međutim, u bolesnika s cirozom nije isključena naknadna pojava jetrenih događaja (uključujući hepatocelularni karcinom).

#### Klinička djelotvornost i sigurnost - pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti u dobi od 3 do 17 godina s kompenziranim kroničnim hepatitisom C i mjerljivom HCV-RNK uključeni su u multicentrično ispitivanje i liječenje ribavirinom u dozi od 15 mg/kg na dan i lijekom PegIntron u dozi od 60 µg/m<sup>2</sup> jedanput na tjedan tijekom 24 ili 48 tjedana, ovisno o genotipu HCV-a i početnom virusnom opterećenju. Sve se bolesnike moralo pratiti 24 tjedna nakon završetka liječenja. Ukupno je liječeno 107 bolesnika, među kojima je bilo 52% ženskog spola, 89% bijelaca, 67% s HCV genotipom 1 i 63% mlađih od 12 godina. Populacija uključena u ispitivanje uglavnom se sastojala od djece s blagim do umjerenim hepatitisom C. Zbog nedostatka podataka u djece s teškom progresivnom bolešću i mogućih neželenih događaja u ovoj se populaciji mora pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika liječenja kombinacijom lijeka PegIntron i ribavirina (vidjeti dijelove 4.1, 4.4 i 4.8). Rezultati ispitivanja sažeti su u Tablici 15.

**Tablica 15 Stopa trajnog virološkog odgovora (n<sup>a,b</sup> (%)) u djece i adolescenata koji nisu bili prethodno liječeni, prema genotipu i trajanju liječenja - Svi ispitanici n = 107**

	24 tjedna	48 tjedna
Svi genotipovi	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotip 1	-	38/72 (53%)
Genotip 2	14/15 (93%)	-
Genotip 3 <sup>c</sup>	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotip 4	-	4/5 (80%)

a: Odgovor na liječenje definiran je kao nemjerljiva HCV-RNK u 24. tjednu nakon liječenja, donja granica detekcije = 25 IU/ml

b: n = broj ispitanika koji su odgovorili na liječenje/broj ispitanika s određenim genotipom i dodijeljenim trajanjem liječenja.

c: bolesnici s genotipom 3 i malim virusnim opterećenjem (< 600 000 IU/ml) liječeni su 24 tjedna, a bolesnici s genotipom 3 i velikim virusnim opterećenjem (≥ 600 000 IU/ml) 48 tjedana.

#### Podaci o dugoročnoj djelotvornosti – pedijatrijska populacija

U 5-godišnje opservacijsko ispitivanje praćenja uključena su 94 pedijatrijska bolesnika s kroničnim hepatitisom C nakon završetka liječenja u multicentričnom ispitivanju. Šezdeset i troje njih imalo je trajan virološki odgovor. Svrha ispitivanja bila je godišnja procjena postojanosti trajnog virološkog odgovora i utjecaja kontinuirano negativnog nalaza virusa na klinički ishod bolesti u bolesnika koji su pokazali trajan odgovor 24 tjedna nakon 24-tjednog ili 48-tjednog liječenja peginterferonom alfa-2b i ribavirinom. Nakon 5 godina ispitivanje je završilo 85% (80/94) svih uključenih bolesnika te 86% (54/63) ispitanika s trajnim odgovorom. Tijekom 5 godina praćenja ni u jednog pedijatrijskog bolesnika s trajnim virološkim odgovorom nije došlo do relapsa.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

PegIntron je dobro karakteriziran derivat interferona alfa-2b modificiran polietilenglikolom ("pegiliran"), pretežno sastavljen od monopegiliranih vrsta. U odnosu na nepegilirani interferon alfa-2b, PegIntron ima dulji poluvijek u plazmi. PegIntron se može depegilirati u slobodni interferon alfa-2b. Biološka aktivnost pegiliranih izomera je kvalitativno slična, ali slabija od aktivnosti slobodnog interferona alfa-2b.

Maksimalne koncentracije u serumu nakon supkutane primjene postižu se za 15-44 sati, a održavaju se tijekom 48-72 sati nakon primjene doze.

Vrijednosti  $C_{max}$  i AUC lijeka PegIntron povećavaju se sukladno dozi. Srednja vrijednost prividnog volumena distribucije iznosi 0,99 l/kg.

Nakon višekratnog doziranja dolazi do kumulacije imunoreaktivnih interferona. Međutim, bio est je pokazao da se njihova biološka aktivnost samo blago pojačava.

Srednja vrijednost (SD) poluvremena eliminacije lijeka PegIntron iznosi oko 10 sati (15,3 sata), uz prividni klirens od 22,0 ml/h/kg. Mehanizmi uključeni u klirens interferona u ovjeka još nisu u potpunosti razjašnjeni. Međutim, eliminacija putem bubrega čini manji dio (oko 30%) prividnog klirensa lijeka PegIntron.

### Oštećenje funkcije bubrega

Čini se da je bubrežni klirens odgovoran za 30% ukupnog klirensa lijeka PegIntron. U ispitivanju s primjenom jedne doze lijeka (1,0 mikrogram/kg) u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom,  $C_{max}$ , AUC i poluvijek povećavali su se sukladno stupnju oštećenja bubrežne funkcije.

Nakon primjene višekratnih doza lijeka PegIntron (1,0 mikrograma/kg supkutano, svakog tjedna tijekom četiri tjedna) klirens lijeka PegIntron je smanjen za prosječno 17% u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 10-29 ml/min), odnosno za prosječno 44% u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-29 ml/minuta), u odnosu na ispitanike s normalnom bubrežnom funkcijom. Na temelju podataka iz ispitivanja primjene jedne doze, klirens u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega koji nisu bili na dijalizi bio je sličan klirensu u bolesnika koji su liječeni hemodijalizom. Bolesnicima s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega treba smanjiti dozu lijeka PegIntron u monoterapiji (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Bolesnici s klirensom kreatinina < 50 ml/min ne smiju se liječiti lijekom PegIntron u kombinaciji s ribavirinom (dvojna ili trojna terapija) (vidjeti dio 4.3).

Zbog izražene interindividualne varijabilnosti u farmakokinetici interferona preporučuje se tijekom liječenja lijekom PegIntron pomno nadzirati bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

### Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika lijeka PegIntron nije se ispitivala u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije.

### Starije osobe (≥ 65 godina)

Doz nije utjecala na farmakokinetiku lijeka PegIntron nakon jedne supkutane doze od 1,0 mikrograma/kg. Podaci pokazuju da nije potrebno prilagođavati dozu lijeka PegIntron zbog starije dobi.

### Pedijatrijska populacija

U kliničkom su ispitivanju procijenjena farmakokinetička svojstva višekratnih doza lijekova PegIntron i ribavirin (kapsule i oralna otopina) u djece i adolescenata oboljelih od kroničnog hepatitisa C. Predviđa se da će u djece i adolescenata koji primaju dozu lijeka PegIntron od 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  na tjedan, prilagođenu prema tjelesnoj površini, logaritamski transformiran procijenjeni omjer izloženosti lijeku

u intervalu doziranja biti 58% (90% CI: 141-177%) veći od onog zabilježenog u odraslim bolesnika koji su primali dozu od 1,5 µg/kg na tjedan.

#### Čimbenici koji neutraliziraju interferon

Ispitivanja čimbenika koji neutraliziraju interferon provedena su na uzorcima seruma bolesnika koji su u kliničkom ispitivanju primali PegIntron. Čimbenici koji neutraliziraju interferon su protutijela koja neutraliziraju protuvirusno djelovanje interferona. Klinička incidencija neutralizirajućih čimbenika u bolesnika koji su primali PegIntron 0,5 mikrograma/kg iznosi 1,1%.

#### Prijenos u sjemenu tekućinu

Ispitivan je prijenos ribavirina sjemenom tekućinom. Koncentracija ribavirina u sjemenjnoj tekućini je približno dva puta veća u odnosu na koncentraciju u serumu. Međutim, procijenjena je sistemska izloženost ribavirinu u partnerice nakon spolnog odnosa s liječenim bolesnikom koja i dalje ostaje iznimno mala u odnosu na terapijsku koncentraciju ribavirina u plazmi.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### PegIntron

Štetni događaji koji nisu zabilježeni tijekom kliničkih ispitivanja nisu opaženi tijekom istraživanja toksičnosti na majmunima. Trajanje tih istraživanja bilo je ograničeno na četiri tjedna zbog pojave anti-interferonskih protutijela u većine majmuna.

Nisu provedena istraživanja utjecaja lijeka PegIntron na reprodukciju. Pokazalo se da interferon alfa-2b izaziva pobačaje u primata. PegIntron bi vjerojatno imao isti učinak. Učinci na plodnost nisu utvrđeni. Nije poznato izlučuju li se sastojci ovog lijeka u mlijeko eksperimentalnih životinja ili u majčino mlijeko (vidjeti dio 4.6 za relevantne podatke o trudnoći i dojenju u ljudi). PegIntron nije pokazao genotoksičan potencijal.

Relativna netoksičnost monometoksipolietilenglikola (mPEG), koji se metabolizmom oslobađa iz lijeka PegIntron *in vivo*, dokazana je u prekliničkim ispitivanjima akutne i subkronične toksičnosti u glodavaca i majmuna, u standardnim ispitivanjima embriofetalnog razvoja i testovima mutagenosti *in vitro*.

#### PegIntron s ribavirinom

Kada se primjenjivao u kombinaciji s ribavirinom, PegIntron nije prouzročio učinke koji već nisu bili opaženi prilikom zasebne primjene tih dvaju lijekova. Najveća promjena vezana uz liječenje bila je blaga do umjerena reverzibilna anemija, koja je bila teža od anemija prouzročenih samo jednim ili drugim lijekom.

Nisu provedena istraživanja na mladim životinjama kojima bi se utvrdili učinci liječenja lijekom PegIntron na rast, razvoj, spolno sazrijevanje i ponašanje. Rezultati prekliničkih istraživanja toksičnosti na mladunčadi pokazali su malo, o dozi ovisno, smanjenje ukupnog rasta novorođenih štakora koji su dobivali ribavirin (vidjeti dio 5.3 Sažetka opisa svojstava lijeka za Rebetol ako se PegIntron daje u kombinaciji s ribavirinom).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Prašak

natrijev hidrogenfosfat, bezvodni  
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat  
saharoza  
polisorbat 80

Otapalo  
voda za injekcije

## 6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

## 6.3 Rok valjanosti

Prije rekonstitucije  
3 godine.

Nakon rekonstitucije

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u uporabi tijekom 24 sata pri 2°C - 8°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti. Ne primijeni li se odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika, te ne bi smjeli biti dulji od 24 sata pri 2°C - 8°C.

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

I prašak i otapalo nalaze se u ulošku (kristalno staklo tipa I) s dvije komore odvojene klipom od brombutilne gume. Uložak je na jednom kraju zatvoren polipropilenskom kapicom s graničnikom od brombutilne gume, a na drugom klipom od brombutilne gume.

PegIntron je dostupan u pakiranjima koja sadrže:

- 1 napunjenu brizgalicu (CLEARCLICK) s praškom i otapalom za otopinu za injekciju  
1 iglu (potisna igla)  
2 tupfera za čišćenje
- 4 napunjene brizgalice (CLEARCLICK) s praškom i otapalom za otopinu za injekciju  
4 igle (potisna igla)  
8 tupfera za čišćenje
- 12 napunjenih brizgalica (CLEARCLICK) s praškom i otapalom za otopinu za injekciju  
12 igala (potisna igla)  
24 tupfera za čišćenje

Na tržištu se ne mogu nalaziti sve veličine pakiranja.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

PegIntron napunjenu brizgalicu treba prije primjene izvaditi iz hladnjaka kako bi otapalo dostiglo sobnu temperaturu (ne iznad 25°C).

PegIntron 50 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici

Svaka napunjena brizgalica (CLEARCLICK) rekonstituira se s otapalom (voda za injekcije) koje se nalazi u ulošku s dvije komore, za primjenu najviše 0,5 ml otopine. Tijekom pripreme lijeka PegIntron za injekciju, pri mjerenju doze i davanju injekcije, izgubi se mali dio volumena. Zato svaka napunjena brizgalica sadrži nešto veću količinu otapala i PegIntron praška kako bi se osigurala primjena deklarirane doze u 0,5 ml PegIntron otopine za injekciju. Koncentracija rekonstituirane otopine je 50 mikrograma u 0,5 ml.

#### PegIntron 80 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici

Svaka napunjena brizgalica (CLEARCLICK) rekonstituira se s otapalom (voda za injekcije) koje se nalazi u ulošku s dvije komore, za primjenu najviše 0,5 ml otopine. Tijekom pripreme lijeka PegIntron za injekciju, pri mjerenju doze i davanju injekcije, izgubi se mali dio volumena. Zato svaka napunjena brizgalica sadrži nešto veću količinu otapala i PegIntron praška kako bi se osigurala primjena deklarirane doze u 0,5 ml PegIntron otopine za injekciju. Koncentracija rekonstituirane otopine je 80 mikrograma u 0,5 ml.

#### PegIntron 100 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici

Svaka napunjena brizgalica (CLEARCLICK) rekonstituira se s otapalom (voda za injekcije) koje se nalazi u ulošku s dvije komore, za primjenu najviše 0,5 ml otopine. Tijekom pripreme lijeka PegIntron za injekciju, pri mjerenju doze i davanju injekcije, izgubi se mali dio volumena. Zato svaka napunjena brizgalica sadrži nešto veću količinu otapala i PegIntron praška kako bi se osigurala primjena deklarirane doze u 0,5 ml PegIntron otopine za injekciju. Koncentracija rekonstituirane otopine je 100 mikrograma u 0,5 ml.

#### PegIntron 120 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici

Svaka napunjena brizgalica (CLEARCLICK) rekonstituira se s otapalom (voda za injekcije) koje se nalazi u ulošku s dvije komore, za primjenu najviše 0,5 ml otopine. Tijekom pripreme lijeka PegIntron za injekciju, pri mjerenju doze i davanju injekcije, izgubi se mali dio volumena. Zato svaka napunjena brizgalica sadrži nešto veću količinu otapala i PegIntron praška kako bi se osigurala primjena deklarirane doze u 0,5 ml PegIntron otopine za injekciju. Koncentracija rekonstituirane otopine je 120 mikrograma u 0,5 ml.

#### PegIntron 150 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici

Svaka napunjena brizgalica (CLEARCLICK) rekonstituira se s otapalom (voda za injekcije) koje se nalazi u ulošku s dvije komore, za primjenu najviše 0,5 ml otopine. Tijekom pripreme lijeka PegIntron za injekciju, pri mjerenju doze i davanju injekcije, izgubi se mali dio volumena. Zato svaka napunjena brizgalica sadrži nešto veću količinu otapala i PegIntron praška kako bi se osigurala primjena deklarirane doze u 0,5 ml PegIntron otopine za injekciju. Koncentracija rekonstituirane otopine je 150 mikrograma u 0,5 ml.

PegIntron se primjenjuje supkutanom injekcijom nakon rekonstitucije praška prema uputama, pričvršćivanja igle i odmjeravanja propisane doze. Cjelovite ilustrirane upute nalaze se u prilogu upute o lijeku.

Kao i kod drugih lijekova za parenteralnu primjenu, prije primjene se mora provjeriti izgled rekonstituirane otopine. Rekonstituirana otopina mora biti bistra i bezbojna. Ako je promijenila boju ili su prisutne čestice, rekonstituirana otopina se ne smije upotrijebiti. Nakon primjene doze lijeka, PegIntron napunjenu brizgalicu i neiskorištenu otopinu preostalu u njoj potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. ANGLEŠKI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Wardeweg 39  
2021 BN Haarlem  
Nizozemska

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

#### PegIntron 50 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici

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

PegIntron 80 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici  
EU/1/00/131/035  
EU/1/00/131/036  
EU/1/00/131/038

PegIntron 100 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici  
EU/1/00/131/039  
EU/1/00/131/040  
EU/1/00/131/042

PegIntron 120 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici  
EU/1/00/131/043  
EU/1/00/131/044  
EU/1/00/131/046

PegIntron 150 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici  
EU/1/00/131/047  
EU/1/00/131/048  
EU/1/00/131/050

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 25. svibnja 2000.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 25. svibnja 2010.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren



**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA NUSFAKTE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**Lijek koji više nije odobren**

**A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstva lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja odgovoran je za zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

• za zahtjev Europske agencije za lijekove;

• prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat

primetka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik,

odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**Lijek koji više nije odobren**

**PRILOG III.  
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

**Lijek koji više nije odobren**

A. OZNAČIVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**Kutija 50 mikrograma**

**1. NAZIV LIJEKA**

PegIntron 50 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
peginterferon alfa-2b

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica s praškom sadrži 50 mikrograma peginterferona alfa-2b i iz nje se dobije 50 mikrograma/0,5 ml peginterferona alfa-2b, kada se pripremi prema uputama.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat, bezvodni; natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, saharoza i polisorbitat 80. Jedna ampula s otapalom sadrži 0,7 ml vode za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

1 bočica s praškom, 1 ampula s otapalom

1 bočica s praškom, 1 ampula s otapalom, 1 štrcaljka za injekciju, 2 igle za injekciju i 1 tupfer za čišćenje

4 bočice s praškom, 4 ampule s otapalom

4 bočice s praškom, 4 ampule s otapalom, 4 štrcaljke za injekciju, 8 igala za injekciju i 4 tupfera za čišćenje

6 bočica s praškom, 6 ampula s otapalom

12 bočica s praškom, 12 ampula s otapalom, 12 štrcaljki za injekciju, 24 igle za injekciju i 12 tupfera za čišćenje

50 mikrograma/0,5 ml

**5. NAČIN I PUT(OVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za potkožnu primjenu.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Nakon pripreme za primjenu, pripremljenu otopinu treba upotrijebiti odmah ili u roku od 24 sata ako se čuva u hladnjaku (2°C - 8°C).

## 9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

## 10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Nakon izvlačenja doze, preostala otopina se mora zbrinuti.

## 11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

## 12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/00/131/001 (1 bočica s praškom, 1 ampula s otapalom)  
EU/1/00/131/002 (1 bočica s praškom, 1 ampula s otapalom, 1 štrcaljka za injekciju, 2 igle za injekciju i 1 tupfer za čišćenje)  
EU/1/00/131/003 (4 bočice s praškom, 4 ampule s otapalom)  
EU/1/00/131/004 (4 bočice s praškom, 4 ampule s otapalom, 4 štrcaljke za injekciju, 8 igala za injekciju i 4 tupfera za čišćenje)  
EU/1/00/131/005 (6 bočica s praškom, 6 ampula s otapalom)  
EU/1/00/131/026 (12 bočica s praškom, 12 ampula s otapalom, 12 štrcaljki za injekciju, 24 igle za injekciju i 12 tupfera za čišćenje)

## 13. BROJ SERIJE

Broj serije

## 14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

## 15. UPUTE ZA UPORABU

## 16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PegIntron 50 mcg

## 17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:

SN:

NN:

**Lijek koji više nije odobren**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**PegIntron 50 mikrograma - bočica s praškom**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

PegIntron 50 mikrograma prašak za injekciju  
peginterferon alfa-2b  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU I DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

50 µg/0,5 ml

**6. DRUGO**

Lijek koji više nije odobren



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**Kutija 80 mikrograma**

**1. NAZIV LIJEKA**

PegIntron 80 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
peginterferon alfa-2b

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica s praškom sadrži 80 mikrograma peginterferona alfa-2b i iz nje se  
dobije 80 mikrograma/0,5 ml peginterferona alfa-2b, kada se pripremi prema uputama.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat, bezvodni; natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, saharoza i  
polisorbat 80. Jedna ampula s otapalom sadrži 0,7 ml vode za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

1 bočica s praškom, 1 ampula s otapalom

1 bočica s praškom, 1 ampula s otapalom, 1 štrcaljka za injekciju, 2 igle za injekciju i 1 tupfer za  
čišćenje

4 bočice s praškom, 4 ampule s otapalom

4 bočice s praškom, 4 ampule s otapalom, 4 štrcaljke za injekciju, 8 igala za injekciju i 4 tupfera za  
čišćenje

6 bočica s praškom, 6 ampula s otapalom

12 bočica s praškom, 12 ampula s otapalom, 12 štrcaljki za injekciju, 24 igle za injekciju i 12 tupfera  
za čišćenje

80 mikrograma/0,5 ml

**5. NAČIN I PUT(OVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za potkožnu primjenu.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Nakon pripreme za primjenu, pripremljenu otopinu treba upotrijebiti odmah ili u roku od 24 sata ako se čuva u hladnjaku (2°C - 8°C).

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Nakon izvlačenja doze, preostala otopina se mora zbrinuti.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/00/131/006 (1 bočica s praškom, 1 ampula s otapalom)  
EU/1/00/131/007 (1 bočica s praškom, 1 ampula s otapalom, 1 štrcaljka za injekciju, 2 igle za injekciju i 1 tupfer za čišćenje)  
EU/1/00/131/008 (4 bočice s praškom, 4 ampule s otapalom)  
EU/1/00/131/009 (4 bočice s praškom, 4 ampule s otapalom, 4 štrcaljke za injekciju, 8 igala za injekciju i 4 tupfera za čišćenje)  
EU/1/00/131/010 (6 bočica s praškom, 6 ampula s otapalom)  
EU/1/00/131/027 (12 bočica s praškom, 12 ampula s otapalom, 12 štrcaljki za injekciju, 24 igle za injekciju i 12 tupfera za čišćenje)

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

PegIntron 80 mcg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**Lijek koji više nije odobren**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**PegIntron 80 mikrograma - bočica s praškom**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

PegIntron 80 mikrograma prašak za injekciju  
peginterferon alfa-2b  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU I DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

80 µg/0,5 ml

**6. DRUGO**

Lijek koji više nije odobren

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**Kutija 100 mikrograma**

**1. NAZIV LIJEKA**

PegIntron 100 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
peginterferon alfa-2b

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica s praškom sadrži 100 mikrograma peginterferona alfa-2b i iz nje se dobije 100 mikrograma/0,5 ml peginterferona alfa-2b, kada se pripremi prema uputama.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat, bezvodni; natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, saharoza i polisorbat 80. Jedna ampula s otapalom sadrži 0,7 ml vode za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

1 bočica s praškom, 1 ampula s otapalom

1 bočica s praškom, 1 ampula s otapalom, 1 štrcaljka za injekciju, 2 igle za injekciju i 1 tupfer za čišćenje

4 bočice s praškom, 4 ampule s otapalom

4 bočice s praškom, 4 ampule s otapalom, 4 štrcaljke za injekciju, 8 igala za injekciju i 4 tupfera za čišćenje

6 bočica s praškom, 6 ampula s otapalom

12 bočica s praškom, 12 ampula s otapalom, 12 štrcaljki za injekciju, 24 igle za injekciju i 12 tupfera za čišćenje

100 mikrograma/0,5 ml

**5. NAČIN I PUT(OVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za potkožnu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Nakon pripreme za primjenu, pripremljenu otopinu treba upotrijebiti odmah ili u roku od 24 sata ako se čuva u hladnjaku (2°C - 8°C).

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Nakon izvlačenja doze, preostala otopina se mora zbrinuti.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/00/131/011 (1 bočica s praškom, 1 ampula s otapalom)  
EU/1/00/131/012 (1 bočica s praškom, 1 ampula s otapalom, 1 štrcaljka za injekciju, 2 igle za injekciju i 1 tupfer za čišćenje)  
EU/1/00/131/013 (4 bočice s praškom, 4 ampule s otapalom)  
EU/1/00/131/014 (4 bočice s praškom, 4 ampule s otapalom, 4 štrcaljke za injekciju, 8 igala za injekciju i 4 tupfera za čišćenje)  
EU/1/00/131/015 (6 bočica s praškom, 6 ampula s otapalom)  
EU/1/00/131/028 (12 bočica s praškom, 12 ampula s otapalom, 12 štrcaljki za injekciju, 24 igle za injekciju i 12 tupfera za čišćenje)

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. METODE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

PegIntron 100 mcg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**Lijek koji više nije odobren**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**PegIntron 100 mikrograma - bočica s praškom**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

PegIntron 100 mikrograma prašak za injekciju  
peginterferon alfa-2b  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU I DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

100 µg/0,5 ml

**6. DRUGO**

Lijek koji više nije odobren



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**Kutija 120 mikrograma**

**1. NAZIV LIJEKA**

PegIntron 120 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
peginterferon alfa-2b

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica s praškom sadrži 120 mikrograma peginterferona alfa-2b i iz nje se dobije 120 mikrograma/0,5 ml peginterferona alfa-2b, kada se pripremi prema uputama.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat, bezvodni; natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, saharoza i polisorbat 80. Jedna ampula s otapalom sadrži 0,7 ml vode za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

1 bočica s praškom, 1 ampula s otapalom

1 bočica s praškom, 1 ampula s otapalom, 1 štrcaljka za injekciju, 2 igle za injekciju i 1 tupfer za čišćenje

4 bočice s praškom, 4 ampule s otapalom

4 bočice s praškom, 4 ampule s otapalom, 4 štrcaljke za injekciju, 8 igala za injekciju i 4 tupfera za čišćenje

6 bočica s praškom, 6 ampula s otapalom

12 bočica s praškom, 12 ampula s otapalom, 12 štrcaljki za injekciju, 24 igle za injekciju i 12 tupfera za čišćenje

120 mikrograma/0,5 ml

**5. NAČIN I PUT(OVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za potkožnu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Nakon pripreme za primjenu, pripremljenu otopinu treba upotrijebiti odmah ili u roku od 24 sata ako se čuva u hladnjaku (2°C - 8°C).

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Nakon izvlačenja doze, preostala otopina se mora zbrinuti.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/00/131/016 (1 bočica s praškom, 1 ampula s otapalom)  
EU/1/00/131/017 (1 bočica s praškom, 1 ampula s otapalom, 1 štrcaljka za injekciju, 2 igle za injekciju i 1 tupfer za čišćenje)  
EU/1/00/131/018 (4 bočice s praškom, 4 ampule s otapalom)  
EU/1/00/131/019 (4 bočice s praškom, 4 ampule s otapalom, 4 štrcaljke za injekciju, 8 igala za injekciju i 4 tupfera za čišćenje)  
EU/1/00/131/020 (6 bočica s praškom, 6 ampula s otapalom)  
EU/1/00/131/029 (12 bočica s praškom, 12 ampula s otapalom, 12 štrcaljki za injekciju, 24 igle za injekciju i 12 tupfera za čišćenje)

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

PegIntron 120 mcg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**Lijek koji više nije odobren**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**PegIntron 120 mikrograma - bočica s praškom**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

PegIntron 120 mikrograma prašak za injekciju  
peginterferon alfa-2b  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU I DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

120 µg/0,5 ml

**6. DRUGO**

Lijek koji više nije odobren

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****Kutija 150 mikrograma****1. NAZIV LIJEKA**

PegIntron 150 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
peginterferon alfa-2b

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica s praškom sadrži 150 mikrograma peginterferona alfa-2b i iz nje se dobije 150 mikrograma/0,5 ml peginterferona alfa-2b, kada se pripremi prema uputama.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat, bezvodni; natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, saharoza i polisorbitat 80. Jedna ampula s otapalom sadrži 0,7 ml vode za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

1 bočica s praškom, 1 ampula s otapalom

1 bočica s praškom, 1 ampula s otapalom, 1 štrcaljka za injekciju, 2 igle za injekciju i 1 tupfer za čišćenje

4 bočice s praškom, 4 ampule s otapalom

4 bočice s praškom, 4 ampule s otapalom, 4 štrcaljke za injekciju, 8 igala za injekciju i 4 tupfera za čišćenje

6 bočica s praškom, 6 ampula s otapalom

12 bočica s praškom, 12 ampula s otapalom, 12 štrcaljki za injekciju, 24 igle za injekciju i 12 tupfera za čišćenje

150 mikrograma/0,5 ml

**5. NAČIN I PUT(OVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za potkožnu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Nakon pripreme za primjenu, pripremljenu otopinu treba upotrijebiti odmah ili u roku od 24 sata ako se čuva u hladnjaku (2°C-8°C).

#### 9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

#### 10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Nakon izvlačenja doze, preostala otopina se mora zbrinuti.

#### 11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

#### 12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/00/131/021 (1 bočica s praškom, 1 ampula s otapalom)  
EU/1/00/131/022 (1 bočica s praškom, 1 ampula s otapalom, 1 štrcaljka za injekciju, 2 igle za injekciju i 1 tupfer za čišćenje)  
EU/1/00/131/023 (4 bočice s praškom, 4 ampule s otapalom)  
EU/1/00/131/024 (4 bočice s praškom, 4 ampule s otapalom, 4 štrcaljke za injekciju, 8 igala za injekciju i 4 tupfera za čišćenje)  
EU/1/00/131/025 (6 bočica s praškom, 6 ampula s otapalom)  
EU/1/00/131/030 (12 bočica s praškom, 12 ampula s otapalom, 12 štrcaljki za injekciju, 24 igle za injekciju i 12 tupfera za čišćenje)

#### 13. BROJ SERIJE

Broj serije

#### 14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

#### 15. UPUTE ZA UPORABU

#### 16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PegIntron 150 mcg

#### 17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**Lijek koji više nije odobren**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**PegIntron 150 mikrograma - bočica s praškom**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

PegIntron 150 mikrograma prašak za injekciju  
peginterferon alfa-2b  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU I DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

150 µg/0,5 ml

**6. DRUGO**

Lijek koji više nije odobren



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**PegIntron - ampula s otapalom**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Otapalo za PegIntron  
voda za injekcije

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

0,7 ml

**6. DRUGO**

Lijek koji više nije odobren

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija 50 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici

### 1. NAZIV LIJEKA

PegIntron 50 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici  
peginterferon alfa-2b

### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži dovoljnu količinu peginterferona alfa-2b da se dobije 50 mikrograma peginterferona alfa-2b u 0,5 ml kada se pripremi prema uputama.

### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat, bezvodni; natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, saharoza i polisorbitat 80. Otapalo: voda za injekcije.

### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici  
1 brizgalica (CLEARCLICK), 1 igla za injekciju, 2 tupfera za čišćenje  
4 brizgalice (CLEARCLICK), 4 igle za injekciju, 8 tupfera za čišćenje  
12 brizgalica (CLEARCLICK), 12 igala za injekciju i 24 tupfera za čišćenje  
50 mikrograma/0,5 ml

### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za potkožnu primjenu.  
Prije uporabe pročitajte upute o lijeku.

### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

### 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

### 8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Nakon pripreme za primjenu, pripremljenu otopinu treba upotrijebiti odmah ili u roku od 24 sata ako se čuva u hladnjaku (2°C–8°C).

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Nakon injiciranja doze, brizgalicu zbrinite u odgovarajući spremnik.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/00/131/031 (1 brizgalica, 1 igla za injekciju i 2 tupfera za čišćenje)  
EU/1/00/131/032 (4 brizgalice, 4 igle za injekciju i 8 tupfera za čišćenje)  
EU/1/00/131/034 (12 brizgalica, 12 igala za injekciju i 24 tupfera za čišćenje)

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

PegIntron 500mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Naljepnica brizgalice - PegIntron 50 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

PegIntron 50 mikrograma prašak i otapalo za injekciju  
peginterferon alfa-2b  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

50 µg/0,5 ml

**6. DRUGO**

Brizgalica (CLEARCLICK)

Lijek koji više nije odobren

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**Kutija 80 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici**

### 1. NAZIV LIJEKA

PegIntron 80 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici  
peginterferon alfa-2b

### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži dovoljnu količinu peginterferona alfa-2b da se dobije 80 mikrograma peginterferona alfa-2b u 0,5 ml kada se pripremi prema uputama.

### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat, bezvodni; natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, saharoza i polisorbit 80. Otapalo: voda za injekcije.

### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici  
1 brizgalica (CLEARCLICK), 1 igla za injekciju i 2 tupfera za čišćenje  
4 brizgalice (CLEARCLICK), 4 igle za injekciju i 8 tupfera za čišćenje  
12 brizgalica (CLEARCLICK), 12 igala za injekciju i 24 tupfera za čišćenje  
80 mikrograma/0,5 ml

### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za potkožnu primjenu.  
Prije uporabe pročitajte upute u liječu.

### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

### 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

### 8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Nakon pripreme za primjenu, pripremljenu otopinu treba upotrijebiti odmah ili u roku od 24 sata ako se čuva u hladnjaku (2°C–8°C).

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Nakon injiciranja doze, brizgalicu zbrinite u odgovarajući spremnik.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/00/131/035 (1 brizgalica, 1 igla za injekciju i 2 tupfera za čišćenje)  
EU/1/00/131/036 (4 brizgalice, 4 igle za injekciju i 8 tupfera za čišćenje)  
EU/1/00/131/038 (12 brizgalica, 12 igala za injekciju i 24 tupfera za čišćenje)

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRILLEOVOM PISMU**

PegIntron 80 mcg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadržaj 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Naljepnica brizgalice - PegIntron 80 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

PegIntron 80 mikrograma prašak i otapalo za injekciju  
peginterferon alfa-2b  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU I/ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

80 µg/0,5 ml

**6. DRUGO**

Brizgalica (CLEARCLICK)

Lijek koji više nije odobren

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**Kutija 100 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici**

### 1. NAZIV LIJEKA

PegIntron 100 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici  
peginterferon alfa-2b

### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži dovoljnu količinu peginterferona alfa-2b da se dobije 100 mikrograma peginterferona alfa-2b u 0,5 ml kada se pripremi prema uputama.

### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat, bezvodni; natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, saharoza i polisorbat 80. Otapalo: voda za injekcije.

### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici  
1 brizgalica (CLEARCLICK), 1 igla za injekciju i 2 tupfera za čišćenje  
4 brizgalice (CLEARCLICK), 4 igle za injekciju i 8 tupfera za čišćenje  
12 brizgalica (CLEARCLICK), 12 igala za injekciju i 24 tupfera za čišćenje  
100 mikrograma/0,5 ml

### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za potkožnu primjenu.  
Prije uporabe pročitajte upute u liječu.

### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

### 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

### 8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Nakon pripreme za primjenu, pripremljenu otopinu treba upotrijebiti odmah ili u roku od 24 sata ako se čuva u hladnjaku (2°C–8°C).



**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Nakon injiciranja doze, brizgalicu zbrinite u odgovarajući spremnik.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/00/131/039 (1 brizgalica, 1 igla za injekciju i 2 tupfera za čišćenje)  
EU/1/00/131/040 (4 brizgalice, 4 igle za injekciju i 8 tupfera za čišćenje)  
EU/1/00/131/042 (12 brizgalica, 12 igala za injekciju i 24 tupfera za čišćenje)

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRILLEOVOM PISMU**

PegIntron 100 mcg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadržaj 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Naljepnica brizgalice - PegIntron 100 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

PegIntron 100 mikrograma prašak i otapalo za injekciju  
peginterferon alfa-2b  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU I DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

100 µg/0,5 ml

**6. DRUGO**

Brizgalica (CLEARCLICK)

Lijek koji više nije odobren

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**Kutija 120 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici**

### 1. NAZIV LIJEKA

PegIntron 120 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici  
peginterferon alfa-2b

### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži dovoljnu količinu peginterferona alfa-2b da se dobije 120 mikrograma peginterferona alfa-2b u 0,5 ml kada se pripremi prema uputama.

### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat, bezvodni; natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, saharoza i polisorbat 80. Otapalo: voda za injekcije.

### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici  
1 brizgalica (CLEARCLICK), 1 igla za injekciju i 2 tupfera za čišćenje  
4 brizgalice (CLEARCLICK), 4 igle za injekciju i 8 tupfera za čišćenje  
12 brizgalica (CLEARCLICK), 12 igala za injekciju i 24 tupfera za čišćenje  
120 mikrograma/0,5 ml

### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za potkožnu primjenu.  
Prije uporabe pročitajte upute u liječu.

### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

### 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

### 8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Nakon pripreme za primjenu, pripremljenu otopinu treba upotrijebiti odmah ili u roku od 24 sata ako se čuva u hladnjaku (2°C–8°C).

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Nakon injiciranja doze, brizgalicu zbrinite u odgovarajući spremnik.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/00/131/043 (1 brizgalica, 1 igla za injekciju i 2 tupfera za čišćenje)  
EU/1/00/131/044 (4 brizgalice, 4 igle za injekciju i 8 tupfera za čišćenje)  
EU/1/00/131/046 (12 brizgalica, 12 igala za injekciju i 24 tupfera za čišćenje)

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRILLEOVOM PISMU**

PegIntron 120 mcg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadržaj 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Naljepnica brizgalice - PegIntron 120 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

PegIntron 120 mikrograma prašak i otapalo za injekciju  
peginterferon alfa-2b  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU I/ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

120 µg/0,5 ml

**6. DRUGO**

Brizgalica (CLEARCLICK)

Lijek koji više nije odobren

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**Kutija 150 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici**

### 1. NAZIV LIJEKA

PegIntron 150 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici  
peginterferon alfa-2b

### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži dovoljnu količinu peginterferona alfa-2b da se dobije 150 mikrograma peginterferona alfa-2b u 0,5 ml kada se pripremi prema uputama.

### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat, bezvodni; natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, saharoza i polisorbat 80. Otapalo: voda za injekcije.

### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici  
1 brizgalica (CLEARCLICK), 1 igla za injekciju i 2 tupfera za čišćenje  
4 brizgalice (CLEARCLICK), 4 igle za injekciju i 8 tupfera za čišćenje  
12 brizgalica (CLEARCLICK), 12 igala za injekciju i 24 tupfera za čišćenje  
150 mikrograma/0,5 ml

### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za potkožnu primjenu.  
Prije uporabe pročitajte upute u liječu.

### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

### 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

### 8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Nakon pripreme za primjenu, pripremljenu otopinu treba upotrijebiti odmah ili u roku od 24 sata ako se čuva u hladnjaku (2°C–8°C).

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Nakon injiciranja doze, brizgalicu zbrinite u odgovarajući spremnik.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/00/131/047 (1 brizgalica, 1 igla za injekciju i 2 tupfera za čišćenje)  
EU/1/00/131/048 (4 brizgalice, 4 igle za injekciju i 8 tupfera za čišćenje)  
EU/1/00/131/050 (12 brizgalica, 12 igala za injekciju i 24 tupfera za čišćenje)

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRILLEOVOM PISMU**

PegIntron 150 mcg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadržaj 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Naljepnica brizgalice - PegIntron 150 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

PegIntron 150 mikrograma prašak i otapalo za injekciju  
peginterferon alfa-2b  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU I DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

150 µg/0,5 ml

**6. DRUGO**

Brizgalica (CLEARCLICK)

Lijek koji više nije odobren



**Lijek koji više nije odobren**

**B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

**PegIntron 50 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**PegIntron 80 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**PegIntron 100 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**PegIntron 120 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**PegIntron 150 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
peginterferon alfa-2b

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je PegIntron i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati PegIntron
3. Kako primjenjivati PegIntron
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati PegIntron
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### 1. Što je PegIntron i za što se koristi

Djelatna tvar u ovom lijeku je protein peginterferon alfa-2b, koji pripada skupini lijekova koji se nazivaju interferoni. Interferone proizvodi Vaš imunološki sustav kako bi pomogli u borbi protiv infekcija i teških bolesti. Ovaj lijek se injicira u tijelo kako bi djelovao na imunološki sustav. Ovaj lijek se koristi za liječenje kroničnog hepatitisa C, virusne infekcije jetre.

#### Odrasli

Kombinacija ovog lijeka, ribavirina i boceprevira preporučuje se za liječenje nekih vrsta kronične infekcije virusom hepatitisa C (naziva se i HCV infekcijom) u odraslih osoba u dobi od 18 i više godina. Može se koristiti u odraslih koji prethodno nisu liječili HCV infekciju ili koji su ranije koristili lijekove koji se zovu interferoni i pegilirani interferoni.

Kombinacija ovog lijeka i ribavirina preporučuje se za odrasle bolesnike u dobi od 18 i više godina koji prethodno nisu bili liječeni ovim lijekovima. To uključuje i odrasle bolesnike koji istodobno imaju i klinički stabilnu infekciju virusom HIV-a (virus humane imunodeficijencije). Ova se kombinacija također može koristiti u liječenju odraslih bolesnika koji prethodno nisu uspješno odgovorili na liječenje interferonom alfa ili peginterferonom alfa u kombinaciji s ribavirinom ili na liječenje samo interferonom alfa.

Ako je za Vaše zdravstveno stanje uzimanje ribavirina opasno, ili Vam je već izazvao tegobe kad ste ga uzimali, liječnik će Vam vjerojatno propisati samo ovaj lijek.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

#### Djeca i adolescenti

Ovaj lijek se u kombinaciji s ribavirinom koristi u djece dobi od 3 i više godina i adolescenata koji se ranije nisu liječili od kroničnog hepatitisa C.

## 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati PegIntron

### Nemojte primjenjivati PegIntron

Morate **reći svom liječniku** prije početka liječenja ako ste Vi ili dijete o kojem skrbite:

- **alergični** na peginterferon alfa-2b ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6),
- **alergični** na bilo koji interferon,
- imali **teških srčanih tegoba**,
- imate **srčanu bolest** koja posljednjih 6 mjeseci nije dobro kontrolirana,
- bolujete od neke teške bolesti zbog koje ste vrlo slabi,
- imate autoimuni hepatitis ili bilo koji drugi poremećaj **imunološkog sustava**,
- uzimate lijekove koji potiskuju (oslabljuju) Vaš imunološki sustav,
- imate uznapredovalu, nekontroliranu **bolest jetre** (osim hepatitisa C),
- imate **bolest štitnjače** koja nije dobro kontrolirana lijekovima,
- imate **epilepsiju**, bolest koja izaziva konvulzije (napadaje),
- uzimate lijek **telbivudin** (vidjeti dio "Drugi lijekovi i PegIntron").

**Ne smijete primjenjivati** PegIntron ako se bilo što od gore navedenoga odnosi na Vas ili dijete za koje skrbite.

Osim toga, djeca i adolescenti **ne smiju** uzimati ovaj lijek ako su imali **ozbiljne neurološke ili psihičke tegobe** poput **teške depresije** ili **razmišljanja o samoubojstvu**.

Podsjetnik: molimo pročitajte i dio "Nemojte uzimati" u uputi o lijeku za **ribavirin** i **boceprevir** prije nego što ih uzmete u kombinaciji s ovim lijekom.

### Upozorenja i mjere opreza

U slučaju teške alergijske reakcije (kao što su otežano disanje, piskanje pri disanju ili koprivnjača) odmah potražite liječničku pomoć.

**Obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek**, ako ste Vi ili dijete o kojem skrbite:

- imali teški **neurološki ili psihički poremećaj** ili **uzimali neko sredstvo ovisnosti** (npr. alkohol ili droge),  
Primjena ovog lijeka nije dozvoljena u djece i adolescenata koji imaju ili su nekada imali teško psihijatrijsko stanje (vidjeti dio "Nemojte uzimati PegIntron" gore).
- ako se liječite od **psihičke bolesti** ili ste se u prošlosti liječili od bilo kojeg drugog neurološkog ili psihičkog poremećaja uključujući **depresiju** (poput osjećaja tuge, malodušnosti) ili **ponašanje koje upućuje na moguće samoubojstvo ili ubojstvo** (vidjeti dio 4. "Moguće nuspojave")
- ikada imali **srčani udar ili srčane tegobe**,
- ako imate **bolest bubrega**, liječnik Vam može propisati nižu dozu od uobičajene te će redovito tijekom liječenja pratiti vrijednosti parametara bubrežne funkcije u krvi. Ako se ovaj lijek primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom, liječnik mora Vas ili dijete o kojem skrbite pažljivije nadzirati zbog mogućeg smanjenja broja crvenih krvnih stanica.
- ako imate **cirozu** ili druge **tegobe s jetrom** (osim hepatitisa C),
- imate ili imate simptome povezane s **prehladom** ili drugom infekcijom dišnih puteva, kao što su **vrućica, kašalj** ili bilo kakva **poteškoća s disanjem**,
- ako bolujete od **šećerne bolesti** ili imate **povišen krvni tlak**, liječnik Vas ili dijete o kojem skrbite može uputiti na pregled očiju,
- imali neku ozbiljnu **bolest koja je utjecala na disanje ili krv**,
- ako imate kožne poremećaje, **psorijazu** ili **sarkoidozu**, koji se mogu pogoršati tijekom uzimanja ovog lijeka,
- ako planirate **trudnoću**, porazgovarajte o tome s liječnikom prije nego počnete uzimati ovaj lijek,
- ako ste primili **presadak organa**, bilo bubrega ili jetre, liječenje interferonom može povećati rizik od odbacivanja. Svakako o tome razgovarajte sa svojim liječnikom,
- ako se istodobno liječite zbog **HIV infekcije** (vidjeti dio "Drugi lijekovi i PegIntron"),

- ako imate ili ste prethodno imali infekciju virusom hepatitisa B, jer će Vas liječnik možda htjeti ponnije pratiti.  
Podsjetnik: Molimo pročitajte i dio "Upozorenja i mjere opreza" u uputi o lijeku za **ribavirin** prije nego što ga uzmete u kombinaciji s ovim lijekom.

**Tegobe sa zubima i usnom šupljinom** prijavljene su u bolesnika koji su primali ovaj lijek u kombinaciji s ribavirinom. Mogu se razviti **bolesti desni** koje mogu dovesti do gubitka zuba. Možda ćete imati **suha usta** ili **povraćati**, što može oštetiti zube. Važno je temeljito prati zube dvaput na dan, isprati usta ako povraćate i redovito odlaziti na preglede zuba.

Za vrijeme liječenja neki bolesnici mogu imati **tegobe s očima** ili u rijetkim slučajevima izgubiti vid. Liječnik Vas prije početka liječenja mora uputiti na očni pregled. U slučaju bilo kakvih promjena, morate obavijestiti svog liječnika i bez odlaganja obaviti kompletan očni pregled. Ako bolujete od neke bolesti koja može izazvati kasnije tegobe s očima (npr. šećerna bolest ili povišen krvni tlak), tijekom liječenja morate redovito obavljati očne preglede. Ako Vam se tegobe s očima pogoršavaju ili se pojave nove bolesti očiju, liječenje će se prekinuti.

Za vrijeme liječenja lijekom PegIntron liječnik Vam može savjetovati da pijete više tekućine kako bi se spriječio razvoj niskog krvnog tlaka.

Liječnik će provesti pretrage krvi prije početka i za vrijeme liječenja kako bi provjerio je li terapija koju primete sigurna i djelotvorna.

### Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena ovog lijeka u bolesnika mlađih od 3 godine.

### Drugi lijekovi i PegIntron

Molimo obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vam ili dijete o kojem skrbite:

- uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje lijekove ili vitamine/dodatke prehrani, uključujući lijekove koje ste nabavili bez recepta.
  - imate infekciju i **virusom humane imunodeficijencije** (HIV pozitivni) i **virusom hepatitisa C** (HCV) i uzimate lijek(ove) protiv HIV-a (nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze i/ili vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju). Liječnik će Vas nadzirati zbog znakova i simptoma ovih stanja.
    - o Uzimanje ovog lijeka u kombinaciji s ribavirinom i lijekovima protiv HIV-a može povećati rizik od metaboličke acidoze, zatajenja jetre i poremećaja krvne slike: smanjenja broja crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i stanica koje zgrušavaju krv i zovu se trombociti. Bolesnici s uznapredovalom bolešću jetre koji primaju vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju mogu imati povećan rizik od pogoršanja funkcije jetre, tako da dodavanje ovog lijeka, samog ili u kombinaciji s ribavirinom, može povećati taj rizik.
    - o Nije sigurno hoće li ribavirin promijeniti način djelovanja lijekova **zidovudin** ili **stavudin**. Stoga ćete redovito obavljati krvne pretrage kako bi se uvjerali da se HIV infekcija ne pogoršava. Ako se pogoršava, liječnik će odlučiti je li potrebno promijeniti terapiju ribavirinom. Osim toga, bolesnici koji se liječe ovim lijekom u kombinaciji s ribavirinom, a i uzimaju **zidovudin** mogu imati povećan rizik za razvoj anemije (smanjen broj crvenih krvnih stanica). Stoga se ne preporučuje uporaba zidovudina s ovim lijekom u kombinaciji s ribavirinom.
- Podsjetnik: molimo pročitajte dio "Drugi lijekovi" u uputi o lijeku za **ribavirin** prije nego što ga uzmete u kombinaciji s ovim lijekom.
- uzimate **telbivudin**. Ako uzimate **telbivudin** s ovim lijekom ili bilo kojim interferonom koji se primjenjuje injekcijom, imate povećan rizik za razvoj periferne neuropatije (utrnulost, trnci i/ili osjeti žarenja u rukama i/ili nogama). Ovi događaji mogu biti i teži. Stoga ne smijete uzimati ovaj lijek istodobno s telbivudinom.

## Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

### Trudnoća

U istraživanjima na gravidnim životinjama interferoni su ponekad izazvali pobačaj. Učinak ovog lijeka na trudnoću u ljudi nije poznat. Djevojke ili žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti pouzdanu kontracepciju za vrijeme liječenja ovim lijekom.

Ribavirin može izazvati teška oštećenja nerođenog djeteta. Stoga, Vi i Vaš partner morate koristiti **posebne mjere zaštite** pri spolnom odnosu, ako postoji bilo kakva mogućnost trudnoće:

- ako ste **djevojka** ili **žena** u reproduktivnoj dobi, koja uzima ribavirin:

morate imati negativan test na trudnoću prije liječenja, svaki mjesec za vrijeme liječenja te tijekom 4 mjeseca nakon prestanka liječenja. Morate koristiti pouzdanu kontracepciju za vrijeme uzimanja ribavirina i još 4 mjeseca nakon prestanka liječenja. O tome morate razgovarati sa svojim liječnikom.

- ako ste **muškarac** koji uzima ribavirin:

ne smijete imati spolne odnose s trudnicom bez **uporabe kondoma**. Ako vaša partnerica nije trudna, ali je u reproduktivnoj dobi, mora obavljati test na trudnoću svakog mjeseca za vrijeme Vašeg liječenja te još 7 mjeseci nakon prestanka liječenja. Vi ili Vaša partnerica morate koristiti pouzdanu kontracepciju za vrijeme Vašeg liječenja ribavirinom i još 7 mjeseci nakon prestanka liječenja. O tome morate razgovarati sa svojim liječnikom.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Stoga ne smijete **dojiti** dijete ako uzimate ovaj lijek. Obratite se svom liječniku za savjet.

Podsjetnik: molimo pročitajte dio "Trudnoća i dojenje" u uputama za lijek za **ribavirin** prije nego što ga uzmete u kombinaciji s ovim lijekom.

### Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte upravljati vozilom niti rukovati mašinama ili strojevima ako se osjećate umorno, pospano ili smeteno dok uzimate ovaj lijek.

### PegIntron sadrži saharozu

Ovaj lijek sadrži saharozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke vrste šećera, posavjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) u 0,7 ml, tj. zanemarive količine natrija.

## 3. Kako primijeniti PegIntron

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### Opći podaci o uzimanju ovog lijeka

Liječnik je odredio pravu dozu ovog lijeka na temelju Vaše tjelesne težine odnosno tjelesne težine djeteta o kojem skrbite. Ako bude potrebno, doza se može mijenjati tijekom liječenja.

Ovaj lijek je namijenjen za potkožnu primjenu. To znači da se kratkom injekcijskom iglom ubrizgava u masno tkivo koje se nalazi odmah ispod kože. Ako si sami dajete ovaj lijek, dobit ćete upute kako si pripremiti i dati injekciju. **Detaljne upute za potkožnu primjenu se nalaze na kraju ove upute (vidjeti dio "Kako da si sami date injekciju lijeka PegIntron").**

Voda za injekcije i PegIntron prašak dolaze u odvojenim ampulama. Pripremite dozu lijeka tako da vodu za injekcije dodate u PegIntron prašak. Učinite to neposredno prije davanja injekcije i lijek odmah ubrizgajte. Pažljivo promotrite izgled pripremljene otopine prije nego je upotrijebite. Otopina

mora biti bistra i bezbojna. Ne koristite otopinu ako je promijenila boju (u odnosu na originalnu) ili sadrži čestice. Nakon što si date injekciju, zbrinite neupotrijebljenu otopinu koja je preostala u bočici. Za upute o zbrinjavanju vidjeti dio 5 "Kako čuvati PegIntron".

Injekciju ovog lijeka primijenite jedanput na tjedan, uvijek u isti dan. Davanje injekcije u isto doba dana svakog tjedna pomoći će Vam da ne zaboravite uzeti lijek.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Nemojte primjenjivati veću dozu od preporučene i uzimajte lijek onoliko dugo koliko Vam je propisano.

Ako je liječnik propisao ovaj lijek zajedno s ribavirinom ili s ribavirinom i boceprevirom, molimo pročitajte uputu o lijeku za ribavirin i boceprevir prije nego započnete kombinirano liječenje.

#### Primjena u odraslih – PegIntron u kombiniranom liječenju

Kad se uzima u kombinaciji s kapsulama ribavirina, ovaj lijek se obično primjenjuje u dozi od 1,5 mikrograma po kilogramu tjelesne težine, jedanput na tjedan. Ako imate bolest bubrega, doza može biti niža, ovisno o bubrežnoj funkciji.

#### Primjena u odraslih – liječenje samo lijekom PegIntron

Kad se primjenjuje samostalno, ovaj lijek se obično daje u dozi od 0,5 ili 1,0 mikrograma po kilogramu tjelesne težine jedanput na tjedan, tijekom 6 mjeseci do godinu dana. Ako imate bolest bubrega, doza može biti niža, ovisno o funkciji bubrega. Liječnik će odrediti točnu dozu za Vas.

#### Primjena u djece u dobi od 3 i više godina i adolescenata

PegIntron će se primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom. Doza lijeka PegIntron izračunava se prema tjelesnoj visini i težini. Liječnik će odrediti točnu dozu za Vas ili djeteta za koje skrbite. Liječenje traje najdulje godinu dana, prema procjeni liječnika za Vas ili djeteta o kojem skrbite.

#### Svi bolesnici

Ako sami sebi dajete injekcije ovog lijeka, molimo budite sigurni da je doza koja Vam je propisana jasno navedena na pakiranju lijeka koji uzimate.

#### **Ako primijenite više lijeka PegIntron nego što ste trebali**

Što prije obavijestite o tome liječnika ili drugog zdravstvenog radnika, ili liječnika odnosno drugog zdravstvenog radnika djeteta o kojem skrbite.

#### **Ako ste zaboravili primijeniti PegIntron**

Uzmite/primijenite dozu ovog lijeka čim se sjetite, ali samo unutar 1-2 dana nakon zaboravljene doze. Ako je preostalo vrlo malo vremena do sljedeće injekcije, ne smijete uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu, nego nastavite s liječenjem po uobičajenom rasporedu.

Ako niste sigurni, obratite se liječniku ili ljekarniku, odnosno liječniku ili ljekarniku djeteta o kojem skrbite.

#### **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Iako se ne moraju pojaviti sve navedene nuspojave, možda ćete trebati liječničku pomoć ako nastupe. Kada se ovaj lijek uzima samostalno, za neke od ovih nuspojava manje je vjerojatno da će se pojaviti, a neke se uopće nisu pojavile.

#### **Psihijatrijske nuspojave i nuspojave središnjeg živčanog sustava:**

Neke osobe postanu depresivne kad uzimaju ovaj lijek samostalno ili u kombiniranoj terapiji s ribavirinom, a u nekim slučajevima su razmišljali o ugrožavanju života drugih ljudi, o samoubojstvu ili su iskazivali agresivno ponašanje (ponekad usmjereno protiv drugih). Neki bolesnici su stvarno počinili samoubojstvo. Zatražite hitnu liječničku pomoć ako primijetite da postajete depresivni, razmišljate o

samoubojstvu ili primijetite promjene u svom ponašanju. Zatražite pomoć člana obitelji ili bliskog prijatelja koji će Vas upozoriti na znakove depresije ili promjene u Vašem ponašanju.

*Djeca i adolescenti* su osobito skloni razvoju depresije dok se liječe ovim lijekom i ribavirinom. Odmah se obratite liječniku ili zatražite hitnu pomoć ako primijetite bilo koje simptome neuobičajenog ponašanja, ako su depresivni ili osjećaju da žele nauditi sebi ili drugima.

#### **Rast i razvoj (djeca i adolescenti):**

Za vrijeme liječenja ovim lijekom u kombinaciji s ribavirinom u trajanju do godine dana, neka djeca i adolescenti nisu narasli niti dobili na težini koliko se očekivalo. Neka djeca nisu dostigla svoju planiranu visinu unutar 1-5,5 godina nakon završetka liječenja.

**Odmah se javite liječniku** ako se tijekom liječenja pojavi bilo koja od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

#### **Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):**

- tegobe s disanjem (uključujući nedostatak zraka),
- depresivnost,
- poteškoće sa spavanjem, razmišljanjem ili koncentracijom, omaglica,
- jaka bol ili grčevi u trbuhu,
- vrućica ili zimica koje se javljaju nakon nekoliko tjedana liječenja,
- bolni ili upaljeni mišići (ponekad jako).

#### **Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):**

- bol u prsnom košu, promjene u načinu otkucaja srca,
- smetenost,
- poteškoće u održavanju budnosti, utrnulost ili trnci,
- bol u križima ili slabinama; otežano mokrenje ili nemogućnost mokrenja,
- problemi s očima ili vidom ili sluhom,
- jako ili bolno crvenilo kože ili sluznice,
- jako krvarenje iz nosa, desni ili bilo kojeg drugog dijela tijela.

#### **Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):**

- želja za samoozljeđivanjem,
- halucinacije.

#### **Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):**

- konvulzije ("napadaji"),
- krv ili krvni ugrušci u stolici (ili crna, katranasta stolica).

#### **Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):**

- želja za ozljeđivanjem drugih.

Ostale nuspojave koje su prijavljene **u odraslih osoba** uključuju:

#### **Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):**

- depresivnost, razdražljivost, poteškoće s uspjavanjem ili održavanjem sna, tjeskoba ili nervoza, poteškoće s koncentracijom, promjene raspoloženja,
- glavobolja, omaglica, osjećaj umora, zimica s tresavicom, vrućica, simptomi nalik gripi, virusna infekcija, slabost,
- otežano disanje, faringitis (upala grla), kašalj,
- bol u trbuhu, povraćanje, mučnina, proljev, gubitak teka, gubitak tjelesne težine, suha usta,
- gubitak kose, svrbež, suha koža, osip, iritacija ili crvenilo (i rijetko, oštećenje kože) na mjestu injekcije,
- smanjenje broja crvenih krvnih stanica (to može uzrokovati umor, nedostatak zraka, omaglicu), smanjenje broja određenih bijelih krvnih stanica (to Vas čini osjetljivijima na različite infekcije),
- bolovi u zglobovima i mišićima, bol u mišićima i kostima.

### Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- smanjenje broja stanica koje zgrušavaju krv, koje se zovu trombociti, što može imati za posljedicu lako nastajanje modrica i spontano krvarenje, povišena razina mokraćne kiseline u krvi (kao kod gihta), niska razina kalcija u krvi,
- smanjena aktivnost štitnjače (zbog čega se možete osjećati umorno, depresivno, biti osjetljiviji na hladnoću i imati druge simptome), pojačana aktivnost štitnjače (što može uzrokovati nervozu, nepodnošenje topline i prekomjerno znojenje, gubitak tjelesne težine, lupanje srca, nevoljno drhtanje), otečene žlijezde (otečeni limfni čvorovi), žeđ,
- promijenjeno ili agresivno ponašanje (ponekad usmjereno protiv drugih), uznemirenost, nervoza, pospanost, poteškoće sa spavanjem, neuobičajeni snovi, nedostatak interesa, gubitak spolnog nagona, problemi s erekcijom, pojačan tek, smetenost, drhtanje ruku, loša koordinacija, vrtoglavica (osjećaj vrtnje), utrnulost, bol ili trnci, pojačana ili smanjena osjetljivost na dodir, napetost mišića, bol u udovima, artritis, migrena, pojačano znojenje,
- bol ili infekcija oka, zamagljen vid, suhe ili suzne oči, promjene sluha/gubitak sluha, zvonjava u ušima,
- upala sinusa, infekcije dišnih puteva, začepljen nos ili curenje iz nosa, poteškoće s govorom, krvarenje iz nosa, pojava herpetičnih mjehurića (herpes simpleks), gljivične ili bakterijske infekcije, infekcija uha/bol u uhu,
- probavne tegobe (želučane smetnje), žgaravica, crvenilo ili ranice u ustima, osjećaj žarenja na jeziku, crvene ili krvareće desni, zatvor, crijevni plinovi, nadutost, hemoroid, ranice na jeziku, promjena osjeta okusa, problemi sa zubima, prekomjeren gubitak težine, otečeno tijelo, povećana jetra,
- psorijaza, osjetljivost kože na sunčevu svjetlost, osip s točkastim udjeljućima, crvenilo kože ili kožne promjene, otečeno lice, otečene ruke ili stopala, ekcemi (upaljena, crvena, suha koža koja svrbi, ponekad s promjenama iz kojih se cijedi tekući sadržaj), akne, koprivnjača, promijenjena kvaliteta kose, promjene na noktima, bol na mjestu injiciranja,
- tegobne, neredovite mjesečnice ili izostanak mjesečnice, ovulne i dugotrajne mjesečnice, tegobe s jajnicima ili u rodnici, bol u dojka, poremećaj spolne funkcije, iritacija prostate, česta potreba za mokrenjem,
- bol u prsima, bol pod desnim rebrenim lukom, loše osjećanje, snižen ili povišen krvni tlak, predosjećaj nesvjestice, crvenilo uz osjećaj vrućine, palpitacije (osjećaj lupanja srca), ubrzani otkucaji srca.

### Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- samoubojstvo, pokušaj samoubojstva, razmišljanja o ugrožavanju vlastitog života, napad panike, deluzije, halucinacija,
- reakcija preosjetljivosti na lijek, srčani udar, upala gušterače, bol u kostima i šećerna bolest,
- pamučaste mrlje u mrežnici (bijeke nakupine na mrežnici).

### Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- dijabetička ketoacidoza (hitno stanje zbog nakupljanja ketonskih tijela u krvi kao posljedica nekontrolirane šećerne bolesti),
- napadaji (konvulzije) i bipolarni poremećaji (poremećaji raspoloženja obilježeni naizmjeničnim epizodama tuge i uzbuđenja),
- problemi s očima koji obuhvaćaju promjene vida, oštećenje mrežnice, opstrukciju mrežnične arterije, upalu očnog živca, oticanje oka, kongestivno zatajenje srca, poremećaj srčanog ritma, perikarditis (upala srčane ovojnice), upala i degeneracija mišićnog tkiva i perifernih živaca, tegobe s bubrezima,
- sarkoidoza (bolest koju prate stalna vrućica, gubitak tjelesne težine, bol i oticanje zglobova, oštećenja kože i otečene žlijezde).

### Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- aplastična anemija, moždani udar (cerebrovaskularni događaj), toksična epidermalna nekroliza/ Stevens-Johnsonov sindrom/multiformni eritem (različite vrste osipa različitog stupnja težine, pa i sa smrtnim ishodom, kod kojih se mogu javiti mjehuri u ustima, nosu, na očima i drugim sluznicama te guljenje zahvaćenog dijela kože).
- gubitak svijesti se javlja vrlo rijetko kod primjene alfa interferona, većinom u starijih bolesnika liječenih visokim dozama.



### **Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):**

- izolirana aplazija crvene krvne loze (stanje u kojem organizam prestaje proizvoditi ili smanjeno proizvodi crvene krvne stanice). To uzrokuje tešku anemiju, čiji simptomi mogu biti neuobičajen umor i manjak energije.
- facijalna paraliza (opuštena ili obješena jedna strana lica), teške alergijske reakcije poput angioedema (alergijska bolest kože obilježena ograničenim oteklinama koje zahvaćaju kožu i potkožne slojeve te sluznice i ponekad unutarnje organe), manija (pretjerano ili nerazumno oduševljenje), perikardijalni izljev (nakupljanje tekućine između perikarda (srčane ovojnice) i samog srca), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (autoimuni upalni poremećaj koji zahvaća oči, kožu, te ušne, moždane i ovojnice kraljeznične moždine), promjena boje jezika.
- razmišljanja o ugrožavanju života drugih ljudi.
- plućna fibroza (stvaranje ožiljaka na plućima).
- plućna arterijska hipertenzija - bolest jakog suženja krvnih žila u plućima što rezultira visokim krvnim tlakom u krvnim žilama koje prenose krv iz srca u pluća. Ovo može nastupiti posebno u bolesnika s faktorima rizika poput infekcije HIV-om ili teških problema s jetrom (ciroza). Nuspojave se mogu razviti u različitim vremenskim točkama tijekom liječenja, najčešće nekoliko mjeseci nakon početka liječenja s lijekom PegIntron.
- ponovna aktivacija hepatitisa B u bolesnika koji su istodobno zaraženi virusom hepatitisa C i virusom hepatitisa B (povratak hepatitisa B).

Ako ste **odrasli bolesnik s istodobnom infekcijom virusima HCV i HIV i primате vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju**, dodavanje ovog lijeka i ribavirina može povećati rizik od mliječne acidoze, zatajenja jetre i razvoja krvnih poremećaja (smanjenja broja crvenih krvnih stanica koje prenose kisik, određenih bijelih krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcije i broja stanica koje zgrušavaju krv, koje se zovu trombociti).

Ostale nuspojave (nisu prethodno navedene) koje su se javile kod primjene ovog lijeka u kombinaciji s kapsulama ribavirina (odrasli) u bolesnika s istodobnom infekcijom virusima HCV i HIV koji primaju vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju su:

- kandidijaza usta (gljivična infekcija u ustima),
- narušen metabolizam masti,
- smanjen broj CD4 limfocita,
- smanjen tek,
- bol u leđima,
- hepatitis,
- bol u udovima,
- i razni poremećaji nalazi laboratorijskih pretraga krvi.

### **Nuspojave u djece i adolescenata**

Sljedeće nuspojave javile su se **u djece i adolescenata**:

#### **Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):**

- gutanje tekućine, omaglica, glavobolja, povraćanje, mučnina, bol u trbuhu,
- svrbež kose, suha koža, bol u zglobovima i mišićima, crvenilo na mjestu injekcije,
- razdražljivost, umor, loše osjećanje, bol, zimica, vrućica, simptomi nalik gripi, slabost,
- smanjena brzina rasta (visina i težina za dob),
- smanjenje broja crvenih krvnih stanica, što može uzrokovati umor, nedostatak zraka, omaglicu.

#### **Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):**

- gljivična infekcija, obična prehlada, herpetični mjehurići, faringitis (upala grla), upala sinusa, infekcija uha, kašalj, grlobolja, osjećaj hladnoće, bol u oku,
- smanjenje broja stanica koje zgrušavaju krv, a zovu se trombociti, što može dovesti do laganog nastajanja modrica i spontanog krvarenja, otečene žlijezde (otečeni limfni čvorovi), poremećaji nalazi krvnih pretraga funkcije štitnjače, smanjena aktivnost štitnjače, zbog čega se možete osjećati umorno, depresivno, biti osjetljiviji na hladnoću i imati druge simptome,

- želja ili pokušaj samoozljeđivanja, agresivno ponašanje, uznemirenost, ljutnja, promjene raspoloženja, nervoza ili nemir, depresija, tjeskoba, poteškoće s uspavlivanjem ili održavanjem sna, emocionalna nestabilnost, slaba kvaliteta sna, pospanost, poremećaj pažnje,
- promjena osjeta okusa, proljev, želučane smetnje, bol u ustima,
- nesvjestica, palpitacije (osjećaj lupanja srca), ubrzani otkucaji srca, crvenilo uz osjećaj vrućine, krvarenje iz nosa,
- ranice u ustima, ljuštenje usana i pucanje kutova usana, osip, crvenilo kože, svrbež, ekcem (upaljena, crvena, suha koža koja svrbi, ponekad s oštećenjima iz kojih se cijedi tekući sadržaj), akne,
- bol u leđima, mišićno-koštana bol, bol u udovima, suhoća, bol, osip, iritacija ili svrbež na mjestu injekcije.

#### **Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):**

- bolno ili otežano mokrenje, učestalo mokrenje, prekomjerna količina bjelančevina u mokraći, bolna mjesečnica,
- svrbež analnog područja (dječje gliste ili askaridi), upala želučane i crijevne sluznice, upala desni, povećana jetra,
- neuobičajeno ponašanje, emocionalni poremećaj, strah, noćne more, nevoljni drhtanje, smanjena osjetljivost na dodir, utrnulost ili trnci, bol koja sijeva uzduž jednog ili više živaca, omamljenost,
- krvarenje iz sluznice koja oblaže unutarnju površinu kapaka, svrbež očiju, bol u oku, zamagljen vid, nepodnošenje svjetla,
- snižen krvni tlak, bljedilo, osjećaj nelagode u nosu, curenje nosa, piskanje pri disanju, otežano disanje, bol ili nelagoda u prsima,
- crvenilo, oticanje, bol kože, herpes zoster, osjetljivost kože na sunčevu svjetlost, osip s točkastim uzdignućima, promjena boje kože, ljuštenje kože, skraćivanje mišićnog tkiva, trzanje mišića, bol u licu, stvaranje modrica.

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

Podsjetnik odraslim bolesnicima kojima je propisano kombinirano liječenje ovim lijekom, boceprevirom i ribavirinom: Molimo pročitajte dio "Moguće nuspojave" u uputi o lijeku za navedene lijekove.

#### **5. Kako čuvati PegIntron**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza "Rok valjanosti".

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C).

Pripremljenu otopinu (otopinu koju ste pripremili dodavanjem vode za injekcije u PegIntron prašak) primijenite odmah ili u roku od 24 sata, ako se čuva u hladnjaku (2°C–8°C).

Ne smijete upotrijebiti ovaj lijek ako primijetite da je prašak, koji mora biti bijeli, promijenio boju. Pripremljena otopina mora biti bistra i bezbojna. Ne smijete upotrijebiti otopinu ako je promijenila boju ili sadrži čestice. PegIntron bočice namijenjene su samo za jednokratnu uporabu. Neupotrijebljeni sadržaj potrebno je zbrinuti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što PegIntron sadrži

- Djelatna tvar je peginterferon alfa-2b.

#### PegIntron 50 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži 50 mikrograma peginterferona alfa-2b, mjereno na bazi proteina.

Iz jedne bočice dobiva se 50 mikrograma/0,5 ml otopine, kada se pripremi prema uputama.

#### PegIntron 80 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži 80 mikrograma peginterferona alfa-2b, mjereno na bazi proteina.

Iz jedne bočice dobiva se 80 mikrograma/0,5 ml otopine, kada se pripremi prema uputama.

#### PegIntron 100 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži 100 mikrograma peginterferona alfa-2b, mjereno na bazi proteina.

Iz jedne bočice dobiva se 100 mikrograma/0,5 ml otopine, kada se pripremi prema uputama.

#### PegIntron 120 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži 120 mikrograma peginterferona alfa-2b, mjereno na bazi proteina.

Iz jedne bočice dobiva se 120 mikrograma/0,5 ml otopine, kada se pripremi prema uputama.

#### PegIntron 150 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži 150 mikrograma peginterferona alfa-2b, mjereno na bazi proteina.

Iz jedne bočice dobiva se 150 mikrograma/0,5 ml otopine, kada se pripremi prema uputama.

- Drugi sastojci su:

Prašak: natrijev hidrogenfosfat bez vode, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, saharoza i polisorbit 80.

Otapalo: voda za injekcije.

### Kako PegIntron izgleda i sadržaj pakiranja

Ovaj lijek je prašak i otapalo (tekućina) za otopinu za injekciju.

Bijeli prašak nalazi se u staklenoj bočici volumena 2 ml, a bistro i bezbojno otapalo nalazi se u staklenoj ampuli volumena 2 ml.

PegIntron je dostupan u različitim veličinama pakiranja:

- 1 bočica s praškom za otopinu za injekciju i 1 ampula s otapalom za injekciju;
- 1 bočica s praškom za otopinu za injekciju, 1 ampula s otapalom za injekciju, 1 štrcaljka za injekciju, 2 igle za injekciju i 1 tupfer za čišćenje;
- 4 bočice s praškom za otopinu za injekciju i 4 ampule s otapalom za injekciju;
- 4 bočice s praškom za otopinu za injekciju, 4 ampule s otapalom za injekciju, 4 štrcaljke za injekciju, 8 igala za injekciju i 4 tufpera za čišćenje;
- 6 bočica s praškom za otopinu za injekciju i 6 ampula s otapalom za injekciju;
- 12 bočica s praškom za otopinu za injekciju, 12 ampula s otapalom za injekciju, 12 štrcaljki za injekciju, 24 igle za injekciju i 12 tufpera za čišćenje.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 9 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6114 200  
msdeest@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
clic@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 2900  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s.r.o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

Ova uputa je zadnji puta revizirana u MM/GGGG.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

## Kako da si sami date injekciju lijeka PegIntron?

Vaš zdravstveni radnik će Vas uputiti kako da si sami date injekciju lijeka PegIntron. Ne pokušavajte si dati injekciju ako niste sigurni da razumijete postupak i uvjete davanja injekcije. Sljedeće upute objašnjavaju kako ćete sami sebi dati injekciju lijeka PegIntron. Pažljivo pročitajte upute i slijedite ih korak po korak.

### Priprema

**Prije nego što počnete, prikupite sve što Vam je potrebno:**

- bočicu PegIntron praška za injekciju;
- ampulu s vodom za injekcije – otapalom s kojim ćete pripremiti PegIntron injekciju;
- štrcaljku od 1 ml;
- dugačku iglu (primjerice 0,8 x 40 mm [21 gauge]) kojom ćete dodati vodu za injekcije u bočicu s PegIntron praškom;
- kratku iglu za potkožnu injekciju (primjerice 0,3 x 13 mm [30 gauge]);
- tupfer za čišćenje.

Dobro operite ruke.

### Priprema PegIntron praška za injekciju

Prije pripreme za primjenu, ovaj lijek može biti u obliku bijele tablete koja može biti cijela ili razlomljena na komadiće, ili bijelog praška.

Kada se cijela količina otapala pomiješa s cijelom količinom PegIntron praška, otopina će imati točnu koncentraciju koja Vam je potrebna za odmjerenje doze (tj. 0,5 ml otopine sadrži deklariranu količinu lijeka).

Tijekom pripreme ovog lijeka za primjenu kao i prilikom odmjerenja i injiciranja doze izgubi se mala količina otopine. Stoga svaka bočica sadrži dodatnu količinu otapala i PegIntron praška kako bi se osigurala primjena deklarirane doze u 0,5 ml PegIntron otopine za injekciju.

- Skinite zaštitni zatvarač s bočice s lijekom PegIntron.
- Očistite gumeni vrh bočice tupferom za čišćenje. Možete sačuvati tupfer da očistite kožu na mjestu injekcije.
- Izvadite štrcaljku iz omota i **nemojte dodirivati vrh štrcaljke.**
- Uzmite dugačku iglu i čvrsto je nataknuti na vrh štrcaljke.
- Skinite štitičnik s igle ne dodirujući iglu i držite štrcaljku s nataknutom iglom u ruci.
- Nježno kucnite po ampuli s otapalom kako bi sva tekućina pala na dno ampule.
- Otrgnite vrh ampule s otapalom.
- Uvedite iglu u ampulu s otapalom i izvucite cijelu količinu otapala.
- Zatim ubodite iglu kroz gumeni vrh bočice lijeka PegIntron. Nježno prislonite vrh igle na staklenu stijenku bočice i nemojte rukama dodirivati očišćeni vrh bočice.
- Ubrizgajte otapalo **POLAGANO**, usmjeravajući mlaz tekućine na staklenu stijenku bočice. Nemojte usmjeravati mlaz izravno na tabletu ili prašak i nemojte tekućinu ubrizgati naglo jer će se stvoriti previše mjehurića. Otopina se može nekoliko minuta doimati mutnom ili zapjenjenom. To se može očekivati i nije razlog za zabrinutost.
- Otopite cijeli sadržaj tako da bočicu s lijekom PegIntron njišete nježnim kružnim pokretima dok su zatvarač i igla pričvršćeni na nju. **Nemojte tresti bočicu**, nego je lagano preokrećite dok se ne otopi sav prašak na vrhu bočice. Sadržaj bi sada trebao biti potpuno otopljen.
- Postavite bočicu uspravno i pustite da svi mjehurići prisutni u otopini dođu na vrh. Kada se mjehurići popnu na vrh, otopina bi trebala biti bistra, s malim prstenom mjehurića oko vrha. Tu otopinu upotrijebite odmah. Ako se ne može odmah upotrijebiti, može se čuvati u hladnjaku najdulje 24 sata.

### Odmjeravanje doze lijeka PegIntron iz pripremljenog praška za injekciju

Jednom rukom okrenite naopako bočicu i štrcaljku. Pazite da se vrh igle nalazi u pripremljenoj PegIntron otopini. Drugom ćete rukom moći pomicati klip. Polako povlačite klip kako biste u štrcaljku izvukli malo više od točne doze koju Vam je propisao liječnik.

Držite štrcaljku tako da je igla u bočici okrenuta prema gore. Skinite štrcaljku s dugačke igle tako da igla ostane u bočici i nemojte pritom dodirivati vrh štrcaljke. Uzmite kratku iglu i čvrsto je natakните na vrh štrcaljke. Skinite štitnik s igle na štrcaljki i provjerite ima li u štrcaljki mjehurića zraka. Ako vidite mjehuriće, malo povucite klip, nježno lupkajte po štrcaljki držeći je iglom usmjerenom prema gore dok mjehurići ne nestanu. Polagano gurnite klip nazad do točne doze. Vratite štitnik za iglu i odložite štrcaljku s iglom na ravnu površinu.

Provjerite je li otopina na sobnoj temperaturi do 25°C. Ako je otopina hladna, zagrijte štrcaljku između dlanova. Prije primjene pregledajte pripremljenu otopinu. Ne smijete je upotrijebiti ako je promijenila boju ili su u njoj prisutne čestice. Sada ste spremni za injiciranje doze.

#### Injiciranje otopine

Odaberite mjesto na tijelu u koje ćete dati injekciju. Najbolja mjesta za injekciju su područja gdje se između kože i mišića nalazi sloj masnog tkiva, kao što su: bedro, vanjska strana nadlaktice (možda ćete trebati pomoć druge osobe za ovo mjesto) ili trbuh (osim pupka i područja struka). Ako ste izuzetno vitki, za davanje injekcije koristite samo bedro ili vanjsku stranu nadlaktice.

**Svaki puta dajte injekciju na drugo mjesto na tijelu.**

Očistite i dezinficirajte kožu na mjestu gdje ćete dati injekciju. Pričekajte da se to područje osuši. Skinite štitnik s igle. Jednom rukom uhvatite između dva prsta dio kože koji nije jako napet. Drugom rukom uzmite štrcaljku i držite je kao olovku. Ubodite iglom nabor kože koji držite između prstiju, pod kutom od približno 45°. Nakon što ubodete iglu, maknite ruku kojom ste držali nabor kože i njome držite tijelo štrcaljke. Jednom rukom vrlo polagano povucite klip. Ako u štrcaljku uđe krv, to znači da je igla probola krvnu žilu. Nemojte injicirati na to mjesto. Izvucite iglu i ponovite postupak. Injicirajte otopinu tako što ćete nježno pritisnuti klip sve do kraja. Izvucite iglu ravno iz kože. Po potrebi pritisnite mjesto injiciranja nekoliko sekundi malim tupferom ili sterilnom gazom. Nemojte masirati mjesto injekcije. Krvotok, prekrijte ga flasterom. Bočicu, ampulu i pribor za injiciranje namijenjen za jednokratnu primjenu morate zbrinuti. Štrcaljku i igle treba odložiti na siguran način u zatvoren spremnik.

Lijek koji više nije odobren

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

**PegIntron 50 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici**  
**PegIntron 80 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici**  
**PegIntron 100 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici**  
**PegIntron 120 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici**  
**PegIntron 150 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici**  
peginterferon alfa-2b

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je PegIntron i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati PegIntron
3. Kako primjenjivati PegIntron
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati PegIntron
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### 1. Što je PegIntron i za što se koristi

Djelatna tvar u ovom lijeku je protein peginterferon alfa-2b, koji pripada skupini lijekova koji se nazivaju interferoni. Interferone proizvodi Vaš imunološki sustav kako bi pomogli u borbi protiv infekcija i teških bolesti. Ovaj lijek se injicira u tijelo kako bi djelovao na imunološki sustav. Ovaj lijek se koristi za liječenje kroničnog hepatitisa C, virusne infekcije jetre.

#### Odrasli

Kombinacija ovog lijeka, ribavirina i boceprevira preporučuje se za liječenje nekih vrsta kronične infekcije virusom hepatitisa C (naziva se i HCV infekcijom) u odraslih osoba u dobi od 18 i više godina. Može se koristiti u odraslih koji prethodno nisu liječili HCV infekciju ili koji su ranije koristili lijekove koji se zovu interferoni i pegilirani interferoni.

Kombinacija ovog lijeka i ribavirina preporučuje se za odrasle bolesnike u dobi od 18 i više godina koji prethodno nisu bili liječeni ovim lijekovima. To uključuje i odrasle bolesnike koji istodobno imaju i klinički stabilnu infekciju virusom HIV-a (virus humane imunodeficijencije). Ova se kombinacija također može koristiti u liječenju odraslih bolesnika koji prethodno nisu uspješno odgovorili na liječenje interferonom alfa ili peginterferonom alfa u kombinaciji s ribavirinom ili na liječenje samo interferonom alfa.

Ako je za Vaše zdravstveno stanje uzimanje ribavirina opasno, ili Vam je već izazvao tegobe kad ste ga uzimali, liječnik će Vam vjerojatno propisati samo ovaj lijek.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

#### Djeca i adolescenti

Ovaj lijek se u kombinaciji s ribavirinom koristi u djece dobi od 3 i više godina i adolescenata koji se ranije nisu liječili od kroničnog hepatitisa C.



## 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati PegIntron

### Nemojte primjenjivati PegIntron

Morate **reći svom liječniku** prije početka liječenja ako ste Vi ili dijete o kojem skrbite:

- **alergični** na peginterferon alfa-2b ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6),
- **alergični** na bilo koji interferon,
- imali **teških srčanih tegoba**,
- imate **srčanu bolest** koja posljednjih 6 mjeseci nije dobro kontrolirana,
- bolujete od neke teške bolesti zbog koje ste vrlo slabi,
- imate autoimuni hepatitis ili bilo koji drugi poremećaj **imunološkog sustava**,
- uzimate lijekove koji potiskuju (oslabljuju) Vaš imunološki sustav,
- imate uznapredovalu, nekontroliranu **bolest jetre** (osim hepatitisa C),
- imate **bolest štitnjače** koja nije dobro kontrolirana lijekovima,
- imate **epilepsiju**, bolest koja izaziva konvulzije (napadaje),
- uzimate lijek **telbivudin** (vidjeti dio "Drugi lijekovi i PegIntron"),

**Ne smijete primjenjivati** PegIntron ako se bilo što od gore navedenoga odnosi na Vas ili dijete za koje skrbite.

Osim toga, djeca i adolescenti **ne smiju** uzimati ovaj lijek ako su imali **ozbiljne neurološke ili psihičke tegobe** poput **teške depresije** ili **razmišljanja o samoubojstvu**.

Podsjetnik: molimo pročitajte i dio "Nemojte uzimati" u uputi o lijeku za **ribavirin** i **boceprevir** prije nego što ih uzmete u kombinaciji s ovim lijekom.

### Upozorenja i mjere opreza

U slučaju teške alergijske reakcije (kao što su otežano disanje, piskanje pri disanju ili koprivnjača) odmah potražite liječničku pomoć.

**Obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek**, ako ste Vi ili dijete o kojem skrbite:

- imali teški **neurološki ili psihički poremećaj** ili **uzimali neko sredstvo ovisnosti** (npr. alkohol ili droge),  
Primjena ovog lijeka nije dozvoljena u djece i adolescenata koji imaju ili su nekada imali teško psihijatrijsko stanje (vidjeti dio "Nemojte uzimati PegIntron" gore).
- ako se liječite od **psihičke bolesti** ili ste se u prošlosti liječili od bilo kojeg drugog neurološkog ili psihičkog poremećaja uključujući **depresiju** (poput osjećaja tuge, malodušnosti) ili **ponašanje koje upućuje na moguće samoubojstvo ili ubojstvo** (vidjeti dio 4. "Moguće nuspojave")
- ikada imali **srčani udar ili srčane tegobe**,
- ako imate **bolest bubrega**, liječnik Vam može propisati nižu dozu od uobičajene te će redovito tijekom liječenja pratiti vrijednosti parametara bubrežne funkcije u krvi. Ako se ovaj lijek primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom, liječnik mora Vas ili dijete o kojem skrbite pažljivije nadzirati zbog mogućeg smanjenja broja crvenih krvnih stanica.
- ako imate **cirozu** ili druge **tegobe s jetrom** (osim hepatitisa C),
- imate ili imate simptome povezane s **prehladom** ili drugom infekcijom dišnih puteva, kao što su **vrućica, kašalj** ili bilo kakva **poteškoća s disanjem**,
- ako bolujete od **šećerne bolesti** ili imate **povišen krvni tlak**, liječnik Vas ili dijete o kojem skrbite može uputiti na pregled očiju,
- imali neku ozbiljnu **bolest koja je utjecala na disanje ili krv**,
- ako imate kožne poremećaje, **psorijazu** ili **sarkoidozu**, koji se mogu pogoršati tijekom uzimanja ovog lijeka,
- ako planirate **trudnoću**, porazgovarajte o tome s liječnikom prije nego počnete uzimati ovaj lijek,
- ako ste primili **presadak organa**, bilo bubrega ili jetre, liječenje interferonom može povećati rizik od odbacivanja. Svakako o tome razgovarajte sa svojim liječnikom,
- ako se istodobno liječite zbog **HIV infekcije** (vidjeti dio "Drugi lijekovi i PegIntron"),

- ako imate ili ste prethodno imali infekciju virusom hepatitisa B, jer će Vas liječnik možda htjeti pomnije pratiti.  
Podsjetnik: Molimo pročitajte i dio "Upozorenja i mjere opreza" u uputi o lijeku za **ribavirin** prije nego što ga uzmete u kombinaciji s ovim lijekom.

**Tegobe sa zubima i usnom šupljinom** prijavljene su u bolesnika koji su primali ovaj lijek u kombinaciji s ribavirinom. Mogu se razviti **bolesti desni** koje mogu dovesti do gubitka zuba. Možda ćete imati **suha usta** ili **povraćati**, što može oštetiti zube. Važno je temeljito prati zube dvaput na dan, isprati usta ako povraćate i redovito odlaziti na preglede zuba.

Za vrijeme liječenja neki bolesnici mogu imati **tegobe s očima** ili u rijetkim slučajevima izgubiti vid. Liječnik Vas prije početka liječenja mora uputiti na očni pregled. U slučaju bilo kakvih promjena, morate obavijestiti svog liječnika i bez odlaganja obaviti kompletan očni pregled. Ako bolujete od neke bolesti koja može izazvati kasnije tegobe s očima (npr. šećerna bolest ili povišen krvni tlak), tijekom liječenja morate redovito obavljati očne preglede. Ako Vam se tegobe s očima pogoršaju ili se pojave nove bolesti očiju, liječenje će se prekinuti.

Za vrijeme liječenja lijekom PegIntron liječnik Vam može savjetovati da pijete više tekućine kako bi se spriječio razvoj niskog krvnog tlaka.

Liječnik će provesti pretrage krvi prije početka i za vrijeme liječenja kako bi provjerio je li terapija koju primete sigurna i djelotvorna.

### Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena ovog lijeka u bolesnika mlađih od 3 godine.

### Drugi lijekovi i PegIntron

Molimo obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vam ili dijete o kojem skrbite:

- uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje lijekove ili vitamine/dodatke prehrani, uključujući lijekove koje ste nabavili bez recepta.
  - imate infekciju i **virusom humane imunodeficijencije** (HIV pozitivni) i **virusom hepatitisa C** (HCV) i uzimate lijek(ove) protiv HIV-a (nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze i/ili vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju). Liječnik će Vas nadzirati zbog znakova i simptoma ovih stanja.
    - o Uzimanje ovog lijeka u kombinaciji s ribavirinom i lijekovima protiv HIV-a može povećati rizik od liječne acidoze, zatajenja jetre i poremećaja krvne slike: smanjenja broja crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i stanica koje zgrušavaju krv i zovu se trombociti. Bolesnici s uznapredovalom bolešću jetre koji primaju vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju mogu imati povećan rizik od pogoršanja funkcije jetre, tako da dodavanje ovog lijeka, samog ili u kombinaciji s ribavirinom, može povećati taj rizik.
    - o Nije sigurno hoće li ribavirin promijeniti način djelovanja lijekova **zidovudin** ili **stavudin**. Stoga ćete redovito obavljati krvne pretrage kako bi se uvjerali da se HIV infekcija ne pogoršava. Ako se pogoršava, liječnik će odlučiti je li potrebno promijeniti terapiju ribavirinom. Osim toga, bolesnici koji se liječe ovim lijekom u kombinaciji s ribavirinom, a uzimaju i **zidovudin** mogu imati povećan rizik za razvoj anemije (smanjen broj crvenih krvnih stanica). Stoga se ne preporučuje uporaba zidovudina s ovim lijekom u kombinaciji s ribavirinom.
- Podsjetnik: molimo pročitajte dio "Drugi lijekovi" u uputi o lijeku za **ribavirin** prije nego što ga uzmete u kombinaciji s ovim lijekom.
- uzimate **telbivudin**. Ako uzimate **telbivudin** s ovim lijekom ili bilo kojim interferonom koji se primjenjuje injekcijom, imate povećan rizik za razvoj periferne neuropatije (utrnulost, trnci i/ili osjeti žarenja u rukama i/ili nogama). Ovi događaji mogu biti i teži. Stoga ne smijete uzimati ovaj lijek istodobno s telbivudinom.

## Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

### Trudnoća

U istraživanjima na gravidnim životinjama interferoni su ponekad izazvali pobačaj. Učinak ovog lijeka na trudnoću u ljudi nije poznat. Djevojke ili žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti pouzdanu kontracepciju za vrijeme liječenja ovim lijekom.

Ribavirin može izazvati teška oštećenja nerođenog djeteta. Stoga, Vi i Vaš partner morate koristiti **posebne mjere zaštite** pri spolnom odnosu, ako postoji bilo kakva mogućnost trudnoće:

- ako ste **djevojka** ili **žena** u reproduktivnoj dobi, koja uzima ribavirin:

morate imati negativan test na trudnoću prije liječenja, svaki mjesec za vrijeme liječenja te tijekom 4 mjeseca nakon prestanka liječenja. Morate koristiti pouzdanu kontracepciju za vrijeme uzimanja ribavirina i još 4 mjeseca nakon prestanka liječenja. O tome morate razgovarati sa svojim liječnikom.

- ako ste **muškarac** koji uzima ribavirin:

ne smijete imati spolne odnose s trudnicom bez **uporabe kondoma**. Ako vaša partnerica nije trudna, ali je u reproduktivnoj dobi, mora obavljati test na trudnoću svakog mjeseca za vrijeme Vašeg liječenja te još 7 mjeseci nakon prestanka liječenja. Vi ili Vaša partnerica morate koristiti pouzdanu kontracepciju za vrijeme Vašeg liječenja ribavirinom i još 7 mjeseci nakon prestanka liječenja. O tome morate razgovarati sa svojim liječnikom.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Stoga ne smijete **dojiti** dijete ako uzimate ovaj lijek. Obratite se svom liječniku za savjet.

Podsjetnik: molimo pročitajte dio "Trudnoća i dojenje" u uputama za lijek za **ribavirin** prije nego što ga uzmete u kombinaciji s ovim lijekom.

## Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte upravljati vozilom niti rukovati drugim vozilima ili strojevima ako se osjećate umorno, pospano ili smeteno dok uzimate ovaj lijek.

## PegIntron sadrži saharozu

Ovaj lijek sadrži saharozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke vrste šećera, posavjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) u 0,7 ml, tj. zanemarive količine natrija.

## 3. Kako primijeniti PegIntron

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### Opći podaci o uzimanju ovog lijeka

Liječnik je odredio pravu dozu ovog lijeka na temelju Vaše tjelesne težine odnosno tjelesne težine djeteta o kojem skrbite. Ako bude potrebno, doza se može mijenjati tijekom liječenja.

PegIntron je namijenjen za potkožnu primjenu. To znači da se kratkom iglom ubrizgava u masno tkivo odmah ispod kože. Ako si sami dajete ovaj lijek, dobit ćete upute kako si pripremiti i dati injekciju.

**Detaljne upute za potkožnu primjenu se nalaze na kraju ove upute (vidjeti DODATAK UPUTI O LIJEKU "Kako koristiti PegIntron napunjenu brizgalicu").**

Pripremite dozu neposredno prije nego je namjeravate injicirati i odmah je primijenite. Pažljivo promotrite izgled pripremljene otopine prije nego je primijenite. Otopina mora biti bistra i bezbojna. Ne koristite otopinu ako je promijenila boju (u odnosu na originalnu) ili sadrži čestice. Nakon što si

date injekciju, zbrinite PegIntron napunjenu brizgalicu (CLEARCLICK) s preostalom neupotrijebljenom otopinom. Za upute o zbrinjavanju vidjeti dio 5 "Kako čuvati PegIntron".

Injekciju ovog lijeka primijenite jedanput na tjedan, uvijek u isti dan. Davanje injekcije u isto doba dana svakog tjedna pomoći će Vam da ne zaboravite uzeti lijek.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Nemojte primjenjivati veću dozu od preporučene i uzimajte lijek onoliko dugo koliko Vam je propisano.

Ako je liječnik propisao ovaj lijek zajedno s ribavirinom ili s ribavirinom i boceprevirom, molimo pročitajte uputu o lijeku za ribavirin i boceprevir prije nego započnete kombinirano liječenje.

#### Primjena u odraslih – PegIntron u kombiniranom liječenju

Kad se uzima u kombinaciji s kapsulama ribavirina, ovaj lijek se obično primjenjuje u dozi od 1,5 mikrograma po kilogramu tjelesne težine, jedanput na tjedan. Ako imate bolest bubrega, doza može biti niža, ovisno o bubrežnoj funkciji.

#### Primjena u odraslih – liječenje samo lijekom PegIntron

Kad se primjenjuje samostalno, ovaj lijek se obično daje u dozi od 0,5 ili 1,0 mikrograma po kilogramu tjelesne težine jedanput na tjedan, tijekom 6 mjeseci do godinu dana. Ako imate bolest bubrega, doza može biti niža, ovisno o funkciji bubrega. Liječnik će odrediti točnu dozu za Vas.

#### Primjena u djece u dobi od 3 i više godina i adolescenata

PegIntron će se primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom. Doza lijeka PegIntron izračunava se prema tjelesnoj visini i težini. Liječnik će odrediti točnu dozu za Vas ili djeteta za koje skrbite. Liječenje traje najdulje godinu dana, prema procjeni liječnika za Vas ili djeteta o kojem skrbite.

#### Svi bolesnici

Ako sami sebi dajete injekcije ovog lijeka, molimo budite sigurni da je doza koja Vam je propisana jasno navedena na pakiranju lijeka koji uzimate.

#### **Ako primijenite više lijeka PegIntron nego što ste trebali**

Što prije obavijestite o tome liječnika ili drugog zdravstvenog radnika, ili liječnika odnosno drugog zdravstvenog radnika djeteta o kojem skrbite.

#### **Ako ste zaboravili primijeniti PegIntron**

Uzmite/primijenite dozu ovog lijeka čim se sjetite, ali samo unutar 1-2 dana nakon zaboravljene doze. Ako je preostalo vrlo malo vremena do sljedeće injekcije, ne smijete uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu, nego nastavite s liječenjem po uobičajenom rasporedu.

Ako niste sigurni, obratite se liječniku ili ljekarniku, odnosno liječniku ili ljekarniku djeteta o kojem skrbite.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Iako se ne moraju pojaviti sve navedene nuspojave, možda ćete trebati liječničku pomoć ako nastupe. Kada se ovaj lijek uzima samostalno, za neke od ovih nuspojava manje je vjerojatno da će se pojaviti, a neke se uopće nisu pojavile.

#### **Psihijatrijske nuspojave i nuspojave središnjeg živčanog sustava:**

Neke osobe postanu depresivne kad uzimaju ovaj lijek samostalno ili u kombiniranoj terapiji s ribavirinom, a u nekim slučajevima su razmišljali o ugrožavanju života drugih ljudi, o samoubojstvu ili su iskazivali agresivno ponašanje (ponekad usmjereno protiv drugih). Neki bolesnici su stvarno počinili samoubojstvo. Zatražite hitnu liječničku pomoć ako primijetite da postajete depresivni, razmišljate o

samoubojstvu ili primijetite promjene u svom ponašanju. Zatražite pomoć člana obitelji ili bliskog prijatelja koji će Vas upozoriti na znakove depresije ili promjene u Vašem ponašanju.

*Djeca i adolescenti* su osobito skloni razvoju depresije dok se liječe ovim lijekom i ribavirinom. Odmah se obratite liječniku ili zatražite hitnu pomoć ako primijetite bilo koje simptome neuobičajenog ponašanja, ako su depresivni ili osjećaju da žele nauditi sebi ili drugima.

#### **Rast i razvoj (djeca i adolescenti):**

Za vrijeme liječenja ovim lijekom u kombinaciji s ribavirinom u trajanju do godine dana, neka djeca i adolescenti nisu narasli niti dobili na težini koliko se očekivalo. Neka djeca nisu dostigla svoju planiranu visinu unutar 1-5,5 godina nakon završetka liječenja.

**Odmah se javite svom liječniku** ako se tijekom liječenja pojavi bilo koja od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

#### **Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):**

- tegobe s disanjem (uključujući nedostatak zraka),
- depresivnost,
- poteškoće sa spavanjem, razmišljanjem ili koncentracijom, omaglica,
- jaka bol ili grčevi u truhu,
- vrućica ili zimica koje se javljaju nakon nekoliko tjedana liječenja
- bolni ili upaljeni mišići (ponekad jako).

#### **Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):**

- bol u prsnom košu, promjene u načinu otkucaja srca,
- smetenost,
- poteškoće u održavanju budnosti, utrnulost ili trnjenje
- bol u križima ili slabinama; otežano mokrenje ili nemogućnost mokrenja,
- problemi s očima ili vidom ili sluhom,
- jako ili bolno crvenilo kože ili sluznice,
- jako krvarenje iz nosa, desni ili bilo kojeg drugog dijela tijela.

#### **Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):**

- želja za samoozljeđivanjem,
- halucinacije.

#### **Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):**

- konvulzije ("napadaji"),
- krv ili krvni ugrušci u stolici (ili crna, katranasta stolica).

#### **Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):**

- želja za ozljeđivanjem drugih.

Ostale nuspojave koje su prijavljene **u odraslih osoba** uključuju:

#### **Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):**

- depresivnost, razdražljivost, poteškoće s uspjavanjem ili održavanjem sna, tjeskoba ili nervoza, poteškoće s koncentracijom, promjene raspoloženja,
- glavobolja, omaglica, osjećaj umora, zimica s tresavicom, vrućica, simptomi nalik gripi, virusna infekcija, slabost,
- otežano disanje, faringitis (upala grla), kašalj,
- bol u truhu, povraćanje, mučnina, proljev, gubitak teka, gubitak tjelesne težine, suha usta,
- gubitak kose, svrbež, suha koža, osip, iritacija ili crvenilo (i rijetko, oštećenje kože) na mjestu injekcije,
- smanjenje broja crvenih krvnih stanica (to može uzrokovati umor, nedostatak zraka, omaglicu), smanjenje broja određenih bijelih krvnih stanica (to Vas čini osjetljivijima na različite infekcije),
- bolovi u zglobovima i mišićima, bol u mišićima i kostima.

### Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- smanjenje broja stanica koje zgrušavaju krv, koje se zovu trombociti, što može imati za posljedicu lako nastajanje modrica i spontano krvarenje, povišena razina mokraćne kiseline u krvi (kao kod gihta), niska razina kalcija u krvi,
- smanjena aktivnost štitnjače (zbog čega se možete osjećati umorno, depresivno, biti osjetljiviji na hladnoću i imati druge simptome), pojačana aktivnost štitnjače (što može uzrokovati nervozu, nepodnošenje topline i prekomjerno znojenje, gubitak tjelesne težine, lupanje srca, nevoljno drhtanje), otečene žlijezde (otečeni limfni čvorovi), žeđ,
- promijenjeno ili agresivno ponašanje (ponekad usmjereno protiv drugih), uznemirenost, nervoza, pospanost, poteškoće sa spavanjem, neuobičajeni snovi, nedostatak interesa, gubitak spolnog nagona, problemi s erekcijom, pojačan tek, smetenost, drhtanje ruku, loša koordinacija, vrtoglavica (osjećaj vrtnje), utrnulost, bol ili trnci, pojačana ili smanjena osjetljivost na doticaj, napetost mišića, bol u udovima, artritis, migrena, pojačano znojenje,
- bol ili infekcija oka, zamagljen vid, suhe ili suzne oči, promjene sluha/gubitak sluha, vrtoglavica u ušima,
- upala sinusa, infekcije dišnih puteva, začepljen nos ili curenje iz nosa, poteškoće sa govorom, krvarenje iz nosa, pojava herpetičnih mjehurića (herpes simpleks), gljivične ili bakterijske infekcije, infekcija uha/bol u uhu,
- probavne tegobe (želučane smetnje), žgaravica, crvenilo ili ranice u ustima, osjećaj žarenja na jeziku, crvene ili krvareće desni, zatvor, crijevni plinovi, nadutost, hemoroidi, ranice na jeziku, promjena osjeta okusa, problemi sa zubima, prekomjeren gubitak vode iz tijela, povećana jetra, psorijaza, osjetljivost kože na sunčevu svjetlost, osip s točkastim uzdignućima, crvenilo kože ili kožne promjene, otečeno lice, otečene ruke ili stopala, ekcem (upaljena, crvena, suha koža koja svrbi, ponekad s promjenama iz kojih se cijedi tekući sadržaj), akne, koprivnjača, promijenjena kvaliteta kose, promjene na noktima, bol na mjestu injekcija,
- tegobne, neredovite mjesečnice ili izostanak mjesečnice, obilne i dugotrajne mjesečnice, tegobe s jajnicima ili u rodnici, bol u dojka, poremećaj spolne funkcije, iritacija prostate, česta potreba za mokrenjem,
- bol u prsima, bol pod desnim rebrenim lukom, loše osjećanje, snižen ili povišen krvni tlak, predosjećaj nesvjestice, crvenilo uzrokovano svrabi, palpitacije (osjećaj lupanja srca), ubrzani otkucaji srca.

### Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- samoubojstvo, pokušaj samoubojstva, razmišljanja o ugrožavanju vlastitog života, napad panike, deluzije, halucinacija,
- reakcija preosjetljivosti na lijek, srčani udar, upala gušterače, bol u kostima i šećerna bolest,
- pamučaste mrlje i mrežnici (bijeje nakupine na mrežnici).

### Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- dijabetička ketoacidoza (hitno stanje zbog nakupljanja ketonskih tijela u krvi kao posljedica nekontrolirane šećerne bolesti),
- napadaji (konvulzije) i bipolarni poremećaji (poremećaji raspoloženja obilježeni naizmjeničnim epizodama tuđe i uzbuđenja),
- problemi s očima koji obuhvaćaju promjene vida, oštećenje mrežnice, opstrukciju mrežnične arterije, upalu očnog živca, oticanje oka,
- kongestivno zatajenje srca, poremećaj srčanog ritma, perikarditis (upala srčane ovojnice), upala i degeneracija mišićnog tkiva i perifernih živaca, tegobe s bubrezima, sarkoidoza (bolest koju prate stalna vrućica, gubitak tjelesne težine, bol i oticanje zglobova, oštećenja kože i otečene žlijezde).

### Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- aplastična anemija, moždani udar (cerebrovaskularni događaj), toksična epidermalna nekroliza/ Stevens-Johnsonov sindrom/multiformni eritem (različite vrste osipa različitog stupnja težine, pa i sa smrtnim ishodom, kod kojih se mogu javiti mjehuri u ustima, nosu, na očima i drugim sluznicama te guljenje zahvaćenog dijela kože).

- gubitak svijesti se javlja vrlo rijetko kod primjene alfa interferona, većinom u starijih bolesnika liječenih visokim dozama.

**Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):**

- izolirana aplazija crvene krvne loze (stanje u kojem organizam prestaje proizvoditi ili smanjeno proizvodi crvene krvne stanice). To uzrokuje tešku anemiju, čiji simptomi mogu biti neuobičajen umor i manjak energije.
- facijalna paraliza (opuštena ili obješena jedna strana lica), teške alergijske reakcije poput angioedema (alergijska bolest kože obilježena ograničenim oteklinama koje zahvaćaju kožu i potkožne slojeve te sluznice i ponekad unutarnje organe), manija (pretjerano ili nerazumno oduševljenje), perikardijalni izljev (nakupljanje tekućine između perikarda (srčane ovojnice) i samog srca), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (autoimuni upalni poremećaj koji zahvaća oči, kožu, te ušne, moždane i ovojnice kraljeznične moždine), promjena boje jezika.
- razmišljanja o ugrožavanju života drugih ljudi.
- plućna fibroza (stvaranje ožiljaka na plućima).
- plućna arterijska hipertenzija - bolest jakog suženja krvnih žila u plućima što rezultira visokim krvnim tlakom u krvnim žilama koje prenose krv iz srca u pluća. Ovo može nastupiti posebice u bolesnika s faktorima rizika poput infekcije HIV-om ili teških problema s jetrom (ciroza). Nuspojave se mogu razviti u različitim vremenskim točkama tijekom liječenja, najčešće nekoliko mjeseci nakon početka liječenja s lijekom PegIntron.
- ponovna aktivacija hepatitisa B u bolesnika koji su istodobno zaraženi virusom hepatitisa C i virusom hepatitisa B (povratak hepatitisa B).

Ako ste **odrasli bolesnik s istodobnom infekcijom virusima HCV i HIV i primete vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju**, dodavanje ovog lijeka i ribavirina može povećati rizik od mliječne acidoze, zatajenja jetre i razvoja krvnih poremećaja (smanjenja broja crvenih krvnih stanica koje prenose kisik, određenih bijelih krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcije i broja stanica koje zgrušavaju krv, koje se zovu trombociti).

Ostale nuspojave (nisu prethodno navedene) koje su se javile kod primjene ovog lijeka u kombinaciji s kapsulama ribavirina (odrasli) u bolesnika s istodobnom infekcijom virusima HCV i HIV koji primaju vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju su:

- kandidijaza usta (gljivična infekcija u ustima),
- narušen metabolizam masti,
- smanjen broj CD4 limfocita,
- smanjen tek,
- bol u leđima,
- hepatitis,
- bol u udovima,
- i razni poremećaji nalaza laboratorijskih pretraga krvi.

**Nuspojave u djece i adolescenata**

Sljedeće nuspojave javile su se **u djece i adolescenata**:

**Vrlo rjeđe nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):**

- gubitak teka, omaglica, glavobolja, povraćanje, mučnina, bol u trbuhu,
- gubitak kose, suha koža, bol u zglobovima i mišićima, crvenilo na mjestu injekcije,
- razdražljivost, umor, loše osjećanje, bol, zimica, vrućica, simptomi nalik gripi, slabost,
- smanjena brzina rasta (visina i težina za dob),
- smanjenje broja crvenih krvnih stanica, što može uzrokovati umor, nedostatak zraka, omaglicu.

**Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):**

- gljivična infekcija, obična prehlada, herpetični mjehurići, faringitis (upala grla), upala sinusa, infekcija uha, kašalj, grlobolja, osjećaj hladnoće, bol u oku,
- smanjenje broja stanica koje zgrušavaju krv, a zovu se trombociti, što može dovesti do laganog nastajanja modrica i spontanog krvarenja, otečene žlijezde (otečeni limfni čvorovi), poremećaji

- nalaza krvnih pretraga funkcije štitnjače, smanjena aktivnost štitnjače, zbog čega se možete osjećati umorno, depresivno, biti osjetljiviji na hladnoću i imati druge simptome,
- želja ili pokušaj samoozljeđivanja, agresivno ponašanje, uznemirenost, ljutnja, promjene raspoloženja, nervoza ili nemir, depresija, tjeskoba, poteškoće s uspavlivanjem ili održavanjem sna, emocionalna nestabilnost, slaba kvaliteta sna, pospanost, poremećaj pažnje,
- promjena osjeta okusa, proljev, želučane smetnje, bol u ustima,
- nesvjestica, palpitacije (osjećaj lupanja srca), ubrzani otkucaji srca, crvenilo uz osjećaj vrućine, krvarenje iz nosa,
- ranice u ustima, ljuštenje usana i pucanje kutova usana, osip, crvenilo kože, svrbež, ekcem (upaljena, crvena, suha koža koja svrbi, ponekad s oštećenjima iz kojih se cijedi tekući sadržaj), akne,
- bol u leđima, mišićno-koštana bol, bol u udovima, suhoća, bol, osip, iritacija ili svrbež na mjestu injekcije.

**Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):**

- bolno ili otežano mokrenje, učestalo mokrenje, prekomjerna količina bjelancevine u mokraći, bolna mjesečnica,
- svrbež analnog područja (dječje gliste ili askaridi), upala želučane i crijevne sluznice, upala desni, povećana jetra,
- neuobičajeno ponašanje, emocionalni poremećaj, strah, noćne more, nevoljni drhtanje, smanjena osjetljivost na dodir, utrnulost ili trnci, bol koja sijeva u duž jednog ili više živaca, omamljenost,
- krvarenje iz sluznice koja oblaže unutarnju površinu kapaka, svrbež očiju, bol u oku, zamagljen vid, nepodnošenje svjetla,
- snižen krvni tlak, blijedilo, osjećaj nelagode u nosu, curenje nosa, piskanje pri disanju, otežano disanje, bol ili nelagoda u prsima,
- crvenilo, oticanje, bol kože, herpes zoster, osjetljivost kože na sunčevu svjetlost, osip s točkastim uzdignućima, promjena boje kože, ljuštenje kože, skraćivanje mišićnog tkiva, trzanje mišića, bol u licu, stvaranje modrica.

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

Podsjetnik odraslim bolesnicima kojima je propisano kombinirano liječenje ovim lijekom, boceprevirom i ribavirinom. Molimo pročitajte dio "Moguće nuspojave" u uputi o lijeku za navedene lijekove.

**5. Kako čuvati PegIntron**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza "Rok valjanosti".

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C). Ne zamrzavati.

Pripremljenu otopinu (otopinu koju ste pripremili miješanjem praška i tekućine u napunjenoj brizgalici) primijenite odmah ili u roku od 24 sata, ako se čuva u hladnjaku (2°C–8°C).

Ne smijete upotrijebiti ovaj lijek ako primijetite da je prašak, koji mora biti bijeli, promijenio boju. Pripremljena otopina mora biti bistra i bezbojna. Ne smijete upotrijebiti otopinu ako je promijenila boju ili sadrži čestice. Nakon primjene doze, zbrinite PegIntron napunjenu brizgalicu (CLEARCLICK) i neupotrebijenu otopinu koju sadržava.



Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što PegIntron sadrži

- Djelatna tvar je peginterferon alfa-2b.

#### PegIntron 50 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica sadrži 50 mikrograma peginterferona alfa-2b, mjereno na bazi proteina. Jednom napunjenom brizgalicom dobiva se 50 mikrograma/0,5 ml otopine, kada se pripremi prema uputama.

#### PegIntron 80 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica sadrži 80 mikrograma peginterferona alfa-2b, mjereno na bazi proteina. Jednom napunjenom brizgalicom dobiva se 80 mikrograma/0,5 ml otopine, kada se pripremi prema uputama.

#### PegIntron 100 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica sadrži 100 mikrograma peginterferona alfa-2b, mjereno na bazi proteina. Jednom napunjenom brizgalicom dobiva se 100 mikrograma/0,5 ml otopine, kada se pripremi prema uputama.

#### PegIntron 120 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica sadrži 120 mikrograma peginterferona alfa-2b, mjereno na bazi proteina. Jednom napunjenom brizgalicom dobiva se 120 mikrograma/0,5 ml otopine, kada se pripremi prema uputama.

#### PegIntron 150 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica sadrži 150 mikrograma peginterferona alfa-2b, mjereno na bazi proteina. Jednom napunjenom brizgalicom dobiva se 150 mikrograma/0,5 ml otopine, kada se pripremi prema uputama.

- Drugi sastojci su:

Prašak: natrijev hidrogenfosfat, bezvodni; natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, saharoza i polisorbit 80.

Otapalo: voda za injekcije.

### Kako PegIntron izgleda i sadržaj pakiranja

Ovaj lijek je prašak i otapalo (tekućina) za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici (C/EN/C/ICK).

Kada prašak te bistro i bezbojno otapalo nalaze se u staklenom ulošku s dvije komore uloženom u brizgalicu za jednokratnu uporabu.

PegIntron je dostupan u različitim veličinama pakiranja:

- 1 napunjena brizgalica koja sadrži prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
1 igla (potisna igla)  
2 tupfera za čišćenje
- 4 napunjene brizgalice koje sadrže prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
4 igle (potisna igla)  
8 tupfera za čišćenje
- 12 napunjenih brizgalica koje sadrže prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
12 igala (potisna igla)

24 tupfera za čišćenje

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 07 573 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel: +370 5 278 02 17  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
clie@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 2900  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58287010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Fel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

Ova uputašnja i zahtjevi puta revidirana u MM/GGGG.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

## DODATAK UPUTI O LIJEKU

### **Kako koristiti PegIntron napunjenu brizgalicu**

Sljedeće upute objašnjavaju kako koristiti napunjenu brizgalicu da biste si dali injekciju. Molimo pažljivo pročitajte upute i slijedite ih korak po korak. Zdravstveni radnik će Vam dati upute o tome kako primijeniti injekciju. Ne pokušavajte si dati injekciju dok ne budete sigurni da razumijete kako koristiti napunjenu brizgalicu. Jedna je napunjena brizgлица namijenjena samo za jednokratnu uporabu.

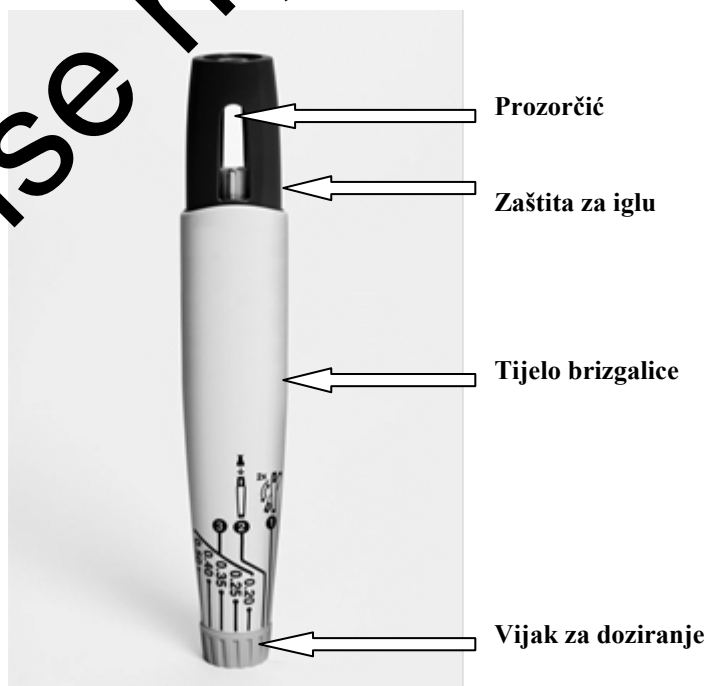
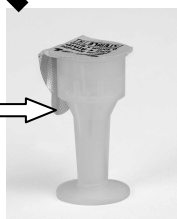
### **Priprema**

- Pronađite dobro osvijetljenu, čistu i ravnu radnu površinu, poput stola.
- Izvadite napunjenu brizgalicu iz hladnjaka. Provjerite datum otisnut na kutiji iza "Rok valjanosti" kako biste bili sigurni da rok valjanosti nije istekao. Lijek se ne smije upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.
- Izvadite napunjenu brizgalicu iz kutije.
- Položite napunjenu brizgalicu na ravnu, čistu površinu i pričekajte da dostigne sobnu temperaturu (ali ne iznad 25°C). Ovo može potrajati do 20 minuta.
- Temeljito operite ruke sapunom i toplom vodom. Radnu površinu, ruke i cijelo tijelo injekcije držite čistima kako bi se umanjio rizik od infekcije.

Trebat će Vam sljedeći pribor, koji je uključen u pakiranje:

- napunjena brizgлица (CLEARCLICK)
- igla (potisna igla)
- 2 tupfera s alkoholom

Potisna igla



### **1. Promiješajte lijek**

- Držite napunjenu brizgalicu uspravno tako da je vijak za doziranje okrenut prema dolje.
- Okrenite vijak za doziranje na broj 1 (vidjeti Sliku 1). Možda ćete čuti škljocaj.



Slika 1

- NEMOJTE TRESTI BRIZGALICU DA BISTE PROMIJEŠALI LIJEK. Nježno preokrenite napunjenu brizgalicu dva puta da biste promiješali lijek (Vidjeti Sliku 2).



Slika 2

- Pogledajte kroz prozorčić. Otopina prije primjene mora biti bistra i bezbojna. U njoj može biti nekoliko mjehurića, ali to je normalno. Lijek se ne smije upotrijebiti ako je otopina promijenila boju ili ako sadrži čestice.

## 2. Pričvrstite iglu

- Okrenite vijak za doziranje na broj 2 (vidjeti Sliku 3). Možda ćete čuti škljocaj.



Slika 3

- vrh napunjene brizgalice na koji će se pričvrstiti igla obrišite tupferom s alkoholom (vidjeti Sliku 4).



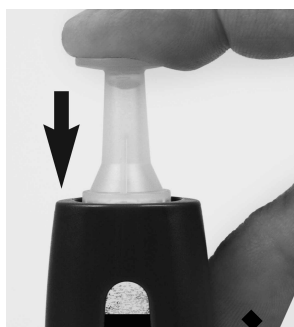
Slika 4

- Prije nego što iglu (potisna igla) pričvrstite na napunjenu brizgalicu, uklonite žuti papirić sa zatvarača igle (vidjeti Sliku 5).



Slika 5

- Držite napunjenu brizgalicu uspravno i iglu čvrsto pritisnite prema dolje (vidjeti Sliku 6). Možda ćete čuti nježan zvuk dok budete pritiskali iglu.



Slika 6

- Uklonite zatvarač igle. Možda ćete vidjeti kako iz igle izlazi mala količina tekućine (vidjeti Sliku 7). To je normalno.



Slika 7

### 3. Odaberite dozu

- Okrećite vijak za doziranje do **doze koja Vam je propisana** (vidjeti Sliku 8). Možda ćete čuti škljocanje pri okretanju vijka. Napomena: Zaštita za iglu automatski će ISKOČITI kako budete okretali vijak za doziranje (vidjeti Sliku 9). Prije injekcije vijak za doziranje možete okretati u bilo koju stranu do bilo koje doze.



Slika 8



Slika 9

### Spremni ste za injiciranje

- Odaberite mjesto injekcije na području trbuha (abdomena) ili bedra. Izbjegavajte područje blizu pupka ili struka. Ako ste jako mršavi, trebali biste injicirati lijek samo u bedro. Lijek trebate injicirati svaki puta na drugo mjesto. Nemojte injicirati PegIntron na mjesta na kojima je koža nadražena, crvena, gdje su prisutne modrice, infekcija, ožiljci, strije ili izbočine.
- Očistite mjesto za injiciranje novim tupferom s alkoholom. Pričekajte da se koža osuši na zraku.
- Prstima uhvatite nabor labave kože na području koje ste očistili za injekciju.
- Pritisnite napunjenu brizgalicu na kožu kao što je prikazano na Slici 10. Zaštita za iglu automatski će kliznuti unatrag kako bi se igla oslobodila za injiciranje lijeka.
- **Držite napunjenu brizgalicu na koži 15 sekundi.** Napomena: Napunjena brizgalice će škljocati tijekom najviše 10 sekundi – ovisno o dozi. Dodatnih 5 sekundi jamči primjenu cijele doze. Napomena: Kad izvučete napunjenu brizgalicu iz kože, zaštita za iglu će automatski zaključati iglu.



Slika 10: Injekcija u bedro

### Zbrinjavanje materijala za injekciju

Napunjena brizgalice, igla i sav materijal za injekciju namijenjeni su za jednokratnu uporabu i moraju se zbrinuti nakon injekcije. Napunjenu brizgalicu zbrinite na siguran način u zatvorenom spremniku.

Obratite se zdravstvenom radniku ili ljekarniku za odgovarajući spremnik.