

Zāles vairs nav reģistrētas

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IntronA 3 miljoni SV/0,5 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons ar šķīdumu injekcijām vai infūzijām satur 3 miljonus SV rekombinantā interferona alfa-2b (Interferon alfa-2b), kas tiek iegūts *E. coli* šūnās ar rekombinantu DNS tehnoloģiju, 0,5 mililitros šķīduma.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām vai infūzijām.
Dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hroniskais B hepatīts

Pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku B hepatītu, kas saistīts ar novēroto B hepatīta vīrusa replikāciju (B hepatīta vīrusa DNS (HBV-DNS) un B hepatīta antigēna (HBeAg) klātbūtne), paaugstinātu alanīnaminotransferāžu (ALAT) līmeni un histoloģiski apstiprinātu aknu iekaisumu un/vai fibrozi.

Hroniskais C hepatīts

Pirms ārstēšanas sākšanas ar IntronA jāapsver IntronA un pegilēto interferonu salīdzinošo klīnisko pētījumu rezultāti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pieaugušie pacienti

IntronA ir indicēts pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku C hepatītu, kam ir paaugstināts transamināžu līmenis bez aknu dekompensācijas, un kuri ir pozitīvi uz C hepatīta vīrusa RNS (HCV-RNS) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pie šīs indikācijas IntronA vislabāk ir lietot kombinācijā ar ribavirīnu.

3 gadus veci un vecāki bērni un pusaudži

IntronA indicēts kombinētā shēmā ar ribavirīnu 3 gadus vecu un vecāku bērnu un pusaudžu ārstēšanai, kuriem ir hronisks C hepatīts, iepriekš neārstēts, bez aknu dekompensācijas, un kuri ir HCV-RNS pozitīvi.

Lemjot neatlikt ārstēšanu līdz pieaugušā vecumam, ir svarīgi ņemt vērā, ka kombinētā terapija izraisīja augšanas nomākumu, kā rezultātā dažiem pacientiem pieaugušo vecumā augums bija samazināts. Lēmums veikt ārstēšanu jāpieņem individuāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Matšūnu leukēmija

Matšūnu leukēmijas slimnieku ārstēšanai.

Hroniskā mielogēnā leukēmija

Monoterapija

Pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir Filadelfijas hromosoma vai bcr/abl translokācijas pozitīva hroniska mielogēna leukēmija.

Klīniskā pieredze rāda, ka vairumam ārstēto pacientu ir novērota ievērojama/neliela hematoloģiska vai citogēnētiska atbilde. Kā ievērojama citogēnētiska atbilde ir noteikta robežās $< 34\%$ Ph⁺ leukēmijas šūnas kaulu smadzenēs, turpretim neliela atbilde ir $\geq 34\%$, bet $< 90\%$ Ph⁺ šūnu ir kaulu smadzenēs.

Kombinētā terapija

Lietojot kombinētā terapijā interferonu alfa-2b un citarabīnu (Ara-C) pirmajos 12 mēnešos tika novērota nozīmīgi paaugstināta citogēnētiska atbilde, kā arī ievērojami pagarināta vispārējā dzīvildze līdz trīs gadiem, salīdzinājumā ar interferona alfa 2-b monoterapiju.

Multiplā mieloma

Lieto kā uzturošo terapiju pacientiem, kuri ir ieguvuši objektīvu remisiju (vairāk nekā 50 % mielomas proteīna samazināšanos) pēc sākotnējās indukcijas ķīmijterapijas.

Esošā klīniskā pieredze liecina, ka uzturošā terapija ar interferonu alfa-2b paildzina plato fāzi; tomēr ietekme uz vispārējo dzīvildzi nav pārliecinoši pierādīta.

Folikulārā limfoma

Lieto kā papildus ārstēšanas līdzekli lielas tumora masas folikulārai limfomai pie adekvātas kombinētas indukcijas ķīmijterapijas, piem. CHOP līdzīgām shēmām. Liela tumora masa tiek definēta, ja ir kaut viens no šiem rādītājiem: tumora konglomerāts (> 7 cm), iesaistītas trīs vai vairākas limfmezglu grupas (katra $>$ par 3 cm), ir sistēmas simptomi (svāra zudums $> 10\%$, drudzis $> 38^{\circ}\text{C}$ ilgāk par 8 dienām, vai nakts svīšana), liesas palielināšanās zem nabas līmeņa, ievērojams orgānu aizsprostojums vai kompresijas sindroms, acs dobuma vai epidurālās telpas bojājums, serozie izsvīdumi vai leukēmija.

Karcinoīdais audzējs

Lieto karcinoīdo audzēju ar limfmezglu vai aknu metastāzēm un “karcinoīdo sindromu” ārstēšanai.

Ļaundabīgā melanoma

Kā papildus terapija pacientiem, kuriem melanoma ir izoperēta, bet kam ir augsts sistēmas recidīva risks, t.i. pacienti ar primāru vai recidivējošu (klīniski vai patoloģiski) limfmezglu iesaisti.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt ārsts, kuram ir pieredze slimības ārstēšanā.

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Jāizvēlas piemērota zāļu forma un tās stiprums.

Ja ārstēšanas kursa laikā ar IntronA, jebkādu indikācijai, attīstās blakusparādības, devu lielums jāmaina vai terapija uz laiku jāpārtrauc, kamēr blakusparādības mazinās. Ja persistējoša vai atgriezeniska nepanesība attīstās pēc piemērotu devu pielāgošanas, vai slimība progresē, ārstēšana ar IntronA ir jāpārtrauc. Uzturošo devu shēmām, ievadāmām zem ādas, pēc ārsta ieskatiem, devas ievadīšanu var izdarīt pacients pats.

Hroniskais B hepatīts

Rekomendējamā deva ir diapazonā no 5 līdz 10 miljoniem SV, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), četrus līdz sešus mēnešus ilgi.

Ievadīšanas deva jāsamazina par 50 % tajos gadījumos, kad novēro hematoloģiskas izmaiņas (leikocīti $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocīti $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocīti $< 100\,000/\text{mm}^3$). Ārstēšana jāpārtrauc smagas leukopēnijas ($< 1\,200/\text{mm}^3$), smagas neitropēnijas ($< 750/\text{mm}^3$) vai smagas trombocitopēnijas ($< 70\,000/\text{mm}^3$) gadījumos.

Ja pēc triju līdz četru mēnešu terapijas seruma HBV-DNS uzlabošanas nenovēro (lietojot maksimālo panesamo devu), IntronA lietošana jāpārtrauc.

Hroniskais C hepatīts

Pieaugušie

Rekomendējamā deva pieaugušiem pacientiem ir 3 miljoni SV IntronA, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), lietojot kā monoterapiju vai kombinācijā ar ribavirīnu.

Bērni no trīs gadu vecuma vai vecāki un pusaudži

IntronA devu 3 miljonus SV/ m² ievada subkutāni (zem ādas) trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) kopā ar ribavirīna kapsulām vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai katru dienu divās reizes devās ēšanas laikā (no rīta un vakarā).

(Skatīt ribavirīna kapsulu zāļu aprakstu par ribavirīna kapsulu devām un devu pielāgošanas vadlīnijas pie kombinētās terapijas. Bērni, kas sver < 47 kg, vai arī tie nevar norīt kapsulas, skatīt zāļu aprakstu ribavirīna šķīdumam iekšķīgai lietošanai.)

Pacienti (pieaugušie) ar slimības recidīvu

IntronA lieto kopā ar ribavirīnu. Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 6 mēnešu laikā, pacientus rekomendē ārstēt ar kombinēto IntronA un ribavirīna terapiju vismaz 6 mēnešus.

Iepriekš neārstēti pacienti (pieaugušie)

IntronA iedarbība palielinās lietojot to kopā ar ribavirīnu. Ja ir kontrindikācijas vai nepanesamība pret ribavirīnu, labāk ir lietot vienu pašu IntronA.

- IntronA kombinācijā ar ribavirīnu

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 12 mēnešu laikā, tika rekomendēts ārstēt pacientus ar IntronA un ribavirīnu kombināciju vismaz 6 mēnešus.

Ārstēšanu jāturpina vēl 6 mēnešus (t.i., kopumā 12 mēnešus) pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs pēc 6 ārstēšanas mēnešiem, un kam ir 1. genotipa vīrusi (tika noteikti pirms ārstēšanas uzsākšanas) un augsts vīrusu daudzums pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Lēmums par terapijas pagarināšanu līdz vienam gadam jāpieņem, ņemot vērā citus prognostiskos faktorus (vecums > 40 gadiem, vīriešu dzimums, tiltveida fibroze).

Klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kam nenovēroja virusoloģisku atbildreakciju pēc 6 ārstēšanas mēnešiem (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas), nenovēroja arī noturīgu virusoloģisko atbildreakciju (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas).

- IntronA monoterapija

Optimālais ārstēšanas ilgums tikai ar IntronA vēl nav noteikts, bet ieteiktais ārstēšanas ilgums ir 12 un 18 mēneši.

To rekomendē pacientiem, kuri ir ārstēti tikai ar IntronA vismaz 3 -4 mēnešus, un kuriem HCV-RNS stāvoklis ir noteikts. Ārstēšanu vajadzētu turpināt pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs.

Iepriekš neārstēti pacienti (bērni un pusaudži)

IntronA efektivitāte un drošība kombinācijā ar ribavirīnu tika pētīta iepriekš neārstētiem bērniem un pusaudžiem, kuriem ir hroniskais C hepatīts.

Ārstēšanas ilgums bērniem un pusaudžiem

- 1. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 1 gads. Nav domājams, ka pacientiem, kam virusoloģiska atbildreakcija nerodas pēc 12 nedēļām, veidosies noturīga virusoloģiska atbildreakcija (negatīvas prognozes vērtējums 96 %). Tādēļ bērniem un pusaudžiem, kas

saņem IntronA/ribavirīna kombināciju, ieteicams pārtraukt terapiju, ja, salīdzinot ar līmeni pirms terapijas, 12. nedēļā HCV-RNS līmenis mazinājies $< 2 \log_{10}$, vai 24. nedēļā ir nosakāms HCV-RNS līmenis.

- 2./3. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 24 nedēļas.

Matšūnu leukēmija

Rekomendējamā deva ir 2 miljoni SV/m², to ievada zem ādas trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) gan pacientiem, kam izdarīta splenektomija, gan tiem, kam tā nav izdarīta. Ārstējot ar IntronA, vairumam matšūnu leukēmijas slimnieku viena vai vairāku hematoloģisko rādītāju normalizācija notiek viena vai divu mēnešu laikā. Visu triju hematoloģisko rādītāju (granulocītu skaita, trombocītu skaita un hemoglobīna līmeņa) uzlabošanās var prasīt sešus mēnešus vai vairāk. Šī shēma ir jālieto, ja vien slimība ātri neprogresē vai neattīstās smaga nepanesamība.

Hroniskā mielogēnā leukēmija

Rekomendējamā IntronA deva ir 4 līdz 5 miljoni SV/m², ievadot katru dienu zem ādas. Dažiem pacientiem var novērot uzlabošanos, ja IntronA 5 miljoni SV/m² lieto kopā ar citarabīnu (Ara-C) 20 mg/m² ievadot reizi dienā zem ādas 10 dienas mēnešī (līdz maksimālai diennakts devai 40 mg). Kad balto asinsšūnu skaits ir kontrolēts, jāievada maksimāli panesamā deva IntronA (4 līdz 5 miljoni SV/m² dienā), lai uzturētu hematoloģisko remisiju.

Ārstēšana ar IntronA jāpārtrauc, ja 8 līdz 12 nedēļu laikā nav iegūta vismaz daļēja hematoloģiska remisija vai klīniski nozīmīga šūnu skaita samazināšanās.

Multiplā mieloma

Uzturošā terapija

Pacientiem, kuri atrodas plato fāzē (mielomas proteīns samazinās vairāk nekā par 50 %) pēc sākotnējas indukcijas ķīmijterapijas, interferons alfa-2b var tikt lietots kā monoterapija, zem ādas, devā 3 miljoni SV/m² trīs reizes nedēļā (katru otro dienu).

Folikulārā limfoma

Kopā ar ķīmijterapiju, interferons alfa-2b var tikt ievadīts zem ādas, devā 5 miljoni SV trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) 18 mēnešus ilgi. Vēlams lietot CHOP līdzīgas shēmas, bet klīniskā pieredze ir pieejama tikai ar CHVP (ciklofosfamīda, doksorubicīna, teniposīda un prednizolona kombinācija).

Karcinoīdais audzējs

Parastā deva ir 5 miljoni SV (3 līdz 9 miljoni SV), ievada zem ādas trīs reizes nedēļā (katru otro dienu). Pacientiem ar ielaistu slimību varētu būt nepieciešama dienas deva 5 miljoni SV. Ārstēšanu īslaicīgi jāpārtrauc ķirurģiskas terapijas laikā un pēc tās. Ārstēšana jāturpina tik ilgi, cik ilgi pacientam novēro interferona alfa-2b terapijas efektivitāti.

Laundabīgā melanoma

Kā indukcijas terapija, interferons alfa-2b tiek ievadīts intravenozi devā 20 miljoni SV/m² dienā piecas dienas pēc kārtas vienu nedēļu četru nedēļu laika periodā; aprēķināto interferona alfa-2b devu pievieno 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumam injekcijām un ievada kā 20 minūšu ilgu infūziju (skatīt 6.6. apakšpunktu). Uzturošai terapijai rekomendējamā deva ir 10 miljoni SV/m² zem ādas trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) 48 nedēļas ilgi.

Ja interferona alfa-2b lietošanas laikā attīstās smagas blakusparādības, it īpaši, ja granulocītu skaits samazinās līdz $< 500/\text{mm}^3$ vai alanīnaminotransferāzes/aspartāmaminotransferāzes (ALAT/ASAT) paaugstinās vairāk nekā 5 reizes virs normas augšējās robežas, ārstēšana uz laiku jāpārtrauc, kamēr blakusparādības mazinās. Ārstēšana ar interferonu alfa-2b jāatsāk, lietojot par 50 % mazāku devu. Ja nepanesamība saglabājas pēc devu samazināšanas vai ja granulocītu skaits samazinās līdz $< 250/\text{mm}^3$ vai ALAT/ASAT 10 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, ārstēšana ar interferonu alfa-2b jāpārtrauc.

Lai gan optimālā (minimālā) deva nav zināma, pilnai terapeitiskās efektivitātes nodrošināšanai jālieto rekomendētā deva, piemērojot devas modifikāciju toksicitātes dēļ, vadoties pēc iepriekšējā apraksta.

IntronA var tikt ievadīts lietojot gan sterilas stikla, gan plastmasas vienreizējās lietošanas šļirces.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smaga sirds slimība anamnēzē, piem., nekontrolēta sastrēguma sirds mazspēja, nesens miokarda infarkts, smagi sirds ritma traucējumi.
- Smaga aknu vai nieru disfunkcija; arī tā, ko rada metastāzes.
- Epilepsija un/vai centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Hronisks hepatīts ar dekompensētu aknu cirozi.
- Hronisks hepatīts pacientiem, kuri pašreiz vai nesen tikuši ārstēti ar imūnsupresīviem medikamentiem, izņemot īslaicīgu kortikosteroīdu atcelšanu.
- Autoimūnais hepatīts; anamnēzē autoimūna slimība; imūnsupresēti transplantātu recipienti.
- Iepriekšēja vairogdziedzera slimība, izņemot, ja to var kontrolēt ar vispārpieņemto terapiju.
- IntronA kombinācijā ar telbivudīnu.

Bērni un pusaudži

- Smagi psihiski traucējumi, sevišķi smaga depresija, pašnāvnieciskas domas vai pašnāvības mēģinājums, pašlaik vai šādi traucējumi anamnēzē.

Kombinēta terapija ar ribavirīnu

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju IntronA kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna zāļu aprakstu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Psihiski un centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi

Dažiem pacientiem ārstēšanas laikā ar IntronA un arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas visbiežāk vēl vismaz sekojošos 6 mēnešus, novērotas smagas pakāpes CNS reakcijas, īpaši depresija, pašnāvības domas un pašnāvības mēģinājums. Terapijas laikā un turpmāko 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas laikā bērniem un pusaudžiem tika biežāk novērotas domas par pašnāvību vai pašnāvības mēģinājums, salīdzinājumā ar pieaugušajiem (2,4 % , salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, arī bērniem un pusaudžiem radās citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nelīdzsvarotība un miegainība). Lietojot alfa interferonus, novērotas citas CNS reakcijas, tostarp agresīva uzvedība (dažreiz vēsta pret citiem, t.sk., slepkavnieciskas tieksmes), bipolāri traucējumi, mānija, apjukums un psihiskā stāvokļa pārmaiņas. Ja parādās jebkādas psihisku traucējumu pazīmes vai simptomi, pacienti ir rūpīgi jānovēro. Ja šādi simptomi parādās, ārstam, kas ir izrakstījis zāles, ir jāatceras šo potenciālo nelabvēlīgo blakusparādību nopietnība un jāapsver adekvātas terapijas ordinēšanas nepieciešamība. Ja psihiskie simptomi turpinās vai saasinās, vai novēro domas par pašnāvību vai slepkavnieciskas tieksmes, ieteicams pārtraukt IntronA lietošanu, novērot pacientu un veikt atbilstošu psihiatrisku aprūpi.

Pacienti, kuriem bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik:

ja ārstēšanas laikā ar alfa-2b interferonu ir nepieciešams novērtēt pieauguša pacienta stāvokli, kam ir bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik, tad to vajadzētu ordinēt tikai pēc atbilstošas psihisko traucējumu individuālas diagnostikas un terapijas veikšanas.

- Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar esošiem vai iepriekš bijušiem smagiem psihiskiem traucējumiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti, kuri lieto apreibinošas vielas (arī ļaunprātīgā nolūkā):

ar HCV inficētajiem pacientiem, kuri vienlaikus lieto apreibinošas vielas (alkoholu, marihuānu u.c.), ir palielināts psihisku traucējumu rašanās vai jau esošu psihisku traucējumu pastiprināšanās risks, ja viņi tiek ārstēti ar alfa interferonu. Ja ārstēšanu ar alfa interferonu šādiem pacientiem uzskata par nepieciešamu, pirms terapijas uzsākšanas rūpīgi jāizvērtē psihiska rakstura blakusslimības un citu

apreibinošu vielu lietošanas iespējamība un šie stāvokļi attiecīgi jākorrigē. Ja nepieciešams, pacienta stāvokļa izvērtēšanai un viņa ārstēšanai un apsekošanai jāapsver iespēja pielietot starpdisciplināru pieeju, piesaistot psihiatru vai atkarību speciālistu. Ārstēšanas laikā un arī pēc tās pārtraukšanas pacienti rūpīgi jānovēro. Ja atkārtojas vai attīstās psihiski traucējumi, ieteicama agrīna iejaukšanās.

Bērnu un pusaudžu populācija: Augšana un attīstība (hroniska C hepatīta gadījumā)

Līdz 48 nedēļas ilga interferona (standarta un pegilētā)/ribavirīna kombinētas terapijas kursa laikā 3 - 17 gadus veciem pacientiem bieži novērots svara zudums un kavēta augšana skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Par ilgāku laiku pieejamie dati par bērniem, kuri saņēmuši kombinētu terapiju ar standarta interferonu/ribavirīnu, arī liecina par nozīmīgi kavētu augšanu (augšanas ātruma samazināšanos par > 15 procentilēm, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) 21 % bērnu (n=20), neraugoties uz to, ka terapija pārtraukta pirms vairāk nekā 5 gadiem. Dati par pieaugušā augumu bija pieejami 14 no šiem bērniem, un tie liecināja, ka 12 pacientiem 10 līdz 12 gadus pēc ārstēšanas beigām joprojām bija auguma deficīts >15 procentilēm.

Bērnu ieguvuma/riska vērtēšana katrā konkrētajā gadījumā

Paredzamais terapijas sniegtais ieguvums rūpīgi jāvērtē, ievērojot klīnisko pētījumu laikā ar bērniem un pusaudžiem iegūtos attiecīgos drošības datus (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

- Ir būtiski ievērot, ka kombinēta terapija ir izraisījusi augšanas nomākumu, kā rezultātā dažiem pacientiem pieaugušo vecumā augums bija samazināts.
- Šis risks jāvērtē, ņemot vērā bērna slimības parametrus, piemēram, pierādījumus par slimības progresēšanu (īpaši fibrozi), blakusslimībām, kas var negatīvi ietekmēt slimības progresēšanu (piemēram, vienlaicīgu HIV infekciju), kā arī prognostiskos atbildreakcijas faktorus (HCV genotipu un vīrusu slodzi).

Lai mazinātu augšanas nomākuma risku, kad vien iespējams, bērns jāārstē pēc pubertātei raksturīgās straujās augšanas. Datu par ilgtermiņa ietekmi uz dzimumnobriešanu nav.

Hipersensitivitātes reakcijas

Akūtas hipersensitivitātes reakcijas (piem. nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhu spazmas, anafilakse) pēc interferona alfa-2b ievadīšanas IntronA lietošanas laikā ir novērotas reti. Ja šādas reakcijas attīstās, medikamenta lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāsāk atbilstoša ārstēšana. Pārejoši izsitumi nav iemesls terapijas pārtraukšanai.

Nevēlamas blakusparādības, tostarp arī asinsreci raksturojošo parametru vērtību palielināšanās un aknu darbības traucējumi

Mērenas līdz smagas blakusparādības var radīt nepieciešamību mainīt slimnieka devu režīmu, vai dažos gadījumos beigt terapiju ar IntronA. IntronA paaugstina aknu dekompensācijas un pacientu ar aknu cirozi nāves risku.

Slimniekiem ar hronisku hepatītu jāpārtrauc IntronA lietošana, ja attīstās asins recēšanas traucējumi, kas var liecināt par aknu dekompensāciju.

Ikviens slimnieks, kam attīstās aknu funkciju traucējumi ārstēšanās laikā ar IntronA, ir rūpīgi jānovēro un ārstēšana jāpārtrauc, ja pazīmes un simptomi progresē.

Aknu cirozes pacientiem regulāri jāpārbauda aknu enzīmu līmenis un aknu darbība.

Hipotensija

IntronA terapijas laikā vai līdz pat divām dienām pēc tās, var rasties hipotensija un var būt nepieciešama atbilstoša ārstēšana.

Nepieciešama adekvāta hidratācija

Pacientiem, kuri saņem terapiju ar IntronA, ir jāuztur adekvāta hidratācija, jo dažiem no tiem tika novērota ar šķidruma zudumu saistīta hipotensija. Var būt nepieciešama šķidrumu aizvietošana līdzekļu pielietošana.

Drudzis

Lai gan drudzis var būt saistīts ar gripai līdzīgiem simptomiem, ko parasti novēro interferona terapijas laikā, nevar izslēgt arī citus ilgstoša drudža iemeslus.

Pacienti ar novājinām slimībām

IntronA jālieto piesardzīgi novājinātiem pacientiem, kam anamnēzē ir plaušu slimība (piem., hroniska obstruktīva plaušu saslimšana) vai cukura diabēts ar tieksmi uz ketoacidozi. Piesardzība jāievēro pacientiem ar asins recēšanas traucējumiem (piem., tromboflebītu, plaušu embolismu) vai smagu kaulu smadzeņu nomākumu.

Plaušu slimības

Pacientiem ārstētiem ar interferonu alfa, ieskaitot IntronA, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparātu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ikvienam pacientam, kam attīstās drudzis, klepus, aizdusa vai citi elpošanas traucējumi ir jāizdara krūšu rentgenogramma. Ja krūšu rentgenuzņēmumā ir norādes par plaušu infiltrātiem vai ir pierādījumi plaušu funkciju traucējumiem, pacients rūpīgi jānovēro, un, ja vajadzīgs, ārstēšanu ar interferonu alfa jāpārtrauc. Lai gan vairumā gadījumu tas novērots hroniskā C hepatīta pacientiem, kas ārstēti ar interferonu alfa, līdzīgi simptomi novēroti arī onkoloģiskiem slimniekiem, kuri saņem ārstēšanu ar interferonu alfa. Strauja interferona alfa ievadīšanas pārtraukšana un ārstēšana ar kortikosteroīdiem, iespējams, ir saistīta ar blakusparādību izzušanu plaušās.

Oftalmoloģiski traucējumi

Oftalmoloģiski traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu) ieskaitot asinsizplūdumus tīklenē, vates veida eksudātus, serozu tīklenes atslāņošanu un tīklenes artēriju vai vēnu trombozi, tika novēroti ļoti retos gadījumos pēc interferonu alfa terapijas. Visiem pacientiem sākumā ir jāpārbauda redze. Ikvienam pacientam, kurš sūdzas par redzes asuma vai redzes lauku izmaiņām, vai sūdzas par citiem ar redzi saistītiem simptomiem IntronA terapijas laikā, ir neatliekami jāveic pilnīga acs izmeklēšana. Regulāras redzes pārbaudes IntronA lietošanas laikā tiek īpaši rekomendētas pacientiem, kam retinopātija var būt saistīta ar cukura diabētu vai hipertensiju. Ir jāapsver IntronA terapijas pārtraukšana pacientiem, kuriem parādās jauni vai arī pasliktinās jau esošie oftalmoloģiskie traucējumi.

Apziņas aptumšošanās, koma un encefalopātija

Ļoti svarīgi, ka dažiem slimniekiem, parasti gados vecākiem cilvēkiem saņemot lielas devas, tika novērota apziņas aptumšošanās un koma, tai skaitā arī encefalopātijas gadījumi. Lai arī vispār šie stāvokļi ir atgriezeniski, dažiem slimniekiem pilnīga simptomu izzušana notika laikā līdz pat trīs nedēļām. Ļoti reti pēc lielām IntronA devām ir novērotas krampju lēkmes.

Pacienti ar esošām sirds slimībām

Pieauguši pacienti, kuri slimojuši ar miokarda infarktu un/vai kuriem ir sirds mazspēja, bijuši vai pastāv ritma traucējumi, un kam nepieciešama IntronA terapija, ir rūpīgi jānovēro. Slimniekiem, kam ir sirdsdarbības traucējumi un/vai ir vēža vēlīnā stadija, jāpieraksta elektrokardiogramma pirms kursa un ārstēšanas kursa laikā. Sirds aritmijas (pirmām kārtām supraventrikulārās) parasti padodas konventionālai terapijai, bet var radīt nepieciešamību pārtraukt IntronA terapiju. Nav datu par bērniem un pusaudžiem, kam anamnēzē ir sirds slimība.

Hipertrigliceridēmija

Tika novērota hipertrigliceridēmija un dažkārt pat smaga hipertrigliceridēmijas saasināšanās. Tādēļ rekomendē kontrolēt lipīdu līmeni.

Pacienti ar psoriāzi un sarkoidozi

Pastāv novērojumi, ka interferons alfa saasina simptomus psoriāzes un sarkoidozes slimniekiem, tāpēc IntronA šiem psoriāzes un sarkoidozes pacientiem būtu jālieto tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku.

Nieru un aknu transplantāta atgrūšana

Sākotnējie dati liecina, ka alfa interferona terapija var būt saistīta ar palielinātu nieru transplantāta atgrūšanas biežumu. Ziņots arī par aknu transplantāta atgrūšanu.

Autoantivielu un autoimūni traucējumi

Dažādu autoantivielu un autoimūnu traucējumu rašanās ir novērota ārstēšanas laikā ar alfa interferoniem. Var palielināties risks predisponētiem pacientiem pret autoimūnu traucējumu rašanos. Pacienti ar pazīmēm vai simptomiem, kas ir savienojami ar autoimūniem traucējumiem ir rūpīgi jānovēro, un iespējamais terapeitiskais risks turpmākai terapijai ar interferonu ir jāpārskata (skatīt arī 4.4. apakšpunktu Hroniskais C hepatīts, monoterapija (vairogdziedzera patoloģijas) un 4.8. apakšpunktu).

Ziņots par *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindroma rašanās gadījumiem pacientiem ar hronisku C hepatītu, ko ārstē ar interferonu. Šis sindroms ir granulomatozs iekaisīgs traucējums, kas skar acis, dzirdes sistēmu, mīksto smadzeņu apvalkus un ādu. Ja ir aizdomas par VKH sindroma rašanos, jāpārtrauc pretvīrusu terapija un jāapsver terapija ar kortikosteroīdiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vienlaicīga ķīmijterapija

IntronA kombinēta ievadīšana ar citiem ķīmijterapijas preparātiem (piem., Ara-C, ciklofosfamīds, doksorubicīns, tenipozīds) var radīt paaugstinātu toksicitātes risku (smagums un ilgums), kas var apdraudēt dzīvību, vai būt letāls kā rezultāts vienlaicīgai zāļu ievadīšanai. Visbiežāk novērotie potenciāli dzīvību apdraudošie vai letālie blakusefekti ir mukozīts, caureja, neitropēnija, nieru mazspēja un elektrolītu sastāva izmaiņas. Paaugstināta toksicitātes riska dēļ, rūpīgi jāpiemēro devas gan IntronA, gan ķīmijpreparātiem, tos ievadot vienlaicīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu). Lietojot IntronA kopā ar hidroksiurīnvielas preparātiem, var palielināties ādas vaskulīta sastopamības biežums un smaguma pakāpe.

Hroniskais C hepatīts

Kombinēta terapija ar ribavirīnu

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna zāļu aprakstu.

Visiem hroniskā C hepatīta slimniekiem pirms iekļaušanas pētījumos, tika veikta aknu biopsija, bet atsevišķos gadījumos (t.i. pacientiem ar 2. un 3. genotipu) ārstēšana var būt iespējama arī bez histoloģiskā apstiprinājuma. Parasti ārstēšanas vadlīnijās jābūt norādītam, vai pirms ārstēšanas uzsākšanas aknu biopsija ir nepieciešama.

Monoterapija

Reti tiem pieaugušiem pacientiem, kuri ārstējas no hroniska C hepatīta ar IntronA, attīstās vairogdziedzera patoloģijas, vai nu hipotireoīda vai hipertireoīda rakstura. Klīniskos pētījumos, lietojot IntronA, pavisam 2,8 % slimnieku attīstās vairogdziedzera traucējumi. Šie traucējumi tika novērsti ar konvencionālo vairogdziedzera disfunkcijas terapiju. Mehānisms, kā IntronA var izmainīt vairogdziedzera stāvokli, nav zināms. Pirms IntronA lietošanas hroniska C hepatīta ārstēšanai, jānosaka vairogdziedzera stimulējošā hormona (TSH) līmenis serumā. Jebkuri vairogdziedzera traucējumi, ko atklāj šai laikā, ir jāārstē ar konvencionālu terapiju. Ārstēšanu ar IntronA var sākt, ja TSH līmenis var uzturēt normas robežās ar medikamentu palīdzību. Ja IntronA ārstēšanas kursa laikā pacientam attīstās simptomi, kas liecina par iespējamu vairogdziedzera disfunkciju, jānovērtē TSH līmenis. Eksistējot vairogdziedzera disfunkcijai, ārstēšanu ar IntronA var turpināt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar zāļu palīdzību. IntronA lietošanas pārtraukšana nav novērsusi vairogdziedzera disfunkciju, kas radusies terapijas laikā (skatīt arī Papildu vairogdziedzera kontrole, kas ir specifiska bērniem un pusaudžiem).

Papildu vairogdziedzera kontrole, kas ir specifiska bērniem un pusaudžiem

Aptuveni 12 % bērnu, kas ārstēti ar interferona alfa-2b un ribavirīna kombinēto terapiju, paaugstinājās vairogdziedzera stimulējošā hormona (TSH) līmenis. Vēl 4 % līmenis uz laiku pazeminājās zem normas apakšējā līmeņa. Pirms sākt IntronA terapiju, jāpārbauda TSH līmenis, un jebkādas vairogdziedzera patoloģijas, kas tiek atklātas šajā brīdī, jāārstē ar standarta terapiju. IntronA terapiju var sākt, ja TSH līmeni ar zālēm var noturēt normas robežās. Ārstēšanas laikā ar interferonu alfa-2b un

ribavirīnu novērota vairogdziedzera disfunkcija. Ja tiek atklātas vairogdziedzera patoloģijas, jāpārbauda pacienta vairogdziedzera stāvoklis un jāārstē atbilstoši klīniskajām indikācijām. Bērniem un pusaudžiem ik pēc 3 mēnešiem jāveic izmeklējumi, lai noskaidrotu, vai nav vairogdziedzera disfunkcijas (piemēram, TSH).

HCV/HIV vienlaicīgā infekcija

Pacientiem, kam ir vienlaikus infekcija ar HIV, un kuri saņem augstu aktīvu antiretrovirālu terapiju (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy* HAART) var pieaugt pienskābās acidozes attīstības risks. Piesardzība būtu jāievēro ja papildus HAART terapijai sāk lietot IntronA un ribavirīnu (skatīt ribavirīna zāļu aprakstu). Pacientiem, kas saņem IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai.

Vienlaicīgi inficētiem pacientiem ar progresējošu cirozi, saņemot HAART var pieaugt aknu dekompensācijas risks līdz pat letālam iznākamam. Papildus ārstēšana ar alfa interferoniem vieniem pašiem vai kombinācijā ar ribavirīnu var izsaukt riska pieaugumu šādiem pacientiem.

HCV/HBV vienlaicīga infekcija

Ir ziņots par B hepatīta reaktivācijas gadījumiem (dažiem ar smagām sekām) ar interferonu ārstētiem pacientiem, kas bija vienlaicīgi inficēti ar B un C hepatīta vīrusiem. Šādi reaktivācijas gadījumi, šķiet, ir reti.

Pirms sākt interferona terapiju C hepatīta ārstēšanai, visi pacienti ir jāizmeklē, vai viņiem nav B hepatīta; pacienti, kas ir inficēti gan ar B, gan C hepatītu, pēc tam ir jānovēro un jāārstē atbilstoši spēkā esošajām klīniskajām vadlīnijām.

Dentālie un periodontālie bojājumi

Lietojot vienlaicīgi IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par dentāliem un periodontāliem bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju, parādījās sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Pacientiem ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja novēro šādu reakciju, tad pēc tam tiek ieteikts kārtīgi izskalot muti.

Laboratorijas testi

Jānosaka standarta hematoloģiskie un asins bioķīmiskie rādītāji (pilna asins aina un leikocītu formula, trombocītu skaits, elektrolīti, aknu fermenti, seruma proteīni, seruma bilirubīns un seruma kreatinīns) visiem pacientiem pirms ārstēšanas un periodiski ārstēšanās laikā ar IntronA.

Ārstējot B vai C hepatītu, rekomendējamais pārbažu biežums ir 1., 2., 4., 8., 12. un 16. nedēļa, un pēc tam katru otro mēnesi visu ārstēšanas laiku. Ja ALAT aktivitāte strauji paaugstinās IntronA lietošanas laikā, divas vai vairāk reizes pārsniedzot sākotnējo līmeni, IntronA terapiju var turpināt, ja netiek novērotas aknu mazspējas pazīmes un simptomi. Laikā, kad ir paaugstināta ALAT koncentrācija, ar divu nedēļu intervālu jākontrolē šādu aknu darbības analīžu rezultāti: ALAT, protrombīna laiks, sārmainā fosfatāze, albumīns un bilirubīns.

Pacientiem, ko ārstē no ļaundabīgas melanomas, aknu funkcijām un leikocītu skaitam un formulai jāseko ik nedēļas indukcijas terapijas fāzē, un ik mēnesi uzturošas terapijas fāzē.

Efekts uz auglību

Interferons var pasliktināt auglību (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu)

Svarīga informācija par kādu no IntronA sastāvdaļām

0,5 ml šo zāļu satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija, t. i., tās „praktiski nesatur nātriju”.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Narkotiskās vielas, miega un sedatīvie līdzekļi vienlaikus ar IntronA jālieto piesardzīgi.

Mijiedarbība starp IntronA un citiem medikamentiem nav pilnībā izvērtēta. Jāievēro piesardzība lietojot IntronA kombinācijā ar citiem potenciāli mielosupresīviem līdzekļiem.

Interferoni var ietekmēt oksidatīvos vielmaiņas procesus. Tas jāņem vērā, lietojot vienlaicīgi ar medikamentiem, kuri tiek šādā veidā metabolizēti, kā ksantīna atvasinājumi teofilīns vai aminofilīns. Vienlaicīgas lietošanas laikā ar ksantīna atvasinājumiem, jānosaka teofilīna līmenis serumā un, ja nepieciešams, jāpiemēro devas.

Pacienti, kas ārstēti ar interferonu alfa, ieskaitot IntronA, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

IntronA kombinēta ievadīšana ar citiem ķīmijterapijas preparātiem (piem., Ara-C, ciklofosfamīds, doksorubicīns, tenipozīds) var radīt paaugstinātu toksicitātes risku (smagums un ilgums) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju IntronA kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna zāļu aprakstu.

Klīniskajā pētījumā, kurā pētīta 600 mg telbivudīna dienā kombinācija ar 180 mikrogramiem pegilēta alfa-2a interferona, iegūtie rezultāti liecina, ka šī kombinācija ir saistīta ar paaugstinātu perifērās neiropatijas risku. Šo traucējumu mehānisms nav zināms (skatīt telbivudīna zāļu apraksta 4.3., 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Turklāt kombinācijā ar interferoniem lietota telbivudīna drošība un efektivitāte hroniska B hepatīta ārstēšanai nav pierādīta. Tādēļ IntronA lietošana kombinācijā ar telbivudīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Ārstējot sievietes ar cilvēku leukocītu interferonu novēroja estradiola un progesterona koncentrācijas samazināšanos serumā.

IntronA ar piesardzību jālieto fertīliem vīriešiem.

Kombinētā terapija ar ribavirīnu

Lietojot grūtniecības laikā, ribavirīns izraisa nopietnus iedzimtus defektus. Sievietēm, kuras lieto IntronA kombinācijā ar ribavirīnu, jāievēro ārkārtīga piesardzība, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos (arī sievietēm, kuru dzimumpartneris lieto šo kombināciju). Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Vīriešiem vai viņu dzimumpartnerēm ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jāizmanto efektīva kontracepcijas metode (skatīt ribavirīna zāļu aprakstu).

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu pa interferona alfa-2b lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. IntronA var lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku embrijam.

Kombinētā terapija ar ribavirīnu

Ribavirīna terapija grūtniecēm ir kontrindicēta.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai šī medikamenta sastāvdaļas izdalās ar mātes pienu. Iespējamo izraisīto blakusefektu dēļ zīdaiņiem, pirms ārstēšanas sākšanas zīdīšanu vajadzētu pārtraukt.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacienti, kuriem attīstās nogurums, miegainība vai apjukums IntronA terapijas laikā, ir jāiesaka izvairīties no satiksmes līdzekļu vadīšanas un iekārtu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju IntronA kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna zāļu aprakstu.

Klīniskos pētījumos, kuri veikti plašam indikāciju spektram un plašā devu diapazonā (no 6 miljonus SV/m²/nedēļā matšūnu leukēmijas gadījumā līdz pat 100 miljonus SV/m²/nedēļā melanomas gadījumā), visbiežāk novērotās blakusparādības ir drudzis, nogurums, galvassāpes un muskuļu sāpes. Drudzis un nogurums bija atgriezeniski, atkarīgi no devas, tie izzuda 72 stundu laikā, pārtraucot vai izbeidzot ārstēšanu.

Pieaugušie

C hepatīta slimnieku populācijā veikto klīnisko pētījumu laikā pacienti vienu gadu saņēma IntronA – gan monoterapijas veidā, gan kombinācijā ar ribavirīnu. Šo klīnisko pētījumu laikā visi pacienti 3 reizes nedēļā saņēma 3 miljonus SV IntronA. **1. tabulā** ir norādīts klīnisko pētījumu laikā vienu gadu ārstētajiem pacientiem, kuri agrāk terapiju nav saņēmuši, aprakstīto nevēlamo, ar terapiju saistīto blakusparādību biežums. Parasti blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas. **1. tabulā** nosaukto nevēlamo blakusparādību biežumu pamato klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Klīnisko pētījumu laikā un pēc IntronA reģistrācijas novērotās nevēlamās blakusparādības, preparātu lietojot monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas Ļoti bieži: Bieži: Retāk: Reti: Nav zināmi:	Faringīts*, vīrusinfekcija* Bronhīts, sinusīts, <i>herpes simplex</i> (rezistenta), rinīts Bakteriāla infekcija Pneimonija ^s , sepse B hepatīta reaktivācija pacientiem ar HCV/HBV vienlaicīgu infekciju
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nav zināmi:	Leikopēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija, limfopēnija Aplastiska anēmija Asins sarkano šūnu aplāzija, idiopātiska trombocitopēniskā purpura, trombotiskā trombocitopēniskā purpura
Imūnās sistēmas traucējumi^s Ļoti reti: Nav zināmi:	Sarkoidoze, sarkoidozes saasinājums Sistēmiskā sarkanā vilkēde, vaskulīts, reimatoīdais artrīts (jauns vai paasinājums), Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms, akūtas hipersensitivitātes reakcijas, tai skaitā nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhokonstrikcija,

	anafilakse ^s
Endokrīnās sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipotireoze ^s , hipertireoze ^s Diabēts, diabēta saasinājums
Vielmaiņas un uztures traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Anoreksija Hipokalcēmija, dehidratācija, hiperurikēmija, slāpes Hiperglikēmija, hipertrigliceridēmija ^s , apetītes pieaugums
Psihiskie traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži: Reti: Ļoti reti: Nav zināmi:	Depresija, bezmiegs, trauksme, emocionālā labilitāte*, satraukums, nervozitāte Apjukums, miega traucējumi, samazināta dzimumtieksme Domas par pašnāvību Pašnāvība, pašnāvības mēģinājumi, agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), psihozes, arī halucinācijas Pašnāvības domas, izmaiņas domāšanas procesā ^s , mānija, bipolāri traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži: Retāk: Ļoti reti: Nav zināmi:	Reibonis, galvassāpes, apgrūtināta koncentrēšanās, sausuma sajūta mutē Trīce, parestēzija, hipoestēzija, migrēna, pietvīkums, miegainība, garšas sajūtas pārmaiņas Perifērā neiropātija Cerebrovaskulārā asināšana, cerebrovaskulārā išēmija, lēkmes, apziņas traucējumi, encefalopātija Mononeuropātijas, koma ^s
Acu bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Reti: Nav zināmi:	Neskaidra redze Konjunktivīts, redzes traucējumi, asaru dziedzeru darbības traucējumi, sāpes acī Asinsizplūdumi tīklenē ^s , retinopātijas (tai skaitā makulas tūska), tīkles artēriju vai vēnu tromboze ^s , optiskais neirīts, papilloedēma, redze asuma vai laukuma zudums, vates veida eksudāti ^s Seroza tīkles atslāņošanās
Ausu un labirinta bojājumi Bieži: Ļoti reti:	Vertigo, troksnis ausīs Dzirdes zudums, dzirdes traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi Bieži: Retāk: Reti: Ļoti reti: Nav zināmi:	Sirdsklauves, tahikardija Perikardīts Kardiomiopātija Miokarda infarkts, sirds išēmija Sastrēguma sirds mazspēja, izsvīdums perikardā, aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipertensija Perifērā išēmija, hipotensija ^s
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nav zināmi:	Dispnoja*, klepus* Deguna asiņošana, elpošanas traucējumi, aizlikts deguns, rinoreja, neproduktīvs klepus Plaušu infiltrāti ^s , pneimonīts ^s Plaušu fibroze, plaušu arteriālā hipertensija [#]

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nav zināmi:	Slikta dūša/vemšana, sāpes vēderā, caureja, stomatīts, dispepsija Čūlains stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, glosīts, smaganu iekaisums, aizcietējums, mīksti izkārnījumi Pankreatīts, išēmisks kolīts, čūlains kolīts, smaganu asiņošana Parodontozi bojājumi (nekonkretizēti), zobu bojājumi (nekonkretizēti) [§] , mēles pigmentācija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Aknu palielināšanās Hepatotoksicitāte (līdz pat letālam iznākamam)
Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Alopēcija, nieze*, sausa āda*, izsitumi*, pastiprināta svīšana Psoriāze (jauna vai saasinājums) [§] , makulopapulāri izsitumi, eritematozi izsitumi, ekzēma, eritēma, ādas funkciju traucējumi Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermālā nekrolīze, <i>erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Mialģija, artralģija, sāpes muskuļos un kaulos Artrīts Rabdomiolīze, miozīts, krampji kājās, muguras sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Bieža urinēšana Nieru darbības traucējumi, nieru nepietiekamība, nefrotiskais sindroms
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības: Bieži	Amenoreja, sāpes krūtīs, dismenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā*, nogurums, drebuļi, drudzis [§] , gripai līdzīgi simptomi [§] , astēnija, uzbudināmība, sāpes krūtīs, vārgums Sāpes injekcijas vietā Nekroze injekcijas vietā, sejas pietūkums
Izmeklējumi Ļoti bieži:	Ķermeņa masas samazināšanās

*Šīs parādības biežāk tika novērotas lietojot vienu pašu IntronA

[§]Skatīt 4.4. apakšpunktu

[#]Klases apzīmējums interferonu saturošām zālēm, skatīt turpmāk Plaušu arteriālā hipertensija.

Šādas blakusparādības tika novērotas arī lietojot IntronA vienu pašu.

Blakusparādības, kuras tika novērotas ārstējot hronisko C hepatītu ar IntronA, tika novērotas arī pie citām indikācijām, blakusparādību skaits atsevišķos gadījumos pieaug atkarībā no devas. Piemēram, pētījumos novēroja, ka ārstējot melanomas pacientus ar IntronA papildterapiju un lietojot lielas devas, sekojošo blakusparādību: nogurums, drudzis, mialģija, neitropēnija/anēmija, apetītes zudums, slikta dūša un vemšana, caureja, drebuļi, gripai līdzīgi simptomi, depresija, matu izkrišana, garšas sajūtas pārmaiņas un reibonis, gadījumu skaits bija lielāks nekā pētījumos pie C hepatīta. To smagums attiecīgi pieaug lietojot lielu devu terapiju (3. un 4. pakāpe pēc PVO klasifikācijas, attiecīgi 66 % un

14 % no pacientiem). Salīdzinājumā ar vieglām līdz vidēji smagām blakusparādībām, kas parasti attiecas uz mazākām devām. Blakusparādības parasti novērsa piemeklējot attiecīgo devu.

Sirds-asinsvadu (SAV) blakusparādības, it īpaši aritmija, vairumā gadījumu bija saistīta ar jau esošu SAV slimību un iepriekšējo ārstēšanos ar kardiotoksiskiem preparātiem. (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacienti bez sirds slimības anamnēzē reti tika novērota pārejoša atgriezeniska kardiomiopātija, kas var izzust pēc alfa interferona lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot interferonu alfa saturošas zāles, īpaši pacientiem ar plaušu arteriālas hipertensijas (PAH) riska faktoriem (piemēram, portāla hipertensija, HIV infekcija, ciroze), ziņots par PAH gadījumiem. Par notikumiem ziņoja dažādos laika punktos, parasti dažus mēnešus pēc ārstēšanas ar interferonu alfa uzsākšanas.

Liela daudzveidība autoimūno un imūnstarpnieku traucējumu tika novēroti lietojot alfa interferonus, t.sk. vairogdziedzera traucējumi, sistēmiskā sarkanā vilkēde, reimatoīdais artrīts (jauns vai saasinājums), idiopātiska un trombotiskā trombocitopēniskā purpura, vaskulīts, neiropātijas, ieskaitot mononeiropātijas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Klīniski nozīmīgas laboratorisko rādītāju izmaiņas visbiežāk novērotas, lietojot par 10 miljoniem SV dienā lielākas devas, tai skaitā granulocītu un limfocītu skaita samazināšanās; hemoglobīna līmeņa, trombocītu skaita samazināšanās; pieaug sārmainās fosfatāzes, ZBH, seruma kreatinīna un seruma urīnvielas slāpekļa līmenis. Ziņots par vidēji smagu un parasti atgriezenisku pāncitopēniju. Palielināti seruma ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) līmeņi ir atzīmēti kā novirze no normas dažiem ar hepatītu neslimojošiem slimniekiem, un arī dažiem slimniekiem ar hronisko B hepatītu, vienlaicīgi ar vīrusa DNSp izzušanu.

Bērnu un pusaudžu populācija

Hroniskais C hepatīts - kombinētā terapija ar ribavīrīnu

Klīniskajos pētījumos ar 118 bērniem un pusaudžiem (3 – 16 gadus veciem) 6 % pārtrauca ārstēšanu blakusparādību dēļ. Kopumā blakusparādību raksturojums nelielajā bērnu un pusaudžu grupā, kas tika pētīta, līdzinājās pieaugušajiem novērotajam, lai gan radās bērnu grupai specifiska nevēlama blakusparādība - augšanas nomākums jo ārstēšanas laikā tika novērota auguma garuma percentīles (vidējā percentīles samazināšanās par 9 procentilēm) un ķermeņa masas percentīles samazināšanās (vidējās percentīles samazināšanās par 13 procentilēm). 5 gadu novērošanas periodā pēc ārstēšanas bērnu vidējā auguma garuma percentīle bija 44., kas bija zem mediānās normas populācijā un mazāk nekā viņu vidējais sākotnējais auguma garums (48. percentīle). Divdesmit (21 %) no 97 bērniem auguma garuma percentīle samazinājās par > 15 procentilēm, no tiem 10 no 20 bērniem auguma garuma percentīle samazinājās par > 30 procentilēm, sākot no ārstēšanas sākuma līdz ilgtermiņa novērošanas beigām (līdz 5 gadiem). Dati par pieaugušā augumu bija pieejami 14 no šiem bērniem, un tie liecināja, ka 12 pacientiem 10 līdz 12 gadus pēc ārstēšanas beigām joprojām bija auguma deficīts >15 procentilēm. Kombinētās terapijas laikā līdz 48 nedēļām ar IntronA un ribavīrīnu tika novērots augšanas nomākums, kā rezultātā dažiem pacientiem pieaugušo vecumā augums bija samazināts. Īpaši vidējās auguma garuma percentīles samazināšanās no sākuma līdz ilgtermiņa novērošanas perioda beigām izteikta bija pirmspubertātes vecuma bērniem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bez tam ārstēšanas laikā un 6 mēnešus ilgā novērošanas periodā pēc ārstēšanas biežāk kā pieaugušiem pacientiem tika ziņots par domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem (attiecīgi 2,4 % , salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, bērniem un pusaudžiem radās arī citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nestabilitāte un miegainība) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Papildus tam bērniem un pusaudžiem biežāk novēroja reakcijas injekcijas vietā, drudzi, anoreksiju, vemšanu un emocionālu nestabilitāti, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem. 30 % pacientu vajadzēja mainīt devu, visbiežāk anēmijas un neitropēnijas dēļ.

Blakusparādības, kas norādītas **2. tabulā**, pamatojas uz divu daudzcentru, ar bērniem un pusaudžiem veiktu klīnisko pētījumu pieredzi. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi

apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Blakusparādības, par kurām klīniskajos pētījumos ar IntronA kombinācijā ar ribavīrīnu ārstētiem bērniem un pusaudžiem ziņots ļoti bieži un bieži	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas Ļoti bieži: Bieži:	Vīrusinfekcija, faringīts Sēnīšu infekcija, bakteriāla infekcija, plaušu infekcija, vidusauss iekaisums, sastrutojis zobs, <i>herpes simplex</i> , urīnceļu infekcija, vaginīts, gastroenterīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus) Bieži:	Jaunveidojums (nespecifisks)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anēmija, neitropēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija
Endokrīnās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Hipotireoze [§] Hipertireoze [§] , virilisms
Vielmaiņas un uztures traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anoreksija Hipertrigliceridēmija [§] , hiperurikēmija, palielināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži:	Depresija, emocionālā nestabilitāte, bezmiegs Domas par pašnāvību, agresīva reakcija, apjukums, uzvedības traucējumi, trauksme, mēnessērdzība, nemiers, nervozitāte, miega traucējumi, patoloģiski sapņi, apātija
Nervu sistēmas traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži:	Galvassāpes, reibonis Hiperkinēze, trīce, disfonija, parestēzija, hipoestēzija, hiperestēzija, koncentrēšanās traucējumi, miegainība
Acu bojājumi Bieži:	Konjunktivīts, sāpes acīs, neskaidra redze, asaru dziedzeru darbības traucējumi
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži:	Pietvīkums, bālums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības Bieži:	Aizdusa, paātrināta elpošana, asiņošana no deguna, klepus, aizlikts deguns, deguna iekaisums, rinoreja, šķavas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā Čūlas mutes dobumā, čūlains stomatīts, stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, dispepsija, glosīts, gastroezofagālais atvilkis, taisnās zarnas darbības traucējumi, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, aizcietējums, šķidra vēdera izeja, zobu sāpes, zobu bojājumi
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi Bieži:	Aknu darbības traucējumi

Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži:	Alopēcija, izsitumi Fotosensitivitātes reakcijas, makulopapulāri izsitumi, ekzēma, pinnes, ādas bojājums, nagu bojājumi, ādas krāsas izmaiņas, nieze, sausa āda, eritēma, zilumi, pastiprināta svīšana
Skeleta–muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži:	Artralģija, mialģija, muskuļu un kaulu sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi Bieži:	Urīna nesaturēšana, urinēšanas traucējumi, urīna nesaturēšana
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības Bieži:	<u>Sievietēm</u> : amenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi <u>Vīriešiem</u> : sāpes sēkliniekos
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā, nogurums, drebuļi, drudzis [§] , gripai līdzīgi simptomi [§] , vārgums, aizkaitināmība Sāpes krūtīs, astēnija, tūska, sāpes injekcijas vietā
Izmeklējumi Ļoti bieži:	Augšanas aizture (garuma un/vai ķermeņa masas samazināšanās neatbilstoši vecumam) [§]
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas Bieži:	Ādas brūces

[§]Skatīt 4.4. apakšpunktu

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Nav zināmi gadījumi, ka pārdozēšana izraisītu akūtas klīniskas izpausmes. Tomēr, kā katram farmakoloģiski aktīvam savienojumam, pārdozēšanas gadījumā ir indicēta simptomātiska ārstēšana ar biežu vitāli svarīgu simptomu kontroli un rūpīgu slimnieka novērošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: interferons alfa-2b, ATK kods: L03A B05.

IntronA, ir sterils, stabils savienojums, kas sastāv no augsti attīrīta interferona alfa-2b, izgatavota DNS rekombinācijas ceļā. Rekombinantais interferons alfa-2b ir ūdenī šķīstošs proteīns ar aptuveno molekulmasu 19 300 daltonu. To iegūst no *E. coli* klona, kas satur ar gēnu inženierijas ceļā iegūtu plazmīdas hibrīdu ar cilvēka leukocīta alfa-2b gēnu.

IntronA aktivitāti izsaka SV, kur 1 mg rekombinantā interferona alfa-2b proteīna atbilst $2,6 \times 10^8$ SV. Starptautiskās Vienības tiek noteiktas, salīdzinot rekombinantā interferona alfa-2b aktivitāti ar starptautisku standartu - cilvēka leukocītu interferonu, kuru noteikusi Pasaules Veselības organizācija.

Interferoni pieder mazu proteīnu molekulu grupai ar molekulsvāru 15 000 līdz 21 000 daltonu. Tos veido un izdala šūnas, atbildot uz vīrusu infekciju vai uz dažādu sintētisku un bioloģisku induktoru iedarbību. Ir identificētas trīs galvenās interferonu klases: alfa, beta un gamma. Šīs trīs galvenās klases pašas par sevi nav viendabīgas un var saturēt dažādu interferonu molekulu veidus. Ir izdalīti vairāk nekā 14 ģenētiski atšķirīgi cilvēka alfa interferoni. IntronA tiek klasificēts kā rekombinantais interferons alfa-2b.

Interferoni darbojas šūnā, saistoties ar specifiskiem membrānu receptoriem uz šūnu virsmas. Cilvēka limfoblastoīdās (Daudi) šūnās esošie cilvēka interferona receptori ir ļoti asimetriski proteīni. Tiem piemīt selektivitāte pret cilvēka, bet ne pret peļu interferoniem, liecinot par sugu specifitāti. Pētījumi ar citiem interferoniem ir pierādījuši sugu specifitāti. Tomēr, atsevišķas pērtiķu sugas, piem., Rēzus pērtiķi, ir jutīgi pret farmakodinamisko stimulāciju, lietojot cilvēka 1. tipa interferonu.

Vairāku pētījumu rezultāti liecina par to, ka pēc saistīšanās ar šūnu membrānu interferons izraisa kompleksu intracelulāru procesu norisi, kas ietver noteiktu enzīmu indukciju. Uzskata, ka šis process, vismaz daļēji, nodrošina dažādas šūnas atbildreakcijas uz interferonu, to vidū vīrusu replikācijas nomākšanu ar vīrusu inficētās šūnās, šūnas proliferācijas nomākšanu un tādu imūnmodulējošu iedarbību kā makrofāgu fagocītiskās aktivitātes un limfocītu specifiskās citotoksiskās pastiprināšanu pret mērķšūnām. Kāds no šiem darbības veidiem vai tie visi var noteikt interferona terapeitisko darbību.

Rekombinantā interferona alfa-2b antiproliferatīvais efekts pierādīts pētījumos, kuros izmantoja gan dzīvnieku, gan cilvēku šūnu kultūras sistēmas, kā arī pārstādot cilvēka audzēja audus dzīvniekiem. Tas uzrādīja ievērojamu imūnmodulējošu aktivitāti *in vitro*.

Rekombinantais interferons alfa-2b arī inhibē vīrusu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Lai gan precīzs rekombinantā interferona alfa 2-b pretvīrusu darbības mehānisms nav skaidri zināms, iespējams tas ietekmē saimniekšūnas vielmaiņu. Šī iedarbība nomāc vīrusu vairošanos vai, ja vairošanās notiek, jaunie virioni nespēj izkļūt no šūnas.

Hroniskais B hepatīts

Esošie klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kas lietoja interferonu alfa-2b no 4-6 mēnešiem ilgi, pieauga seruma HBV-DNS klīrenss. Tika novērots, ka uzlabojas aknu histoloģiskie rādītāji. Pieaugušiem pacientiem līdz ar HBeAg un HBV-DNS samazināšanos, tika novērota arī ievērojama sasilšanas un mirstības skaita samazināšanās.

Interferons alfa-2b (6 miljonu SV/m^2 trīs reizes nedēļā 6 mēnešiem) tika dots bērniem ar hronisku aktīvu B hepatītu. Efektivitāti nevarēja pierādīt, jo nebija izstrādāta pietiekama metodoloģija. Bez tam bērniem, kas tika ārstēti ar interferonu alfa-2b novēroja pazeminātu augšanas normu un dažos gadījumos arī depresiju.

Hroniskais C hepatīts pieaugušiem pacientiem

Pieaugušiem pacientiem, kas saņēma interferonu kombinācijā ar ribavirīnu noturīga atbildreakcija bija 47 %. Labāka efektivitāte tika novērota lietojot kombinācijā pegilēto interferonu ar ribavirīnu (noturīga atbildreakcija pētījumā ar iepriekš neārstētiem pacientiem, kas lietoja ribavirīna devu $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$ sasniedza 61 %).

Terapija ar vienu pašu IntronA vai kombinācijā ar ribavirīnu tika izvērtēta 4 randomizētos III fāzes klīniskajos pētījumos ar 2 552 hroniskā C hepatīta iepriekš neārstētiem slimniekiem. Pētījumos salīdzināja terapijas efektivitāti starp IntronA vienu pašu un IntronA kombinācijā ar ribavirīnu. Efektivitāte tika noteikta noturīgas virusoloģiskas atbildreakcijas veidā 6 mēnešu laika periodā pēc ārstēšanas beigām. Šiem pētījumiem atlasītiem pacientiem bija hronisks C hepatīts, kas apstiprināts ar pozitīvu HCV-RNS polimerāzes ķēdes reakcijas (PKĶR) rezultātu (> 100 kopijas/ml), aknu biopsijas

dati atbilda hroniska hepatīta histoloģiskai diagnozei bez citiem hroniska hepatīta iemesliem, un pacientiem bija patoloģisks ALAT līmenis serumā.

IntronA tika nozīmēts devā 3 miljonus SV trīs reizes nedēļā monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu. Lielākā daļa pacientu šajos klīniskajos pētījumos tika ārstēti vienu gadu. Visus pacientus novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām, lai novērtētu noturīgo viroloģisko atbildreakciju. Noturīgās atbildreakcijas pakāpe pacientiem, kas tika ārstēti tikai ar IntronA vai kombinācijā ar ribavirīnu (2 pētījumos) ir redzama **3. tabulā**.

Iepriekš neārstētiem hroniskā C hepatīta pacientiem lietojot kombinēto ārstēšanu ar IntronA un ribavirīnu efektivitāte bija vismaz divas reizes lielāka nekā terapija tikai ar IntronA. HCV genotips un sākotnējā vīrusu slodze ir prognostiski faktori, kas ietekmē atbildreakcijas pakāpi. Atbildreakcijas pakāpe, lietojot kombinēto ārstēšanu IntronA + ribavirīns salīdzinot tikai ar IntronA, palielinājās visām pētījumā iesaistītām apakšgrupām. Relatīva uzlabošanās pie kombinētas ārstēšanas, lietojot IntronA un ribavirīnu, ir sevišķi svarīga visgrūtāk ārstējamai pacientu apakšgrupai (1. genotips un augsta vīrusu slodze) (**3. tabula**).

Šajā pētījumā atbildreakcijas pakāpe palielinājās, ja pacienti spēja nodrošināt līdzestību. Neatkarīgi no genotipa pacientiem, kurus ārstēja pēc ieteiktām kombināciju shēmām, un kas saņēma $\geq 80\%$ IntronA un ribavirīna ordinētas ārstēšanas, bija augstāka noturīgā atbildreakcija 6 mēnešus pēc vienu gadu ilgas ārstēšanas, nekā pacientiem, kas saņēma $< 80\%$ no ordinētās ārstēšanas (56 %, salīdzinot ar 32 % pētījumā C/I98-580).

3. tabula Noturīgās atbildreakcijas pakāpe, lietojot IntronA + ribavirīns (1 gada ārstēšanas periodā) atkarā no vīrusu genotipa un vīrusu slodzes			
HCV genotips	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
Visi genotipi	16 %	41 %	47 %
1. genotips	9 %	29 %	33 %
1. genotips ≤ 2 miljoni kopiju/ml	25 %	33 %	45 %
1. genotips > 2 miljoni kopiju/ml	3 %	27 %	29 %
2./3. genotips	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 miljonus SV trīs reizes nedēļā)

I/R IntronA (3 miljonus SV trīs reizes nedēļā) + ribavirīns (1 000/1 200 mg/ dienā)

Ar HCV/HIV vienlaikus inficēti pacienti

Vienlaikus ar HIV un HCV inficētiem pacientiem veikti divi pētījumi. Kopumā abos pētījumos pacientiem, kas saņēma IntronA un ribavirīnu, mazāk bija raksturīga atbildreakcija nekā pacientiem, kuri saņēma pegilētu alfa-2b interferonu un ribavirīnu. Atbildreakcija uz ārstēšanu, kas novērota abos šajos pētījumos, ir parādīta **4. tabulā**. 1. pētījums (RIBAVIC; P01017) bija randomizēts, daudzcentru pētījums, kurā piedalījās 412 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu pegilētu alfa-2b interferonu (1,5 μ g/kg nedēļā) un ribavirīnu (800 mg dienā), vai IntronA (3 miljonus SV TRN) un ribavirīnu (800 mg dienā) 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu. 2. pētījums (P02080) bija randomizēts, viena centra pētījums, kurā piedalījās 95 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar

hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu alfa-2b pegilētu interferonu (100 vai 150 µg nedēļā atbilstoši ķermeņa masai) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai), vai IntronA (3 miljonus SV TRN) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai). Terapijas ilgums bija 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu, izņemot ar 2. vai 3. genotipa vīrusiem inficētus pacientus, kuru vīrusu slodze ir < 800 000 SV/ml (Amplicor) un kas tika ārstēti 24 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu.

4. tabula Noturīga virusoloģiska atbildreakcija atbilstoši genotipam pēc IntronA lietošanas kombinācijā ar ribavirīnu, salīdzinot ar pegilētu alfa-2b interferonu kombinācijā ar ribavirīnu, ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem						
	1. pētījums¹			2. pētījums²		
	pegilēts alfa-2b interferons (1,5 µg/kg nedēļā) + ribavirīns (800 mg)	IntronA (3 miljonus SV TRN) + ribavirīns (800 mg)	p vērtība ^a	pegilēts alfa-2b interferons (100 vai 150 ^c µg nedēļā) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	IntronA (3 miljonus SV TRN) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	p vērtība ^b
Visi	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
1., 4. genotips	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
2., 3. ge noti ps	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

miljonus SV = miljons starptautisko vienību; TRN = trīs reizes nedēļā.

a: p vērtība atbilstoši *Hī Kohrāna - Mantela - Henzela Hī (Cochran-Mantel-Haenszel Chi square test)*. kvadrāta testam.

b: p vērtība atbilstoši *Hī kvadrāta testam (chi-square test)*.

c: pacienti ar ķermeņa masu < 75 kg saņēma 100 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā, un pacienti ar ķermeņa masu ≥ 75 kg saņēma 150 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā.

d: ribavirīna deva bija 800 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg, 1000 mg pacientiem ar ķermeņa masu 60 - 75 kg un 1200 mg pacientiem ar ķermeņa masu > 75 kg.

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

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

Pacienti ar slimības recidīvu

Divos pētījumos vērtēja IntronA monoterapijas vai kombinētās terapijas ar ribavirīnu nozīmi 345 hroniska hepatīta pacientiem, kam pēc iepriekšējas ārstēšanas ar interferonu alfa bija attīstījusies slimības recidīvs. Kombinēta ārstēšana ar IntronA un ribavirīnu nodrošināja noturīgu virusoloģisku atbildreakciju, kas bija 10 reizes lielāka, nekā lietojot hroniska C hepatīta ārstēšanai tikai IntronA (48,6 % , salīdzinot ar 4,7 %). Iedarbības pastiprināšanās ir saistīta ar HCV samazināšanos serumā (< 100 PKR kopijas/ml), samazinās aknu iekaisums, normalizējas ALAT līmenis serumā, un to novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām.

Ilgstošas terapijas efektivitātes dati

1071 pacients, kas iepriekš tika ārstēti ar nepegilēto alfa-2b interferonu vai arī ar nepegilēto alfa-2b interferonu un ribavirīnu, tika iesaistīti lielā pētījumā, lai izvērtētu virusoloģiskās atbildreakcijas pakāpes noturību un izvērtētu turpmāko ietekmi uz vīrusu klātbūtni iegūtajos klīniskajos datos. 462 pacienti tika iesaistīti vismaz 5 gadus un ilgāk, un no 492 pacientiem ar noturīgu atbildreakciju tikai 12 bija ar slimības recidīvu.

Kaplana - Meijera novērtējums noturīgai atbildreakcijai visiem pacientiem, kas ārstēti ilgāk par 5 gadiem ir 97 % , ar 95 % ticamības intervālu [95 %, 99 %].

Noturīga virusoloģiskā atbildreakcija (IVA) pēc hroniska HCV ārstēšanas ar nepegilētu alfa-2b interferonu (ar vai bez ribavirīna) uzrāda vīrusa līmeņa samazinājumu, novēršot aknu infekciju un „izārstējot” klīnisku HCV. Taču, tas nenovērš aknu bojājumus pacientiem ar cirozi (t.sk. arī hepatokarcinomu).

Hroniskais C hepatīts bērnu un pusaudžu populācijā

Ar bērniem un pusaudžiem ir veikti trīs klīniskie pētījumi. Divi pētījumi tika veikti ar standarta interferonu un ribavirīnu, bet viens - ar pegilēto interferonu un ribavirīnu. Pacienti, kuri saņēma IntronA un ribavirīnu, atbildreakcija bija mazāk izteikta nekā pacientiem, kuri saņēma pegilēto alfa-2b interferonu un ribavirīnu.

Bērni un pusaudži vecumā no 3 līdz 16 gadiem ar kompensētu hronisku C hepatītu un nosakāmu HCV RNS līmeni (ko izmeklēja centrālā laboratorijā, izmantojot pētījumam paredzētu RT-PCR raudzi) tika iekļauti divos daudzcentru pētījumos un saņēma 3 miljonus SV/m² IntronA trīs reizes nedēļā plus 15 mg/kg ribavirīna dienā 1 gadu ilgi, kam sekoja 6 mēnešus ilgs pēcterapijas novērošanas periods. Kopumā pētījumā tika iekļauti 118 pacienti: 57 % vīriešu dzimuma, 80 % baltās rases, 78 % ar 1. genotipa vīrusu inficēti, 64 % ≤ 12 gadus veci. Pētījumā bija iesaistīti galvenokārt bērni ar vieglu līdz vidēji smagu C hepatītu. Divos daudzcentru pētījumos noturīgas viroloģiskās atbildreakcijas pakāpe bērniem un pusaudžiem bija tāda pati kā pieaugušajiem. Šajos divos daudzcentru pētījumos nav datu par bērniem ar smagi progresējošu slimību un nevēlamu blakusparādību iespējamību, tāpēc ribavirīna un interferona alfa-2b kombinācijas lietošanas guvums/risks šai pacientu grupai ir rūpīgi jāapsver (skatīt 4.1. 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pētījumu rezultāti ir apkopoti **5. tabulā**.

5. tabula	Ilgstoša virusoloģiskā atbildreakcija: iepriekš neārstēti bērni un pusaudži 3 miljonus SV/m² IntronA 3 reizes nedēļā + 15 mg/kg ribavirīna dienā
Kopēja atbildreakcija ^a (n=118)	54 (46 %)*
1. genotips (n=92)	33 (36 %)*
2./3./4. genotips (n=26)	21 (81 %)*

*Pacientu skaits (%)

^a. To raksturo HCV RNS koncentrācija, kas ir mazāka par nosakāmo robežu, izmantojot pētījumam paredzēto RT-PCR raudzi terapijas beigās un novērošanas perioda laikā.

Ilgtermiņa efektivitātes dati

Piecu gadu ilgtermiņa novērojuma pētījumā piedalījās 97 bērnu vecuma pacienti ar hronisku C hepatītu pēc ārstēšanas standarta interferona daudzcentru pētījumos. Septiņdesmit procentu (68/97) visu iekļauto personu pabeidza šo pētījumu, 75 % (42/56) bija noturīga atbildreakcija. Pētījuma mērķis bija katru gadu novērtēt noturīgas viroloģiskās atbildreakcijas (NVR) ilgumu, kā arī pastāvīgas vīrusu negativitātes iespaidu uz klīnisko iznākumu pacientiem, kuriem 24 nedēļas pēc 48 nedēļu ārstēšanas ar interferonu alfa-2b un ribavirīnu bija noturīga atbildreakcija. Visiem, izņemot vienu bērnu vecuma pacientu, ilgtermiņa novērošanas laikā pēc ārstēšanas pabeigšanas ar interferonu alfa-2b plus ribavirīnu saglabājās noturīga viroloģiskā atbildreakcija. *Kaplana – Meijera* ilgstošas pastāvīgas atbildes reakcijas novērtējums bērnu vecuma pacientiem, kas ārstēti ar interferonu alfa-2b un ribavirīnu, 5 gadu laikā ir 98 % [95 % TI: 95 %, 100 %]. Vēl 98 % (51/52) ar normālu ALAT līmeni 24. novērošanas nedēļā saglabāja normālu ALAT līmeni pēdējā vizītē.

NVR pēc hroniska HCV ārstēšanas ar nepegilētu interferonu alfa-2b ar ribavirīnu izraisa ilgstošu vīrusa klīrensu un tādējādi – aknu infekcijas izzušanu un klīnisku hroniska HCV “izārstēšanu”. Tomēr tas nenovērš aknu bojājumu rašanos pacientiem ar cirozi (arī aknu karcinomu).

Ar alfa-2b pegilēto interferonu un ribavirīnu veiktā klīniskā pētījuma rezultāti

Daudzcentru pētījuma laikā 3 līdz 17 gadus veci bērni un pusaudži ar kompensētu hronisku C hepatītu un nosakāmu HCV RNS 24 vai 48 nedēļas (atbilstoši HCV vīrusa genotipam un sākotnējai vīrusu slodzei) tika ārstēti, vienu reizi nedēļā lietojot 60 µg/m² alfa-2b peginterferona un 15 mg/kg ribavirīna dienā. Visus pacientus uzraudzīja 24 nedēļas pēc terapijas beigām. Kopā terapiju saņēma 107 pacienti,

no kuriem 52 % bija sievietes, 89 % baltās rases, 67 % ar 1. genotipa HCV un 63 % jaunāki par 12 gadiem. Pētījumā iesaistītie pacienti bija bērni ar galvenokārt vieglu līdz mērenu C hepatītu. Tā kā nav informācijas par bērniem, kam slimība smagi progresē, un datu par nevēlamo blakusparādību iespēju, šajā populācijā lietojot ribavirīnu un alfa-2b peginterferonu, rūpīgi jāapsver ieguvuma/riska attiecība (skatīt alfa-2b peginterferona un ribavirīna zāļu apraksta 4.4. apakšpunktu). Šī pētījuma rezultāti apkopoti **6. tabulā**.

6. tabula. Noturīgas virusoloģiskās atbildreakcijas pakāpe ($n^{a,b}$ (%)) iepriekš neārstētiem bērniem un pusaudžiem atkarībā no genotipa un terapijas ilguma – Visi pētījuma dalībnieki $n = 107$		
	24 nedēļas	48 nedēļas
Visi genotipi	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
1. genotips	-	38/72 (53 %)
2. genotips	14/15 (93 %)	-
3. genotips ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
4. genotips	-	4/5 (80 %)

a: Reakcija pret terapiju tika definēta kā nenosakāms HCV-RNS līmenis 24 nedēļas pēc terapijas beigām, noteikšanas apakšējā robeža = 125 SV/ml.

b: n = pret terapiju reaģējošo pacientu skaits/pētījuma dalībnieku, kam ir norādītais genotips un nozīmētais terapijas ilgums, skaits.

c: Pacienti ar mazu 3. genotipa vīrusa kopiju skaitu (< 600 000 SV/ml) terapiju saņēma 24 nedēļas, bet pacienti ar lielu 3. genotipa vīrusa kopiju skaitu ($\geq$ 600 000 SV/ml) terapiju saņēma 48 nedēļas.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

IntronA farmakokinētika tika izpētīta uz veseliem brīvprātīgajiem pēc vienreizējas 5 miljonu SV/m² un 10 miljonu SV ievadīšanas zem ādas, 5 miljonu SV/m² intramuskulāri, un 30 minūšu ilga intravenoza infūzija. Vidējās interferona koncentrācijas serumā pēc zemādas un intramuskulārām injekcijām bija līdzīgas. Maksimālais līmenis serumā C_{max} bija nosakāms pēc 3 līdz 12 stundām pēc mazākās devas ievadīšanas un 6 līdz 8 stundas pēc lielākās devas ievadīšanas. Interferona eliminācijas pusperiods to injicējot bija attiecīgi aptuveni divas līdz trīs stundas, un sešas līdz septiņas stundas. Interferona līmeni serumā nebija iespējams noteikt attiecīgi 16 un 24 stundas pēc injekcijas. Gan subkutānas, gan intramuskulārās ievadīšanas rezultātā biopieejamība bija lielāka par 100 %.

Pēc intravenozas ievadīšanas, interferona maksimālais līmenis asins serumā (135 līdz 273 SV/ml) tika sasniegts infūzijas beigās, pēc tam tas samazinājās nedaudz ātrāk nekā pēc subkutānas vai intramuskulārās zāļu ievadīšanas, kļūstot nenosakāms četras stundas pēc infūzijas. Eliminācijas pusperiods bija aptuveni divas stundas.

Interferona daudzumu urīnā nebija iespējams noteikt, ievadot to pa jebkuru no trijiem ievadīšanas ceļiem.

Slimniekiem, kuri saņēma IntronA Schering-Plough kontrolētos klīniskos pētījumos, tika veikta interferona neitralizējošo faktoru noteikšana asins seruma paraugos. Interferona neitralizējošie faktori ir antivielas, kas neitralizē interferona pretvīrusu darbību. Neitralizējošo faktoru rašanās klīniskais biežums sistēmisku ārstēšanu saņemošiem vēža slimniekiem ir 2,9 %, un hroniska hepatīta slimniekiem 6,2 %. Gandrīz visos gadījumos nosakāmie titri ir zemi un netiek regulāri saistīti ar atbildes zudumu vai kādu citu autoimūnu fenomenu. Hepatīta slimniekiem neviens atbildes reakcijas zudums netika novērots, acīmredzot zemo titru dēļ.

Bērnu un pusaudžu populācija

IntronA injekciju un ribavirīna kapsulu atkārtotu devu lietošanas farmakokinētiskās īpašības bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 līdz 16 gadiem ar hronisku C hepatītu apkopotas **7. tabulā**. IntronA un ribavirīna (normalizēts pēc devas) farmakokinētika ir līdzīga pieaugušajiem un pusaudžiem vai bērniem.

7. tabula. Vidējie (% SK) atkārtotu devu farmakokinētiskie raksturlielumi IntronA un ribavirīna kapsulām, lietojot tos bērniem vai pusaudžiem ar hronisku C hepatītu		
Raksturlielums	Ribavirīns 15 mg/kg dienā 2 dalītās devās (n = 17)	IntronA 3 miljonus SV/m ² 3 reizes nedēļā (n = 54)
T _{max} (stundas)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Šķietamais klīrenss l/h/kg	0,27 (27)	Nav noteikts

* Ribavirīna AUC₁₂ (ng.h/ml); IntronA AUC₀₋₂₄ (SV.h/ml)

Izdalīšanās ar sēklas šķidrumu

Pētīta ribavirīna izdalīšanās ar sēklas šķidrumu. Ribavirīna koncentrācija sēklas šķidrumā ir aptuveni divreiz lielāka nekā serumā. Tomēr ribavirīna sistēmiskā iedarbība uz sievietes organismu pēc dzimumakta ar pacientu, kas tiek ārstēts ar šīm zālēm, ir aprēķināta un aizvien ir ļoti ierobežota, salīdzinot ar ribavirīna terapeitisko koncentrāciju plazmā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Lai gan ir vispārēji atzīts, ka interferons ir sugu specifisks, toksicitātes pētījumi tika veikti uz dzīvniekiem. Cilvēka rekombinantā interferona alfa-2b injekcijas līdz pat trim mēnešiem nedeva nekādus pierādījumus par toksicitāti pelēm, žurkām un trušiem. Dienakts deva *Macaca fascicularis* pērtiķiem 20 x 10⁶ SV/kg/dienā lietojot 3 mēnešus, neizsauca vērā ņemamu toksicitāti. Toksicitāti novēroja, ja pērtiķiem lietoja 100 x 10⁶ SV/kg/dienā lielu devu 3 mēnešu laikā.

Pētījumos ar interferonu, kas tika veikti ar necilvēkveidīgiem primātiem, novēroja menstruālā cikla traucējumus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzīvnieku vairošanās pētījumu rezultāti norāda, ka rekombinantais interferons alfa-2b nebija teratogēns žurkām vai trušiem, nedz arī negatīvi ietekmēja grūtniecību, augļa attīstību vai reproduktīvās spējas ārstēto žurku pēcnācējiem. *Macaca mulatta* (Rēzus pērtiķiem) tika novērota interferona alfa-2b abortu izraisošā iedarbība, ievadot 90 un 180 reizes lielāku devu par rekomendēto intramuskulāro vai subkutāno devu – 2 miljoni SV/m². Aborti tika novēroti visās devu grupās (7,5 miljoni, 15 miljoni un 30 miljoni SV/m²), un salīdzinot ar kontroli bija statistiski nozīmīgi vidēju un lielu devu grupām (atbilstot 90 un 180 reizes lielākai devai par rekomendējamo intramuskulāro vai subkutāno devu, kas ir 2 miljoni SV/m²). Tomēr, ir zināms, ka citu interferonu alfa un beta formu lielas devas rada devu atkarīgus anovulatorus un abortus veicinošus efektus Rēzus pērtiķiem.

Mutagenitātes pētījumi ar interferonu alfa-2b nekādus kaitīgus efektus neatklāja.

IntronA plus ribavirīns

Nav veikti pētījumi jauniem dzīvniekiem, lai pārbaudītu interferona alfa-2b terapijas ietekmi uz augšanu, attīstību, dzimumnobriešanu un izturēšanos. Preklīniskie toksicitātes rezultāti jauniem dzīvniekiem liecina par no devas atkarīgu nedaudz samazinātu vispārējo augšanu jaundzimušām žurkām, kas saņēma ribavirīna devas (skatīt 5.3. apakšpunktu Rebetol zāļu aprakstā, ja IntronA jālieto kombinācijā ar ribavirīnu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Bezūdens nātrijs hidrogēnfosfāts
Nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Dinātrijs edetāts

Nātrija hlorīds
M-krezols
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Zāles ar citiem preparātiem (Izņemot 6.6. apakšpunktā minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

18 mēneši.

Transportēšanas nolūkiem preparāts var tikt uzglabāts temperatūrā līdz 25°C septiņas dienas pirms lietošanas ievērojot tā derīguma termiņu. Šo septiņu dienu laikā IntronA var atlikt atpakaļ ledusskapī jebkurā laikā. Ja medikamentu neizlieto šo septiņu dienu laikā, to nevar likt atpakaļ ledusskapī uzglabāšanai un tas ir jāiznīcina.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Šo zāļu uzglabāšanas apstākļus skatīt 6.3 apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

0,5 ml šķiduma (atbilst 3 miljonus SV) ir iepildīts vienas devas flakonā (I klases flintstikls) ar aizbāzni (halobutilgumija), kas noslēgts ar vāciņu (alumīnija) un aizsargvāciņu (polipropilēns).

Iepakojuma lielumi:

- 1 flakons
- 1 flakons, viena 1 ml injekcijas šļirce, 1 injekcijas adats un 1 tīrīšanas tampons
- 6 flakoni, sešas 1 ml injekcijas šļirces, 6 injekcijas adatas un 6 tīrīšanas tamponi
- 12 flakoni, divpadsmit 1 ml injekcijas šļirces, 12 injekcijas adatas un 12 tīrīšanas tamponi

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārliecinieties vai esat izvēlēties atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

IntronA šķidumu injekcijām vai infūzijām var injicēt tūlīt pēc aprēķinātās devas atsūkšanas no flakona ar sterilu injekcijas šļirci.

Sīkāki paskaidrojumi par zāļu subkutāno lietošanu ir norādīti lietošanas instrukcijā (skatīt „Kā pašam sev injicēt IntronA”).

IntronA pagatavošana intravenozai infūzijai: šķidumu infūzijām pagatavo tieši pirms ievadīšanas. Jebkura lieluma flakonu drīkst lietot attiecīgās devas nomērīšanai, taču galīgā interferona koncentrācija nātrija hlorīda šķīdumā nedrīkst būt mazāka par 0,3 miljoniem SV/ml. Attiecīgai devai aprēķināto IntronA daudzumu atsūc no flakona(-iem), pievieno 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) sterilam nātrija hlorīda šķīdumam injekcijām PVH maisīnos vai stikla pudelēs un ievada intravenozi vismaz 20 minūšu laikā.

Nevienu citu medikamentu nedrīkst ievadīt vienlaicīgā infūzijā kopā ar IntronA.

Tāpat kā visas parenterāli ievadāmās zāles, IntronA šķīdums injekcijām vai infūzijām pirms tā ievadīšanas ir jāpārbauda vai nav daļiņu klātbūtnes un krāsas izmaiņas. Šķīdumam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam.

Pēc devas izlietošanas, neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/99/127/011
EU/1/99/127/012
EU/1/99/127/013
EU/1/99/127/014

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 9. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 9. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IntronA 5 miljoni SV/0,5 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons ar šķīdumu injekcijām vai infūzijām satur 5 miljonus SV rekombinantā interferona alfa-2b (Interferon alfa-2b), kas tiek iegūts *E. coli* šūnās ar rekombinantu DNS tehnoloģiju, 0,5 mililitros šķīduma

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām vai infūzijām.
Dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hroniskais B hepatīts

Pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku B hepatītu, kas saistīts ar novēroto B hepatīta vīrusa replikāciju (B hepatīta vīrusa DNS (HBV-DNS) un B hepatīta antigēna (HBeAg) klātbūtni), paaugstinātu alanīnaminotransferāžu (ALAT) līmeni un histoloģiski apstiprinātu aknu iekaisumu un/vai fibrozi.

Hroniskais C hepatīts

Pirms ārstēšanas sākšanas ar IntronA jāapsver IntronA un pegilēto interferonu salīdzinošo klīnisko pētījumu rezultāti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pieaugušie pacienti

IntronA ir indicēts pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku C hepatītu, kam ir paaugstināts transamināžu līmenis bez aknu dekompensācijas, un kuri ir pozitīvi uz C hepatīta vīrusa RNS (HCV-RNS) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pie šīs indikācijas IntronA vislabāk ir lietot kombinācijā ar ribavirīnu.

3 gadus veci un vecāki bērni un pusaudži

IntronA indicēts kombinētā shēmā ar ribavirīnu 3 gadus vecu un vecāku bērnu un pusaudžu ārstēšanai, kuriem ir hronisks C hepatīts, iepriekš neārstēts, bez aknu dekompensācijas, un kuri ir HCV-RNS pozitīvi.

Lemjot neatlikt ārstēšanu līdz pieaugušā vecumam, ir svarīgi ņemt vērā, ka kombinētā terapija izraisīja augšanas nomākumu, kā rezultātā dažiem pacientiem pieaugušo vecumā augums bija samazināts. Lēmums veikt ārstēšanu jāpieņem individuāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Matšūnu leukēmija

Matšūnu leukēmijas slimnieku ārstēšanai.

Hroniskā mielogēnā leukēmija

Monoterapija

Pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir Filadelfijas hromosoma vai bcr/abl translokācijas pozitīva hroniska mielogēnā leukēmija.

Klīniskā pieredze rāda, ka vairumam ārstēto pacientu ir novērota ievērojama/neliela hematoloģiska vai citogēnētiska atbilde. Kā ievērojama citogēnētiska atbilde ir noteikta robežās $< 34\%$ Ph+ leukēmijas šūnas kaulu smadzenēs, turpretim neliela atbilde ir $\geq 34\%$, bet $< 90\%$ Ph+ šūnu ir kaulu smadzenēs.

Kombinētā terapija

Lietojot kombinētā terapijā interferonu alfa-2b un citarabīnu (Ara-C) pirmajos 12 mēnešos tika novērota nozīmīgi paaugstināta citogēnētiska atbilde, kā arī ievērojami pagarināta vispārējā dzīvildze līdz trīs gadiem, salīdzinājumā ar interferona alfa 2-b monoterapiju.

Multiplā mieloma

Lieto kā uzturošo terapiju pacientiem, kuri ir ieguvuši objektīvu remisiju (vairāk nekā 50 % mielomas proteīna samazināšanos) pēc sākotnējās indukcijas ķīmijterapijas.

Esošā klīniskā pieredze liecina, ka uzturošā terapija ar interferonu alfa-2b paildzina plato fāzi, tomēr ietekme uz vispārējo dzīvildzi nav pārliecinoši pierādīta.

Folikulārā limfoma

Lieto kā papildus ārstēšanas līdzekli lielas tumora masas folikulārai limfomai pie adekvātas kombinētas indukcijas ķīmijterapijas, piem. CHOP līdzīgām shēmām. Liela tumora masa tiek definēta, ja ir kaut viens no šiem rādītājiem: tumora konglomerāts (> 7 cm), iesaistītas trīs vai vairākas limfmezglu grupas (katra $>$ par 3 cm), ir sistēmas simptomi (svara zudums $> 10\%$, drudzis $> 38^{\circ}\text{C}$ ilgāk par 8 dienām, vai nakts svīšana), liesas palielināšanās zem nabas līmeņa, ievērojams orgānu aizsprostojums vai kompresijas sindroms, acs dobuma vai epidurālās telpas bojājums, serozie izvīdumi vai leukēmija.

Karcinoīdais audzējs

Lieto karcinoīdo audzēju ar limfmezglu vai aknu metastāzēm un “karcinoīdo sindromu” ārstēšanai.

Laundabīgā melanoma

Kā papildus terapija pacientiem, kuriem melanoma ir izoperēta, bet kam ir augsts sistēmas recidīva risks, t.i. pacienti ar primāru vai recidivējošu (klīniski vai patoloģiski) limfmezglu iesaisti.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt ārst, kuram ir pieredze slimības ārstēšanā.

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Jāizvēlas piemērota zāļu forma un tās stiprums.

Ja ārstēšanas kursa laikā ar IntronA, jebkādai indikācijai, attīstās blakusparādības, devu lielums jāmaina vai terapija uz laiku jāpārtrauc, kamēr blakusparādības mazinās. Ja persistējoša vai atgriezeniska nepanesība attīstās pēc piemērotu devu pielāgošanas, vai slimība progresē, ārstēšana ar IntronA ir jāpārtrauc. Uzturošo devu shēmām, ievadāmām zem ādas, pēc ārsta ieskatiem, devas ievadīšanu var izdarīt pacients pats.

Hroniskais B hepatīts

Rekomendējamā deva ir diapazonā no 5 līdz 10 miljoniem SV, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), četrus līdz sešus mēnešus ilgi.

Ievadīšanas deva jāsamazina par 50 % tajos gadījumos, kad novēro hematoloģiskas izmaiņas (leikocīti $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocīti $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocīti $< 100\,000/\text{mm}^3$). Ārstēšana jāpārtrauc smagas leukopēnijas ($< 1\,200/\text{mm}^3$), smagas neitropēnijas ($< 750/\text{mm}^3$) vai smagas trombocitopēnijas ($< 70\,000/\text{mm}^3$) gadījumos.

Ja pēc triju līdz četru mēnešu terapijas seruma HBV-DNS uzlabošanās nenovēro (lietojot maksimālo panesamo devu), IntronA lietošana jāpārtrauc.

Hroniskais C hepatīts

Pieaugušie

Rekomendējamā deva pieaugušiem pacientiem ir 3 miljoni SV IntronA, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), lietojot kā monoterapiju vai kombinācijā ar ribavīrīnu.

Bērni no trīs gadu vecuma vai vecāki un pusaudži

IntronA devu 3 miljonus SV/ m² ievada subkutāni (zem ādas) trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) kopā ar ribavīrīna kapsulām vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai katru dienu divās reizes devās ēšanas laikā (no rīta un vakarā).

(Skatīt ribavīrīna kapsulu zāļu aprakstu par ribavīrīna kapsulu devām un devu pielāgošanas vadlīnijas pie kombinētās terapijas. Bērni, kas sver < 47 kg, vai arī tie nevar norīt kapsulas, skatīt zāļu aprakstu ribavīrīna šķīdumam iekšķīgai lietošanai.)

Pacienti (pieaugušie) ar slimības recidīvu

IntronA lieto kopā ar ribavīrīnu. Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 6 mēnešu laikā, pacientus rekomendē ārstēt ar kombinēto IntronA un ribavīrīna terapiju vismaz 6 mēnešus.

Iepriekš neārstēti pacienti (pieaugušie)

IntronA iedarbība palielinās lietojot to kopā ar ribavīrīnu. Ja ir kontrindikācijas vai nepanesamība pret ribavīrīnu, labāk ir lietot vienu pašu IntronA.

- IntronA kombinācijā ar ribavīrīnu

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 12 mēnešu laikā, tika rekomendēts ārstēt pacientus ar IntronA un ribavīrīnu kombināciju vismaz 6 mēnešus.

Ārstēšanu jāturpina vēl 6 mēnešus (t.i., kopumā 12 mēnešus) pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs pēc 6 ārstēšanas mēnešiem, un kam ir 1. genotipa vīrusi (tika noteikti pirms ārstēšanas uzsākšanas) un augsts vīrusu daudzums pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Lēmums par terapijas pagarināšanu līdz vienam gadam jāpieņem, ņemot vērā citus prognostiskos faktorus (vecums > 40 gadiem, vīriešu dzimums, tiltveida fibroze).

Klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kam nenovēroja virusoloģisku atbildreakciju pēc 6 ārstēšanas mēnešiem (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas), nenovēroja arī noturīgu virusoloģisku atbildreakciju (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas).

- IntronA monoterapija

Optimālais ārstēšanas ilgums tikai ar IntronA vēl nav noteikts, bet ieteiktais ārstēšanas ilgums ir 12 un 18 mēneši.

To rekomendē pacientiem, kuri ir ārstēti tikai ar IntronA vismaz 3 -4 mēnešus, un kuriem HCV-RNS stāvoklis ir noteikts. Ārstēšanu vajadzētu turpināt pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs.

Iepriekš neārstēti pacienti (bērni un pusaudži)

IntronA efektivitāte un drošība kombinācijā ar ribavīrīnu tika pētīta iepriekš neārstētiem bērniem un pusaudžiem, kuriem ir hroniskais C hepatīts.

Ārstēšanas ilgums bērniem un pusaudžiem

- 1. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 1 gads. Nav domājams, ka pacientiem, kam virusoloģiska atbildreakcija nerodas pēc 12 nedēļām, veidosies noturīga virusoloģiska atbildreakcija (negatīvas prognozes vērtējums 96 %). Tādēļ bērniem un pusaudžiem, kas saņem IntronA/ribavīrīna kombināciju, ieteicams pārtraukt terapiju, ja, salīdzinot ar līmeni pirms terapijas, 12. nedēļā HCV-RNS līmenis mazinājies < 2 log₁₀, vai 24. nedēļā ir nosakāms HCV-RNS līmenis.

- 2./3. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 24 nedēļas.

Matšūnu leukēmija

Rekomendējamā deva ir 2 miljoni SV/m², to ievada zem ādas trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) gan pacientiem, kam izdarīta splenektomija, gan tiem, kam tā nav izdarīta. Ārstējot ar IntronA, vairumam matšūnu leukēmijas slimnieku viena vai vairāku hematoloģisko rādītāju normalizācija notiek viena vai divu mēnešu laikā. Visu triju hematoloģisko rādītāju (granulocītu skaita, trombocītu skaita un hemoglobīna līmeņa) uzlabošanās var prasīt sešus mēnešus vai vairāk. Šī shēma ir jālieto, ja vien slimība ātri neprogresē vai neattīstās smaga nepanesamība.

Hroniskā mielogēnā leukēmija

Rekomendējamā IntronA deva ir 4 līdz 5 miljoni SV/m², ievadot katru dienu zem ādas. Dažiem pacientiem var novērot uzlabošanos, ja IntronA 5 miljoni SV/m² lieto kopā ar citarabīnu (Ara-C) 20 mg/m² ievadot reizi dienā zem ādas 10 dienas mēnesī (līdz maksimālai diennakts devai 40 mg). Kad balto asinsšūnu skaits ir kontrolēts, jāievada maksimāli panesamā deva IntronA (4 līdz 5 miljoni SV/m² dienā), lai uzturētu hematoloģisko remisiju.

Ārstēšana ar IntronA jāpārtrauc, ja 8 līdz 12 nedēļu laikā nav iegūta vismaz daļēja hematoloģiska remisija vai klīniski nozīmīga šūnu skaita samazināšanās.

Multiplā mieloma

Uzturošā terapija

Pacientiem, kuri atrodas plato fāzē (mielomas proteīns samazinās vairāk nekā par 50 %) pēc sākotnējas indukcijas ķīmijterapijas, interferons alfa-2b var tikt lietots kā monoterapija, zem ādas, devā 3 miljoni SV/m² trīs reizes nedēļā (katru otro dienu).

Folikulārā limfoma

Kopā ar ķīmijterapiju, interferons alfa-2b var tikt ievadīts zem ādas, devā 5 miljoni SV trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) 18 mēnešus ilgi. Vēlams lietot CHOP līdzīgas shēmas, bet klīniskā pieredze ir pieejama tikai ar CHVP (ciklofosfamīda, doksorubicīna, teniposīda un prednizolona kombinācija).

Karcinoīdais audzējs

Parastā deva ir 5 miljoni SV (3 līdz 9 miljoni SV), ievada zem ādas trīs reizes nedēļā (katru otro dienu). Pacientiem ar ielaistu slimību varētu būt nepieciešama dienas deva 5 miljoni SV. Ārstēšanu īslaicīgi jāpārtrauc ķirurģiskas terapijas laikā un pēc tās. Ārstēšana jāturpina tik ilgi, cik ilgi pacientam novēro interferona alfa-2b terapijas efektivitāti.

Ļaundabīgā melanoma

Kā indukcijas terapija, interferons alfa-2b tiek ievadīts intravenozi devā 20 miljoni SV/m² dienā piecas dienas pēc kārtas vienu nedēļu četru nedēļu laika periodā; aprēķināto interferona alfa-2b devu pievieno 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumam injekcijām un ievada kā 20 minūšu ilgu infūziju (skatīt 6.6. apakšpunktu). Uzturošai terapijai rekomendējamā deva ir 10 miljoni SV/m² zem ādas trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) 48 nedēļas ilgi.

Ja interferona alfa-2b lietošanas laikā attīstās smagas blakusparādības, it īpaši, ja granulocītu skaits samazinās līdz < 500/mm³ vai alanīnaminotransferāzes/aspartāmaminotransferāzes (ALAT/ASAT) paaugstinās vairāk nekā 5 reizes virs normas augšējās robežas, ārstēšana uz laiku jāpārtrauc, kamēr blakusparādības mazinās. Ārstēšana ar interferonu alfa-2b jāatsāk, lietojot par 50 % mazāku devu. Ja nepanesamība saglabājas pēc devu samazināšanas vai ja granulocītu skaits samazinās līdz < 250/mm³ vai ALAT/ASAT 10 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, ārstēšana ar interferonu alfa-2b jāpārtrauc.

Lai gan optimālā (minimālā) deva nav zināma, pilnai terapeitiskās efektivitātes nodrošināšanai jālieto rekomendētā deva, piemērojot devas modifikāciju toksicitātes dēļ, vadoties pēc iepriekšējā apraksta.

IntronA var tikt ievadīts lietojot gan sterilas stikla, gan plastmasas vienreizējās lietošanas šļirces.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smaga sirds slimība anamnēzē, piem., nekontrolēta sastrēguma sirds mazspēja, nesens miokarda infarkts, smagi sirds ritma traucējumi.
- Smaga aknu vai nieru disfunkcija; arī tā, ko rada metastāzes.
- Epilepsija un/vai centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Hronisks hepatīts ar dekompensētu aknu cirozi.
- Hronisks hepatīts pacientiem, kuri pašreiz vai nesen tikuši ārstēti ar imūnsupresīviem medikamentiem, izņemot īslaicīgu kortikosteroīdu atcelšanu.
- Autoimūnais hepatīts; anamnēzē autoimūna slimība; imūnsupresēti transplantātu recipienti.
- Iepriekšēja vairogdziedzera slimība, izņemot, ja to var kontrolēt ar vispārpieņemto terapiju.
- IntronA kombinācijā ar telbivudīnu.

Bērni un pusaudži

- Smagi psihiski traucējumi, sevišķi smaga depresija, pašnāvnieciskas domas vai pašnāvības mēģinājums, pašlaik vai šādi traucējumi anamnēzē.

Kombinēta terapija ar ribavirīnu

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju IntronA kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna zāļu aprakstu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Psihiski un centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi

Dažiem pacientiem ārstēšanas laikā ar IntronA un arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas visbiežāk vēl vismaz sekojošos 6 mēnešus, novērotas smagas pakāpes CNS reakcijas, īpaši depresija, pašnāvības domas un pašnāvības mēģinājums. Terapijas laikā un turpmāko 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas laikā bērniem un pusaudžiem tika biežāk novērotas domas par pašnāvību vai pašnāvības mēģinājums, salīdzinājumā ar pieaugušajiem (2,4 % , salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, arī bērniem un pusaudžiem radās citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nelīdzsvarotība un miegainība). Lietojot alfa interferonus, novērotas citas CNS reakcijas, tostarp agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem, t.sk., slepkavnieciskas tieksmes), bipolāri traucējumi, mānija, apjukums un psihiskā stāvokļa pārmaiņas. Ja parādās jebkādas psihisku traucējumu pazīmes vai simptomi, pacienti ir rūpīgi jānovēro. Ja šādi simptomi parādās, ārstam, kas ir izrakstījis zāles, ir jāatceras šo potenciālo nelabvēlīgo blakusparādību nopietnība un jāapsver adekvātas terapijas ordinēšanas nepieciešamība. Ja psihiskie simptomi turpinās vai saasinās, vai novēro domas par pašnāvību vai slepkavnieciskas tieksmes, ieteicams pārtraukt IntronA lietošanu, novērot pacientu un veikt atbilstošu psihiatrisku aprūpi.

Pacienti, kuriem bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik:

ja ārstēšanas laikā ar alfa-2b interferonu ir nepieciešams novērtēt pieauguša pacienta stāvokli, kam ir bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik, tad to vajadzētu ordinēt tikai pēc atbilstošas psihisko traucējumu individuālas diagnostikas un terapijas veikšanas.

- Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar esošiem vai iepriekš bijušiem smagiem psihiskiem traucējumiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti, kuri lieto apreibinošas vielas (arī ļaunprātīgā nolūkā):

ar HCV inficētajiem pacientiem, kuri vienlaikus lieto apreibinošas vielas (alkoholu, marihuānu u.c.), ir palielināts psihisku traucējumu rašanās vai jau esošu psihisku traucējumu pastiprināšanās risks, ja viņi tiek ārstēti ar alfa interferonu. Ja ārstēšanu ar alfa interferonu šādiem pacientiem uzskata par nepieciešamu, pirms terapijas uzsākšanas rūpīgi jāizvērtē psihiska rakstura blakusslimības un citu apreibinošu vielu lietošanas iespējamība un šie stāvokļi attiecīgi jākorrigē. Ja nepieciešams, pacienta stāvokļa izvērtēšanai un viņa ārstēšanai un apsekošanai jāapsver iespēja pielietot starpdisciplināru

pieeju, piesaistot psihiatru vai atkarību speciālistu. Ārstēšanas laikā un arī pēc tās pārtraukšanas pacienti rūpīgi jānovēro. Ja atkārtojas vai attīstās psihiski traucējumi, ieteicama agrīna iejaukšanās.

Bērnu un pusaudžu populācija: Augšana un attīstība (hroniska C hepatīta gadījumā)

Līdz 48 nedēļas ilga interferona (standarta un pegilētā)/ribavirīna kombinētas terapijas kursa laikā 3 - 17 gadus veciem pacientiem bieži novērots svara zudums un kavēta augšana (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Par ilgāku laiku pieejamie dati par bērniem, kuri saņēmuši kombinētu terapiju ar standarta interferonu/ribavirīnu, arī liecina par nozīmīgi kavētu augšanu (augšanas ātruma samazināšanos par > 15 procentilēm, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) 21 % bērnu (n=20), neraugoties uz to, ka terapija pārtraukta pirms vairāk nekā 5 gadiem. Dati par pieaugušā augumu bija pieejami 14 no šiem bērniem, un tie liecināja, ka 12 pacientiem 10 līdz 12 gadus pēc ārstēšanas beigām joprojām bija auguma deficīts >15 procentilēm.

Bērnu ieguvuma/riska vērtēšana katrā konkrētajā gadījumā

Paredzamais terapijas sniegtais ieguvums rūpīgi jāvērtē, ievērojot klīnisko pētījumu laikā ar bērniem un pusaudžiem iegūtos attiecīgos drošības datus (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

- Ir būtiski ievērot, ka kombinēta terapija ir izraisījusi augšanas nomākumu, kā rezultātā dažiem pacientiem pieaugušo vecumā augums bija samazināts.
- Šis risks jāvērtē, ņemot vērā bērna slimības parametrus, piemēram, pierādījumus par slimības progresēšanu (īpaši fibrozi), blakusslimībām, kas var negatīvi ietekmēt slimības progresēšanu (piemēram, vienlaicīgu HIV infekciju), kā arī prognostiskos atbildreakcijas faktorus (HCV genotipu un vīrusu slodzi).

Lai mazinātu augšanas nomākuma risku, kad vien iespējams, bērns jāārstē pēc pubertātei raksturīgās straujās augšanas. Datu par ilgtermiņa ietekmi uz dzimumnobriešanu nav.

Hipersensitivitātes reakcijas

Akūtas hipersensitivitātes reakcijas (piem. nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhu spazmas, anafilakse) pēc interferona alfa-2b ievadīšanas IntronA lietošanas laikā ir novērotas reti. Ja šādas reakcijas attīstās, medikamenta lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāsaņem atbilstoša ārstēšana. Pārejoši izsitumi nav iemesls terapijas pārtraukšanai.

Nevēlamas blakusparādības, tostarp arī asinsreci raksturojošo parametru vērtību palielināšanās un aknu darbības traucējumi

Mērenas līdz smagas blakusparādības var radīt nepieciešamību mainīt slimnieka devu režīmu, vai dažos gadījumos beigt terapiju ar IntronA. IntronA paaugstina aknu dekompensācijas un pacientu ar aknu cirozi nāves risku.

Slimniekiem ar hronisku hepatītu jāpārtrauc IntronA lietošana, ja attīstās asins recēšanas traucējumi, kas var liecināt par aknu dekompensāciju.

Ikviens slimnieks, kam attīstās aknu funkciju traucējumi ārstēšanās laikā ar IntronA, ir rūpīgi jānovēro un ārstēšana jāpārtrauc, ja pazīmes un simptomi progresē.

Aknu cirozes pacientiem regulāri jāpārbauda aknu enzīmu līmenis un aknu darbība.

Hipotensija

IntronA terapijas laikā vai līdz pat divām dienām pēc tās, var rasties hipotensija un var būt nepieciešama atbilstoša ārstēšana.

Nepieciešama adekvāta hidratācija

Pacientiem, kuri saņem terapiju ar IntronA, ir jāuztur adekvāta hidratācija, jo dažiem no tiem tika novērota ar šķidruma zudumu saistīta hipotensija. Var būt nepieciešama šķidrumu aizvietošana ar šķidrumu aizvietojošu līdzekli.

Drudzis

Lai gan drudzis var būt saistīts ar gripai līdzīgiem simptomiem, ko parasti novēro interferona terapijas laikā, nevar izslēgt arī citus ilgstoša drudža iemeslus.

Pacienti ar novājinošām slimībām

IntronA jālieto piesardzīgi novājinātiem pacientiem, kam anamnēzē ir plaušu slimība (piem., hroniska obstruktīva plaušu saslimšana) vai cukura diabēts ar tieksmi uz ketoacidozi. Piesardzība jāievēro pacientiem ar asins recēšanas traucējumiem (piem., tromboflebītu, plaušu embolismu) vai smagu kaulu smadzeņu nomākumu.

Plaušu slimības

Pacientiem ārstētiem ar interferonu alfa, ieskaitot IntronA, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaiķoto, Ķīnas ārstniecības augu preparātus (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ikvienam pacientam, kam attīstās drudzis, klepus, aizdusa vai citi elpošanas traucējumi ir jāizdara krūšu rentgenogramma. Ja krūšu rentgenuzņēmumā ir norādes par plaušu infiltrātiem vai ir pierādījumi plaušu funkciju traucējumiem, pacients rūpīgi jānovēro, un, ja vajadzīgs, ārstēšanu ar interferonu alfa jāpārtrauc. Lai gan vairumā gadījumu tas novērots hroniskā C hepatīta pacientiem, kas ārstēti ar interferonu alfa, līdzīgi simptomi novēroti arī onkoloģiskiem slimniekiem, kuri saņem ārstēšanu ar interferonu alfa. Strauja interferona alfa ievadīšanas pārtraukšana un ārstēšana ar kortikosteroīdiem, iespējams, ir saistīta ar blakusparādību izzušanu plaušās.

Oftalmoloģiski traucējumi

Oftalmoloģiski traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu) ieskaitot asinsizplūdumus tīklenē, vates veida eksudātus, serozu tīkles atslāņošanos un tīkles artēriju vai vēnu trombozi, tika novēroti ļoti retos gadījumos pēc interferonu alfa terapijas. Visiem pacientiem sākumā ir jāpārbauda redze. Ikvienam pacientam, kurš sūdzas par redzes asuma vai redzes lauku izmaiņām, vai sūdzas par citiem ar redzi saistītiem simptomiem IntronA terapijas laikā, ir neatliekami jāveic pilnīga acs izmeklēšana. Regulāras redzes pārbaudes IntronA lietošanas laikā tiek īpaši rekomendētas pacientiem, kam retinopātija var būt saistīta ar cukura diabētu vai hipertensiju. Ir jāapsver IntronA terapijas pārtraukšana pacientiem, kuriem parādās jauni vai arī pasliktinās jau esošie oftalmoloģiskie traucējumi.

Apziņas aptumšošanās, koma un encefalopātija

Ļoti svarīgi, ka dažiem slimniekiem, parasti gados vecākiem cilvēkiem saņemot lielas devas, tika novērota apziņas aptumšošanās un koma, tai skaitā arī encefalopātijas gadījumi. Lai arī vispār šie stāvokļi ir atgriezeniski, dažiem slimniekiem pilnīga simptomu izzušana notika laikā līdz pat trīs nedēļām. Ļoti reti pēc lielām IntronA devām ir novērotas krampju lēkmes.

Pacienti ar esošām sirds slimībām

Pieauguši pacienti, kuri slimojuši ar miokarda infarktu un/vai kuriem ir sirds mazspēja, bijuši vai pastāv ritma traucējumi, un kam nepieciešama IntronA terapija, ir rūpīgi jānovēro. Slimniekiem, kam ir sirds darbības traucējumi un/vai ir vēža vēlīnā stadija, jāpieraksta elektrokardiogramma pirms kursa un ārstēšanas kursa laikā. Sirds aritmijas (pirmām kārtām supraventrikulārās) parasti padodas konvencionālai terapijai, bet var radīt nepieciešamību pārtraukt IntronA terapiju. Nav datu par bērniem un pusaudžiem, kam anamnēzē ir sirds slimība.

Hipertrigliceridēmija

Tika novērota hipertrigliceridēmija un dažkārt pat smaga hipertrigliceridēmijas saasināšanās. Tādēļ rekomendē kontrolēt lipīdu līmeni.

Pacienti ar psoriāzi un sarkoidozi

Pastāv novērojumi, ka interferons alfa saasina simptomus psoriāzes un sarkoidozes slimniekiem, tāpēc IntronA šiem psoriāzes un sarkoidozes pacientiem būtu jālieto tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku.

Nieru un aknu transplantāta atgrūšana

Sākotnējie dati liecina, ka alfa interferona terapija var būt saistīta ar palielinātu nieru transplantāta atgrūšanas biežumu. Ziņots arī par aknu transplantāta atgrūšanu.

Autoantivielu un autoimūni traucējumi

Dažādu autoantivielu un autoimūnu traucējumu rašanās ir novērota ārstēšanas laikā ar alfa interferoniem. Var palielināties risks predisponētiem pacientiem pret autoimūnu traucējumu rašanos. Pacienti ar pazīmēm vai simptomiem, kas ir savienojami ar autoimūniem traucējumiem ir rūpīgi jānovēro, un iespējamais terapeitiskais risks turpmākai terapijai ar interferonu ir jāpārskata (skatīt arī 4.4. apakšpunktu Hroniskais C hepatīts, monoterapija (vairogdziedzera patoloģijas) un 4.8. apakšpunktu)

Zinots par *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindroma rašanās gadījumiem pacientiem ar hronisku C hepatītu, ko ārstē ar interferonu. Šis sindroms ir granulomatozs iekaisīgs traucējums, kas skar acis, dzirdes sistēmu, mīksto smadzeņu apvalkus un ādu. Ja ir aizdomas par VKH sindroma rašanos, jāpārtrauc pretvīrusu terapija un jāapsver terapija ar kortikosteroīdiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vienlaicīga ķīmijterapija

IntronA kombinēta ievadīšana ar citiem ķīmijterapijas preparātiem (piem., Ara-C, ciklofosfamīds, doksorubicīns, tenipozīds) var radīt paaugstinātu toksicitātes risku (smagums un ilgums), kas var apdraudēt dzīvību, vai būt letāls kā rezultāts vienlaicīgai zāļu ievadīšanai. Visbiežāk novērotie potenciāli dzīvību apdraudošie vai letālie blakusefekti ir mukozīts, caureja, neitropēnija, nieru mazspēja un elektrolītu sastāva izmaiņas. Paaugstināta toksicitātes riska dēļ, rūpīgi jāpiemēro devas gan IntronA, gan ķīmijpreparātiem, tos ievadot vienlaicīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu). Lietojot IntronA kopā ar hidroksiurīnvielas preparātiem, var palielināties ādas vaskulīta sastopamības biežums un smaguma pakāpe.

Hroniskais C hepatīts

Kombinēta terapija ar ribavirīnu

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna zāļu aprakstu.

Visiem hroniskā C hepatīta slimniekiem pirms iekļaušanas pētījumos, tika veikta aknu biopsija, bet atsevišķos gadījumos (t.i. pacientiem ar 2. un 3. genotipu) ārstēšana var būt iespējama arī bez histoloģiskā apstiprinājuma. Parasti ārstēšanas vadlīnijās jābūt norādītam, vai pirms ārstēšanas uzsākšanas aknu biopsija ir nepieciešama.

Monoterapija

Reti tiem pieaugušiem pacientiem, kuri ārstējas no hroniska C hepatīta ar IntronA, attīstās vairogdziedzera patoloģijas, vai nu hipotireoīda vai hipertireoīda rakstura. Klīniskos pētījumos, lietojot IntronA, pavisam 2,8 % slimnieku attīstās vairogdziedzera traucējumi. Šie traucējumi tika novērsti ar konvencionālo vairogdziedzera disfunkcijas terapiju. Mehānisms, kā IntronA var izmainīt vairogdziedzera stāvokli, nav zināms. Pirms IntronA lietošanas hroniska C hepatīta ārstēšanai, jānosaka vairogdziedzera stimulējošā hormona (TSH) līmenis serumā. Jebkuri vairogdziedzera traucējumi, ko atklāj šai laikā, ir jāārstē ar konvencionālu terapiju. Ārstēšanu ar IntronA var sākt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar medikamentu palīdzību. Ja IntronA ārstēšanas kursa laikā pacientam attīstās simptomi, kas liecina par iespējamu vairogdziedzera disfunkciju, jānovērtē TSH līmenis. Eksistējot vairogdziedzera disfunkcijai, ārstēšanu ar IntronA var turpināt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar zāļu palīdzību. IntronA lietošanas pārtraukšana nav novērsusi vairogdziedzera disfunkciju, kas radusies terapijas laikā (skatīt arī Papildu vairogdziedzera kontrole, kas ir specifiska bērniem un pusaudžiem).

Papildu vairogdziedzera kontrole, kas ir specifiska bērniem un pusaudžiem

Aptuveni 12 % bērnu, kas ārstēti ar interferona alfa-2b un ribavirīna kombinēto terapiju, paaugstinājās vairogdziedzera stimulējošā hormona (TSH) līmenis. Vēl 4 % līmenis uz laiku pazeminājās zem normas apakšējā līmeņa. Pirms sākt IntronA terapiju, jāpārbauda TSH līmenis, un jebkādas vairogdziedzera patoloģijas, kas tiek atklātas šajā brīdī, jāārstē ar standarta terapiju. IntronA terapiju var sākt, ja TSH līmeni ar zālēm var noturēt normas robežās. Ārstēšanas laikā ar interferonu alfa-2b un ribavirīnu novērota vairogdziedzera disfunkcija. Ja tiek atklātas vairogdziedzera patoloģijas, jāpārbauda pacienta vairogdziedzera stāvoklis un jāārstē atbilstoši klīniskajām indikācijām. Bērniem un pusaudžiem ik pēc 3 mēnešiem jāveic izmeklējumi, lai noskaidrotu, vai nav vairogdziedzera disfunkcijas (piemēram, TSH).

HCV/HIV vienlaicīgā infekcija

Pacientiem, kam ir vienlaikus infekcija ar HIV, un kuri saņem augstu aktīvu antiretrovirālu terapiju (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy* HAART) var pieaugt pienskābās acidozes attīstības risks. Piesardzība būtu jāievēro ja papildus HAART terapijai sāk lietot IntronA un ribavirīnu (skatīt ribavirīna zāļu aprakstu). Pacientiem, kas saņem IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai.

Vienlaicīgi inficētiem pacientiem ar progresējošu cirozi, saņemot HAART var pieaugt aknu dekompensācijas risks līdz pat letālam iznākamam. Papildus ārstēšana ar alfa interferoniem vieniem pašiem vai kombinācijā ar ribavirīnu var izsaukt riska pieaugumu šādiem pacientiem.

HCV/HBV vienlaicīga infekcija

Ir ziņots par B hepatīta reaktivācijas gadījumiem (dažiem ar smagām sekām) ar interferonu ārstētiem pacientiem, kas bija vienlaicīgi inficēti ar B un C hepatīta vīrusiem. Šādi reaktivācijas gadījumi, šķiet, ir reti.

Pirms sākt interferona terapiju C hepatīta ārstēšanai, visi pacienti ir jāizmeklē, vai viņiem nav B hepatīta; pacienti, kas ir inficēti gan ar B, gan C hepatītu, pēc tam ir jānovēro un jāārstē atbilstoši spēkā esošajām klīniskajām vadlīnijām.

Dentālie un periodontālie bojājumi

Lietojot vienlaicīgi IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par dentāliem un periodontāliem bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju, parādījās sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Pacientiem ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja novēro šādu reakciju, tad pēc tam tiek ieteikts kārtīgi izskalot muti.

Laboratorijas testi

Jānosaka standarta hematoloģiskie un asins bioķīmiskie rādītāji (pilna asins aina un leukocītu formula, trombocītu skaits, elektrolīti, aknu fermenti, seruma proteīni, seruma bilirubīns un seruma kreatinīns) visiem pacientiem pirms ārstēšanas un periodiski ārstēšanās laikā ar IntronA.

Ārstējot B vai C hepatītu, rekomendējama pārbaužu biežums ir 1., 2., 4., 8., 12. un 16. nedēļa, un pēc tam katru otro mēnesi visu ārstēšanās laiku. Ja ALAT aktivitāte strauji paaugstinās IntronA lietošanas laikā, divas vai vairāk reizes pārsniedzot sākotnējo līmeni, IntronA terapiju var turpināt, ja netiek novērotas aknu mazspējas pazīmes un simptomi. Laikā, kad ir paaugstināta ALAT koncentrācija, ar divu nedēļu intervālu jākontrolē šādu aknu darbības analīžu rezultāti: ALAT, protrombīna laiks, sārmainā fosfatāze, albumīns un bilirubīns.

Pacientiem, ko ārstē no ļaundabīgas melanomas, aknu funkcijām un leukocītu skaitam un formulai jāseko ik nedēļas indukcijas terapijas fāzē, un ik mēnesi uzturošas terapijas fāzē.

Efekts uz auglību

Interferons var pasliktināt auglību (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu)

Svarīga informācija par kādu no IntronA sastāvdaļām

0,5 ml šo zāļu satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija, t. i., tās „praktiski nesatur nātriju”.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Narkotiskās vielas, miega un sedatīvie līdzekļi vienlaikus ar IntronA jālieto piesardzīgi.

Mijiedarbība starp IntronA un citiem medikamentiem nav pilnībā izvērtēta. Jāievēro piesardzība lietojot IntronA kombinācijā ar citiem potenciāli mielosupresīviem līdzekļiem.

Interferoni var ietekmēt oksidatīvos vielmaiņas procesus. Tas jāņem vērā, lietojot vienlaicīgi ar medikamentiem, kuri tiek šādā veidā metabolizēti, kā ksantīna atvasinājumi teofilīns vai aminofilīns. Vienlaicīgas lietošanas laikā ar ksantīna atvasinājumiem, jānosaka teofilīna līmenis serumā un, ja nepieciešams, jāpiemēro devas.

Pacienti, kas ārstēti ar interferonu alfa, ieskaitot IntronA, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

IntronA kombinēta ievadīšana ar citiem ķīmijterapijas preparātiem (piem., Ara-C, ciklofosfamīds, doksorubicīns, tenipozīds) var radīt paaugstinātu toksicitātes risku (smagums un ilgums) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju IntronA kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna zāļu aprakstu.

Klīniskajā pētījumā, kurā pētīta 600 mg telbivudīna dienā kombinācija ar 180 mikrogramiem pegilēta alfa-2a interferona, iegūtie rezultāti liecina, ka šī kombinācija ir saistīta ar paaugstinātu perifērās neiropātijas risku. Šo traucējumu mehānisms nav zināms (skatīt telbivudīna zāļu apraksta 4.3. 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Turklāt kombinācijā ar interferoniem lietota telbivudīna drošība un efektivitāte hroniska B hepatīta ārstēšanai nav pierādīta. Tādēļ IntronA lietošana kombinācijā ar telbivudīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Ārstējot sievietes ar cilvēku leukocītu interferonu novēroja estradiola un progesterona koncentrācijas samazināšanos serumā.

IntronA ar piesardzību jālieto fertiliem vīriešiem.

Kombinēta terapija ar ribavirīnu

Lietojot grūtniecības laikā, ribavirīns izraisa nopietnus iedzimtus defektus. Sievietēm, kuras lieto IntronA kombinācijā ar ribavirīnu, jāievēro ārkārtīga piesardzība, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos (arī sievietēm, kuru dzimumpartneris lieto šo kombināciju). Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Vīriešiem vai viņu dzimumpartnerēm ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jāizmanto efektīva kontracepcijas metode (skatīt ribavirīna zāļu aprakstu).

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu pa interferona alfa-2b lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. IntronA var lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku embrijam.

Kombinētā terapija ar ribavirīnu

Ribavirīna terapija grūtniecēm ir kontrindicēta.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai šī medikamenta sastāvdaļas izdalās ar mātes pienu. Iespējamo izraisīto blakusefektu dēļ zīdaiņiem, pirms ārstēšanas sākšanas zīdīšanu vajadzētu pārtraukt.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacienti, kuriem attīstās nogurums, miegainība vai apjukums IntronA terapijas laikā, ir jāiesaka izvairīties no satiksmes līdzekļu vadīšanas un iekārtu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju IntronA kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna zāļu aprakstu.

Klīniskos pētījumos, kuri veikti plašam indikāciju spektram un plašā devu diapazonā (no 6 miljonus SV/m²/nedēļā matšūnu leukēmijas gadījumā līdz pat 100 miljonus SV/m²/nedēļā melanomas gadījumā), visbiežāk novērotās blakusparādības ir drudzis, nogurums, galvassāpes un muskuļu sāpes. Drudzis un nogurums bija atgriezeniski, atkarīgi no devas, tie izzuda 72 stundu laikā, pārtraucot vai izbeidzot ārstēšanu.

Pieaugušie

C hepatīta slimnieku populācijā veikto klīnisko pētījumu laikā pacienti vienu gadu saņēma IntronA – gan monoterapijas veidā, gan kombinācijā ar ribavirīnu. Šo klīnisko pētījumu laikā visi pacienti 3 reizes nedēļā saņēma 3 miljonus SV IntronA. **1. tabulā** ir norādīts klīnisko pētījumu laikā vienu gadu ārstētajiem pacientiem, kuri agrāk terapiju nav saņēmuši, aprakstīto nevēlamo, ar terapiju saistīto blakusparādību biežums. Parasti blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas. **1. tabulā** nosaukto nevēlamo blakusparādību biežumu pamato klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000 \text{ līdz } < 1/100$), reti ($\text{no } \geq 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/10\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Klīnisko pētījumu laikā un pēc IntronA reģistrācijas novērotās nevēlamās blakusparādības, preparātu lietojot monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un nfestācijas Ļoti bieži: Bieži: Retāk: Reti: Nav zināmi:	Faringīts*, vīrusinfekcija* Bronhīts, sinusīts, <i>herpes simplex</i> (rezistenta), rinīts Bakteriāla infekcija Pneimonija ^s , sepse B hepatīta reaktivācija pacientiem ar HCV/HBV vienlaicīgu infekciju
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nav zināmi:	Leikopēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija, limfopēnija Aplastiska anēmija Asins sarkano šūnu aplāzija, idiopātiska trombocitopēniskā purpura, trombotiskā trombocitopēniskā purpura
Imūnās sistēmas traucējumi^s Ļoti reti: Nav zināmi:	Sarkoidoze, sarkoidozes saasinājums Sistēmiskā sarkanā vilkēde, vaskulīts, reimatoīdais artrīts (jauns vai paasinājums), Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms, akūtas hipersensitivitātes reakcijas, tai skaitā nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhokonstrikcija, anafilakse ^s
Endokrīnās sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipotireoze ^s , hipertireoze ^s Diabēts, diabēta saasinājums

Vielmaiņas un uztures traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Anoreksija Hipokalciēmija, dehidratācija, hiperurikēmija, slāpes Hiperglikēmija, hipertrigliceridēmija ^s , apetītes pieaugums
Psihiskie traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži: Reti: Ļoti reti: Nav zināmi:	Depresija, bezmiegs, trauksme, emocionālā labilitāte*, satraukums, nervozitāte Apjukums, miega traucējumi, samazināta dzimumtieksme Domas par pašnāvību Pašnāvība, pašnāvības mēģinājumi, agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), psihozes, arī halucinācijas Pašnāvības domas, izmaiņas domāšanas procesā ^s , mānija, bipolāri traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži: Retāk: Ļoti reti: Nav zināmi:	Reibonis, galvassāpes, apgrūtināta koncentrēšanās, sausuma sajūta mutē Trīce, parestēzija, hipoestēzija, migrēna, pietvīkums, miegainība, garšas sajūtas pārmaiņas Perifērā neiropātija Cerebrovaskulārā asiņošana, cerebrovaskulārā išēmija, lēkmes, apziņas traucējumi, encefalopātija Mononeuropātijas, koma ^s
Acu bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Reti: Nav zināmi:	Neskaidra redze Konjunktivīts, redzes traucējumi, asaru dziedzeru darbības traucējumi, sāpes acī Asinsizplūdumi tīklenē ^s , retinopātija (tai skaitā makulas tūska), tīkles artēriju vai vēnu tromboze ^s , optiskais neirīts, papilloedēma, redze asuma vai laukuma zudums, vates veida eksudāti ^s Seroza tīkles atslāņošanās
Ausu un labirinta bojājumi Bieži: Ļoti reti:	Vertigo, troksnis ausīs Dzirdes zudums, dzirdes traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi Bieži: Retāk: Reti: Ļoti reti: Nav zināmi:	Sirdsklauves, tahikardija Perikardīts Kardiomiopātija Miokarda infarkts, sirds išēmija Sastrēguma sirds mazspēja, izsvīdums perikardā, aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipertensija Perifērā išēmija, hipotensija ^s
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nav zināmi	Dispnoja*, klepus* Deguna asiņošana, elpošanas traucējumi, aizlikts deguns, rinoreja, neproduktīvs klepus Plaušu infiltrāti ^s , pneimonīts ^s Plaušu fibroze, plaušu arteriālā hipertensija [#]
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži:	Slikta dūša/vemšana, sāpes vēderā, caureja, stomatīts, dispepsija

Bieži: Ļoti reti: Nav zināmi:	Čūlains stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, glosīts, smaganu iekaisums, aizcietējums, mīksti izkārnījumi Pankreatīts, išēmisks kolīts, čūlains kolīts, smaganu asiņošana Parodontozi bojājumi (nekonkretizēti), zobu bojājumi (nekonkretizēti) §, mēles pigmentācija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Aknu palielināšanās Hepatotoksicitāte (līdz pat letālam iznākamam)
Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Alopēcija, nieze*, sausa āda*, izsitumi*, pastiprināta svīšana Psoriāze (jauna vai saasinājums)§, makulopapulāri izsitumi, eritematozi izsitumi, ekzēma, eritēma, ādas funkciju traucējumi Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermālā nekrolīze, <i>erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Mialģija, artralģija, sāpes muskuļos un kaulos Artrīts Rabdomiolīze, miozīts, krampji kājās, muguras sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Bieža urinēšana Nieru darbības traucējumi, nieru nepietiekamība, nefrotiskais sindroms
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības: Bieži	Amenoreja, sāpes krūtīs, dismenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā*, nogurums, drebuļi, drudzis§, gripai līdzīgi simptomi§, astēnija, uzbudināmība, sāpes krūtīs, vārgums Sāpes injekcijas vietā Nekroze injekcijas vietā, sejas pietūkums
Izmeklējumi Ļoti bieži:	Ķermeņa masas samazināšanās

*Šīs parādības biežāk tika novērotas lietojot vienu pašu IntronA

§Skatīt 4.4. apakšpunktu

#Klases apzīmējums interferonu saturošām zālēm, skatīt turpmāk Plaušu arteriālā hipertensija.

Šādas blakusparādības tika novērotas arī lietojot IntronA vienu pašu.

Blakusparādības, kuras tika novērotas ārstējot hronisko C hepatītu ar IntronA, tika novērotas arī pie citām indikācijām, blakusparādību skaits atsevišķos gadījumos pieaug atkarībā no devas. Piemēram, pētījumos novēroja, ka ārstējot melanomas pacientus ar IntronA papildterapiju un lietojot lielas devas, sekojošo blakusparādību: nogurums, drudzis, mialģija, neitropēnija/anēmija, apetītes zudums, slikta dūša un vemšana, caureja, drebuļi, gripai līdzīgi simptomi, depresija, matu izkrišana, garšas sajūtas pārmaiņas un reibonis, gadījumu skaits bija lielāks nekā pētījumos pie C hepatīta. To smagums attiecīgi pieaug lietojot lielu devu terapiju (3. un 4. pakāpe pēc PVO klasifikācijas, attiecīgi 66 % un 14 % no pacientiem). Salīdzinājumā ar vieglām līdz vidēji smagām blakusparādībām, kas parasti attiecas uz mazākām devām. Blakusparādības parasti novērsa piemeklējot attiecīgo devu.

Sirds-asinsvadu (SAV) blakusparādības, it īpaši aritmija, vairumā gadījumu bija saistīta ar jau esošu SAV slimību un iepriekšējo ārstēšanos ar kardiotoksiskiem preparātiem. (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacienti bez sirds slimības anamnēzē reti tika novērota pārejoša atgriezeniska kardiomiopātija, kas var izzust pēc alfa interferona lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot interferonu alfa saturošas zāles, īpaši pacientiem ar plaušu arteriālas hipertensijas (PAH) riska faktoriem (piemēram, portāla hipertensija, HIV infekcija, ciroze), ziņots par PAH gadījumiem. Par notikumiem ziņoja dažādos laika punktos, parasti dažus mēnešus pēc ārstēšanas ar interferonu alfa uzsākšanas.

Liela daudzveidība autoimūno un imūnstarpnieku traucējumu tika novēroti lietojot alfa interferonus, t.sk. vairogdziedzera traucējumi, sistēmiskā sarkanā vilkēde, reimatoīdais artrīts (jauns vai saasinājums), idiopātiska un trombotiskā trombocitopēniskā purpura, vaskulīts, neiropātijas, ieskaitot mononeiropātijas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Klīniski nozīmīgas laboratorisko rādītāju izmaiņas visbiežāk novērotas, lietojot par 10 miljoniem SV dienā lielākas devas, tai skaitā granulocītu un limfocītu skaita samazināšanās; hemoglobīna līmeņa, trombocītu skaita samazināšanās; pieaug sārmainās fosfatāzes, ZBH, seruma kreatinīna un seruma urīnvielas slāpekļa līmenis. Ziņots par vidēji smagu un parasti atgriezenisku pancitopēniju. Palielināti seruma ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) līmeņi ir atzīmēti kā novirze no normas dažiem ar hepatītu neslimojošiem slimniekiem, un arī dažiem slimniekiem ar hronisko B hepatītu, vienlaicīgi ar vīrusa DNS izzušanu.

Bērnu un pusaudžu populācija

Hroniskais C hepatīts - kombinētā terapija ar ribavirīnu

Klīniskajos pētījumos ar 118 bērniem un pusaudžiem (3 – 16 gadus veciem) 6 % pārtrauca ārstēšanu blakusparādību dēļ. Kopumā blakusparādību raksturojums nelielajā bērnu un pusaudžu grupā, kas tika pētīta, līdzinājās pieaugušajiem novērotajam, lai gan radās bērnu grupai specifiska nevēlama blakusparādība - augšanas nomākums jo ārstēšanas laikā tika novērota auguma garuma percentīles (vidējā percentīles samazināšanās par 9 procentilēm) un ķermeņa masas percentīles samazināšanās (vidējās percentīles samazināšanās par 13 procentilēm). 5 gadu novērošanas periodā pēc ārstēšanas bērnu vidējā auguma garuma percentīle bija 44., kas bija zem mediānās normas populācijā un mazāk nekā viņu vidējais sākotnējais auguma garums (48. percentīle). Divdesmit (21 %) no 97 bērniem auguma garuma percentīle samazinājās par > 15 procentilēm, no tiem 10 no 20 bērniem auguma garuma percentīle samazinājās par > 30 procentilēm, sākot no ārstēšanas sākuma līdz ilgtermiņa novērošanas beigām (līdz 5 gadiem). Dati par pieaugušā augumu bija pieejami 14 no šiem bērniem, un tie liecināja, ka 12 pacientiem līdz 12 gadus pēc ārstēšanas beigām joprojām bija auguma deficīts >15 procentilēm. Kombinētās terapijas laikā līdz 48 nedēļām ar IntronA un ribavirīnu tika novērots augšanas nomākums, kā rezultātā dažiem pacientiem pieaugušo vecumā augums bija samazināts. Īpaši vidējās auguma garuma percentīles samazināšanās no sākuma līdz ilgtermiņa novērošanas perioda beigām izteikta bija pirmspubertātes vecuma bērniem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bez tam ārstēšanas laikā un 6 mēnešus ilgā novērošanas periodā pēc ārstēšanas biežāk kā pieaugušiem pacientiem tika ziņots par domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem (attiecīgi 2,4 % , salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, bērniem un pusaudžiem radās arī citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nestabilitāte un miegainība) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Papildus tam bērniem un pusaudžiem biežāk novēroja reakcijas injekcijas vietā, drudzi, anoreksiju, vemšanu un emocionālu nestabilitāti, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem. 30 % pacientu vajadzēja mainīt devu, visbiežāk anēmijas un neitropēnijas dēļ.

Blakusparādības, kas norādītas **2. tabulā**, pamatojas uz divu daudzcentru, ar bērniem un pusaudžiem veiktu klīnisko pētījumu pieredzi. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Blakusparādības, par kurām klīniskajos pētījumos ar IntronA kombinācijā ar ribavīrīnu ārstētiem bērniem un pusaudžiem ziņots ļoti bieži un bieži

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas Ļoti bieži: Bieži:	Vīrusinfekcija, faringīts Sēnīšu infekcija, bakteriāla infekcija, plaušu infekcija, vidusauss iekaisums, sastrutojis zobs, <i>herpes simplex</i> , urīnceļu infekcija, vaginīts, gastroenterīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus) Bieži:	Jaunveidojums (nespecifisks)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anēmija, neitropēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija
Endokrīnās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Hipotireoze [§] Hipertireoze [§] , virilisms
Vielmaiņas un uztures traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anoreksija Hipertrigliceridēmija [§] , hiperurikēmija, palielināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži:	Depresija, emocionālā nestabilitāte, bezmiegs Domas par pašnāvību, agresīva reakcija, apjukums, uzvedības traucējumi, trauksme, mēnessērdzība, nemiers, nervozitāte, miega traucējumi, patoloģiski sapņi, apātija
Nervu sistēmas traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži:	Galvassāpes, reibonis Hiperkinēze, trīce, disfonija, parestēzija, hipoestēzija, hiperestēzija, koncentrēšanās traucējumi, miegainība
Acu bojājumi Bieži:	Konjunktivīts, sāpes acīs, neskaidra redze, asaru dziedzeru darbības traucējumi
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži:	Pietvīkums, bālums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības Bieži:	Aizdusa, paātrināta elpošana, asiņošana no deguna, klepus, aizlikts deguns, deguna iekaisums, rinoreja, šķavas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā Čūlas mutes dobumā, čūlains stomatīts, stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, dispepsija, glosīts, gastroezofagālais atvilkis, taisnās zarnas darbības traucējumi, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, aizcietējums, šķidra vēdera izeja, zobu sāpes, zobu bojājumi
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi Bieži:	Aknu darbības traucējumi
Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži:	Alopēcija, izsitumi

Bieži:	Fotosensitivitātes reakcijas, makulopapulāri izsitumi, ekzēma, pinnes, ādas bojājums, nagu bojājumi, ādas krāsas izmaiņas, nieze, sausa āda, eritēma, zilumi, pastiprināta svīšana
Skeleta–muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži:	Artralģija, mialģija, muskuļu un kaulu sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi Bieži:	Urīna nesaturēšana, urinēšanas traucējumi, urīna nesaturēšana
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības Bieži:	<u>Sievietēm</u> : amenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi <u>Vīriešiem</u> : sāpes sēkliniekos
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā, nogurums, drebuļi, drudzis [§] , gripai līdzīgi simptomi [§] , vārgums, aizkaitināmība Sāpes krūtīs, astēnija, tūska, sāpes injekcijas vietā
Izmeklējumi Ļoti bieži:	Augšanas aizture (garuma un/vai ķermeņa masas samazināšanās neatbilstoši vecumam) [§]
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas Bieži:	Ādas brūces

[§]Skatīt 4.4. apakšpunktu

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav zināmi gadījumi, ka pārdozēšana izraisītu akūtas klīniskas izpausmes. Tomēr, kā katram farmakoloģiski aktīvam savienojumam, pārdozēšanas gadījumā ir indicēta simptomātiska ārstēšana ar biežu vitāli svarīgu simptomu kontroli un rūpīgu slimnieka novērošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: interferons alfa-2b, ATK kods: L03A B05.

IntronA, ir sterils, stabils savienojums, kas sastāv no augsti attīrīta interferona alfa-2b, izgatavota DNS rekombinācijas ceļā. Rekombinantais interferons alfa-2b ir ūdenī šķīstošs proteīns ar aptuveno molekulsvaru 19 300 daltonu. To iegūst no *E. coli* klona, kas satur ar gēnu inženierijas ceļā iegūtu plazmīdas hibrīdu ar cilvēka leukocīta alfa-2b gēnu.

IntronA aktivitāti izsaka SV, kur 1 mg rekombinantā interferona alfa-2b proteīna atbilst $2,6 \times 10^8$ SV. Starptautiskās Vienības tiek noteiktas, salīdzinot rekombinantā interferona alfa-2b aktivitāti ar starptautisku standartu - cilvēka leukocītu interferonu, kuru noteikusi Pasaules Veselības organizācija.

Interferoni pieder mazu proteīnu molekulu grupai ar molekulsvāru 15 000 līdz 21 000 daltonu. Tos veido un izdala šūnas, atbildot uz vīrusu infekciju vai uz dažādu sintētisku un bioloģisku induktoru iedarbību. Ir identificētas trīs galvenās interferonu klases: alfa, beta un gamma. Šīs trīs galvenās klases pašas par sevi nav viendabīgas un var saturēt dažādu interferonu molekulu veidus. Ir izdalīti vairāk nekā 14 ģenētiski atšķirīgi cilvēka alfa interferoni. IntronA tiek klasificēts kā rekombinantais interferons alfa-2b.

Interferoni darbojas šūnā, saistoties ar specifiskiem membrānu receptoriem uz šūnu virsmas. Cilvēka limfoblastoīdās (Daudi) šūnās esošie cilvēka interferona receptori ir ļoti asimetriski proteīni. Tiem piemīt selektivitāte pret cilvēka, bet ne pret peļu interferoniem, liecinot par sugu specifitāti. Pētījumi ar citiem interferoniem ir pierādījuši sugu specifitāti. Tomēr, atsevišķas pērtiķu sugas, piem., Rēzus pērtiķi, ir jutīgi pret farmakodinamisko stimulāciju, lietojot cilvēka 1. tipa interferonu.

Vairāku pētījumu rezultāti liecina par to, ka pēc saistīšanās ar šūnu membrānu interferons izraisa kompleksu intracelulāru procesu norisi, kas ietver noteiktu enzīmu indukciju. Uzskata, ka šis process, vismaz daļēji, nodrošina dažādas šūnas atbildreakcijas uz interferonu, to vidū vīrusu replikācijas nomākšanu ar vīrusu inficētās šūnās, šūnas proliferācijas nomākšanu un tādu imūnmodulējošu iedarbību kā makrofāgu fagocītiskās aktivitātes un limfocītu specifiskās citotoksiskās pastiprināšanu pret mērķšūnām. Kāds no šiem darbības veidiem vai tie visi var noteikt interferona terapeitisko darbību.

Rekombinantā interferona alfa-2b antiproliferatīvais efekts pierādīts pētījumos, kuros izmantoja gan dzīvnieku, gan cilvēku šūnu kultūras sistēmas, kā arī pārstādot cilvēka audzēja audus dzīvniekiem. Tas uzrādīja ievērojamu imūnmodulējošu aktivitāti *in vitro*.

Rekombinantais interferons alfa-2b arī inhibē vīrusu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Lai gan precīzs rekombinantā interferona alfa 2-b pretvīrusu darbības mehānisms nav skaidri zināms, iespējams tas ietekmē saimniekšūnas vielmaiņu. Šī iedarbība nomāc vīrusu vairošanos vai, ja vairošanās notiek, jaunie virioni nespēj izklūst no šūnas.

Hroniskais B hepatīts

Esošie klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kas lietoja interferonu alfa-2b no 4-6 mēnešiem ilgi, pieauga seruma HBV-DNS klīrenss. Tika novērots, ka uzlabojas aknu histoloģiskie rādītāji. Pieaugušiem pacientiem līdz ar HBsAg un HBV-DNS samazināšanos, tika novērota arī ievērojama sasilšanas un mirstības skaita samazināšanās.

Interferons alfa-2b (6 miljonus SV/m² trīs reizes nedēļā 6 mēnešiem) tika dots bērniem ar hronisku aktīvu B hepatītu. Efektivitāti nevarēja pierādīt, jo nebija izstrādāta pietiekama metodoloģija. Bez tam bērniem, kas tika ārstēti ar interferonu alfa-2b novēroja pazeminātu augšanas normu un dažos gadījumos arī depresiju.

Hroniskais C hepatīts pieaugušiem pacientiem

Pieaugušiem pacientiem, kas saņēma interferonu kombinācijā ar ribavīrīnu noturīga atbildreakcija bija 47 %. Labāka efektivitāte tika novērota lietojot kombinācijā pegilēto interferonu ar ribavīrīnu (noturīga atbildreakcija pētījumā ar iepriekš neārstētiem pacientiem, kas lietoja ribavīrīna devu > 10,6 mg/kg, p < 0,01 sasniedza 61 %).

Terapija ar vienu pašu IntronA vai kombinācijā ar ribavīrīnu tika izvērtēta 4 randomizētos III fāzes klīniskajos pētījumos ar 2 552 hroniskā C hepatīta iepriekš neārstētiem slimniekiem. Pētījumos salīdzināja terapijas efektivitāti starp IntronA vienu pašu un IntronA kombinācijā ar ribavīrīnu. Efektivitāte tika noteikta noturīgas virusoloģiskas atbildreakcijas veidā 6 mēnešu laika periodā pēc ārstēšanas beigām. Šiem pētījumiem atlasītiem pacientiem bija hronisks C hepatīts, kas apstiprināts ar pozitīvu HCV-RNS polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) rezultātu (> 100 kopijas/ml), aknu biopsijas dati atbilda hroniska hepatīta histoloģiskai diagnozei bez citiem hroniska hepatīta iemesliem, un pacientiem bija patoloģisks ALAT līmenis serumā.

IntronA tika nozīmēts devā 3 miljonus SV trīs reizes nedēļā monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu. Lielākā daļa pacientu šajos klīniskajos pētījumos tika ārstēti vienu gadu. Visus pacientus novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām, lai novērtētu noturīgo virusoloģisko atbildreakciju. Noturīgās atbildreakcijas pakāpe pacientiem, kas tika ārstēti tikai ar IntronA vai kombinācijā ar ribavirīnu (2 pētījumos) ir redzama **3. tabulā**.

Iepriekš neārstētiem hroniskā C hepatīta pacientiem lietojot kombinēto ārstēšanu ar IntronA un ribavirīnu efektivitāte bija vismaz divas reizes lielāka nekā terapija tikai ar IntronA.

HCV genotips un sākotnējā vīrusu slodze ir prognostiski faktori, kas ietekmē atbildreakcijas pakāpi. Atbildreakcijas pakāpe, lietojot kombinēto ārstēšanu IntronA + ribavirīns salīdzinot tikai ar IntronA, palielinājās visām pētījumā iesaistītām apakšgrupām.

Relatīva uzlabošanās pie kombinētas ārstēšanas, lietojot IntronA un ribavirīnu, ir sevišķi svarīga visgrūtāk ārstējamai pacientu apakšgrupai (1. genotips un augsta vīrusu slodze) (**3. tabula**).

Šajā pētījumā atbildreakcijas pakāpe palielinājās, ja pacienti spēja nodrošināt līdzestību. Neatkarīgi no genotipa pacientiem, kurus ārstēja pēc ieteiktām kombināciju shēmām, un kas saņēma $\geq 80\%$ IntronA un ribavirīna ordinētas ārstēšanas, bija augstāka noturīgā atbildreakcija 6 mēnešus pēc vienu gadu ilgas ārstēšanas, nekā pacientiem, kas saņēma $< 80\%$ no ordinētās ārstēšanas (56% , salīdzinot ar 32% pētījumā C/I98-580).

3. tabula Noturīgās atbildreakcijas pakāpe, lietojot IntronA + ribavirīns (1 gada ārstēšanas periodā) atkarā no vīrusu genotipa un vīrusu slodzes			
HCV genotips	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
Visi genotipi	16 %	41 %	47 %
1. genotips	9 %	29 %	33 %
1. genotips ≤ 2 miljoni kopiju/ml	25 %	33 %	45 %
1. genotips > 2 miljoni kopiju/ml	3 %	27 %	29 %
2./3. genotips	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 miljonus SV trīs reizes nedēļā)

I/R IntronA (3 miljonus SV trīs reizes nedēļā) + ribavirīns (1 000/1 200 mg/ dienā)

Ar HCV/HIV vienlaikus inficēti pacienti

Vienlaikus ar HIV un HCV inficētiem pacientiem veikti divi pētījumi. Kopumā abos pētījumos pacientiem, kas saņēma IntronA un ribavirīnu, mazāk bija raksturīga atbildreakcija nekā pacientiem, kuri saņēma pegilētu alfa-2b interferonu un ribavirīnu. Atbildreakcija uz ārstēšanu, kas novērota abos šajos pētījumos, ir parādīta **4. tabulā**. 1. pētījums (RIBAVIC; P01017) bija randomizēts, daudzcentru pētījums, kurā piedalījās 412 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu pegilētu alfa-2b interferonu ($1,5 \mu\text{g/kg}$ nedēļā) un ribavirīnu (800 mg dienā), vai IntronA (3 miljonus SV TRN) un ribavirīnu (800 mg dienā) 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu. 2. pētījums (P02080) bija randomizēts, viena centra pētījums, kurā piedalījās 95 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu alfa-2b pegilētu interferonu (100 vai $150 \mu\text{g}$ nedēļā atbilstoši ķermeņa masai) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai) vai IntronA (3 miljonus SV TRN) un ribavirīnu (800 -

1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai). Terapijas ilgums bija 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu, izņemot ar 2. vai 3. genotipa vīrusiem inficētus pacientus, kuru vīrusu slodze ir < 800 000 SV/ml (Amplivir) un kas tika ārstēti 24 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu.

4. tabula Noturīga virusoloģiska atbildreakcija atbilstoši genotipam pēc IntronA lietošanas kombinācijā ar ribavirīnu, salīdzinot ar pegilētu alfa-2b interferonu kombinācijā ar ribavirīnu, ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem						
	1. pētījums¹			2. pētījums²		
	pegilēts alfa-2b interferons (1,5 µg/kg nedēļā) + ribavirīns (800 mg)	IntronA (3 miljonus SV TRN) + ribavirīns (800 mg)	p vērtība ^a	pegilēts alfa-2b interferons (100 vai 150 ^c µg nedēļā) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	IntronA (3 miljonus SV TRN) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	p vērtība ^b
Visi	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
1., 4. ge noti ps	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
2., 3. ge noti ps	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

miljonus SV = miljons starptautisko vienību; TRN = trīs reizes nedēļā.

a: p vērtība atbilstoši *H₀ Kohna - Mantel - Henszela H₀ (Cochran-Mantel-Haenszel Chi square test)*. kvadrāta testam.

b: p vērtība atbilstoši *H₀ kvadrāta testam (chi-square test)*.

c: pacienti ar ķermeņa masu < 75 kg saņēma 100 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā, un pacienti ar ķermeņa masu ≥ 75 kg saņēma 150 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā.

d: ribavirīna deva bija 800 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg, 1000 mg pacientiem ar ķermeņa masu 60 - 75 kg un 1200 mg pacientiem ar ķermeņa masu > 75 kg.

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

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

Pacienti ar slimības recidīvu

Divos pētījumos vērtēja IntronA monoterapijas vai kombinētās terapijas ar ribavirīnu nozīmi 345 hroniska hepatīta pacientiem, kam pēc iepriekšējās ārstēšanas ar interferonu alfa bija attīstīties slimības recidīvs. Kombinēta ārstēšana ar IntronA un ribavirīnu nodrošināja noturīgu virusoloģisku atbildreakciju, kas bija 10 reizes lielāka, nekā lietojot hroniska C hepatīta ārstēšanai tikai IntronA (48,6 % , salīdzinot ar 4,7 %). Iedarbības pastiprināšanās ir saistīta ar HCV samazināšanos serumā (< 100 PKR kopijas/ml), samazinās aknu iekaisums, normalizējas ALAT līmenis serumā, un to novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām.

Ilgstošas terapijas efektivitātes dati

1071 pacients, kas iepriekš tika ārstēti ar nepegilēto alfa-2b interferonu vai arī ar nepegilēto alfa-2b interferonu un ribavirīnu, tika iesaistīti lielā pētījumā, lai izvērtētu virusoloģiskās atbildreakcijas pakāpes noturību un izvērtētu turpmāko ietekmi uz vīrusu klātbūtni iegūtajos klīniskajos datos. 462 pacienti tika iesaistīti vismaz 5 gadus un ilgāk, un no 492 pacientiem ar noturīgu atbildreakciju tikai 12 bija ar slimības recidīvu.

Kaplaņa - Meijera novērtējums noturīgai atbildreakcijai visiem pacientiem, kas ārstēti ilgāk par 5 gadiem ir 97 % , ar 95 % ticamības intervālu [95 %, 99 %].

Noturīga virusoloģiskā atbildreakcija (IVA) pēc hroniska HCV ārstēšanas ar nepegilētu alfa-2b interferonu (ar vai bez ribavirīna) uzrāda vīrusa līmeņa samazinājumu, novēršot aknu infekciju un „izārstējot” klīnisku HCV. Taču, tas nenovērš aknu bojājumus pacientiem ar cirozi (t.sk. arī hepatokarcinomu).

Hroniskais C hepatīts bērnu un pusaudžu populācijā

Ar bērniem un pusaudžiem ir veikti trīs klīniskie pētījumi. Divi pētījumi tika veikti ar standarta interferonu un ribavirīnu, bet viens - ar pegilēto interferonu un ribavirīnu. Pacientiem, kuri saņēma IntronA un ribavirīnu, atbildreakcija bija mazāk izteikta nekā pacientiem, kuri saņēma pegilēto alfa-2b interferonu un ribavirīnu.

Bērni un pusaudži vecumā no 3 līdz 16 gadiem ar kompensētu hronisku C hepatītu un nosakāmu HCV RNS līmeni (ko izmeklēja centrālā laboratorijā, izmantojot pētījumam paredzētu RT-PKR raudzi) tika iekļauti divos daudzcentru pētījumos un saņēma 3 miljonus SV/m² IntronA trīs reizes nedēļā plus 15 mg/kg ribavirīna dienā 1 gadu ilgi, kam sekoja 6 mēnešus ilgs pēcterapijas novērošanas periods. Kopumā pētījumā tika iekļauti 118 pacienti: 57 % vīriešu dzimuma, 80 % baltās rases, 78 % ar 1. genotipa vīrusu inficēti, 64 % ≤ 12 gadus veci. Pētījumā bija iesaistīti galvenokārt bērni ar vieglu līdz vidēji smagu C hepatītu. Divos daudzcentru pētījumos noturīgas viroloģiskās atbildreakcijas pakāpe bērniem un pusaudžiem bija tāda pati kā pieaugušajiem. Šajos divos daudzcentru pētījumos nav datu par bērniem ar smagi progresējošu slimību un nevēlamu blakusparādību iespējamību, tāpēc ribavirīna un interferona alfa-2b kombinācijas lietošanas guvums/risks šai pacientu grupai ir rūpīgi jāapsver (skatīt 4.1. 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pētījumu rezultāti ir apkopoti **5. tabulā**.

5. tabula	Ilgstoša viroloģiskā atbildreakcija: iepriekš neārstēti bērni un pusaudži
	3 miljonus SV/m² IntronA 3 reizes nedēļā + 15 mg/kg ribavirīna dienā
Kopēja atbildreakcija ^a (n=118)	54 (46 %)*
1. genotips (n=92)	33 (36 %)*
2./3./4. genotips (n=26)	21 (81 %)*

*Pacientu skaits (%)

a. To raksturo HCV RNS koncentrācija, kas ir mazāka par nosakāmo robežu, izmantojot pētījumam paredzēto RT-PKR raudzi terapijas beigās un novērošanas perioda laikā.

Ilgttermiņa efektivitātes dati

Piecu gadu ilgtermiņa novērojuma pētījumā piedalījās 97 bērnu vecuma pacienti ar hronisku C hepatītu pēc ārstēšanas standarta interferona daudzcentru pētījumos. Septiņdesmit procentu (68/97) visu iekļauto personu pabeidza šo pētījumu, 75 % (42/56) bija noturīga atbildreakcija. Pētījuma mērķis bija katru gadu novērtēt noturīgas viroloģiskās atbildreakcijas (NVR) ilgumu, kā arī pastāvīgas vīrusu negatīvātes iespaidu uz klīnisko iznākumu pacientiem, kuriem 24 nedēļas pēc 48 nedēļu ārstēšanas ar interferonu alfa-2b un ribavirīnu bija noturīga atbildreakcija. Visiem, izņemot vienu bērnu vecuma pacientu, ilgtermiņa novērošanas laikā pēc ārstēšanas pabeigšanas ar interferonu alfa-2b plus ribavirīnu saglabājās noturīga viroloģiskā atbildreakcija. *Kapšana - Meijera* ilgstošas pastāvīgas atbildes reakcijas novērtējums bērnu vecuma pacientiem, kas ārstēti ar interferonu alfa-2b un ribavirīnu, 5 gadu laikā ir 98 % [95 % TI: 95 %, 100 %]. Vēl 98 % (51/52) ar normālu ALAT līmeni 24. novērošanas nedēļā saglabāja normālu ALAT līmeni pēdējā vizītē.

NVR pēc hroniska HCV ārstēšanas ar nepegilētu interferonu alfa-2b ar ribavirīnu izraisa ilgstošu vīrusa klīrensu un tādējādi – aknu infekcijas izzušanu un klīnisku hroniska HCV “izārstēšanu”. Tomēr tas nenovērš aknu bojājumu rašanos pacientiem ar cirozi (arī aknu karcinomu).

Ar alfa-2b pegilēto interferonu un ribavirīnu veiktā klīniskā pētījuma rezultāti

Daudzcentru pētījuma laikā 3 līdz 17 gadus veci bērni un pusaudži ar kompensētu hronisku C hepatītu un nosakāmu HCV RNS 24 vai 48 nedēļas (atbilstoši HCV vīrusa genotipam un sākotnējai vīrusu slodzei) tika ārstēti, vienu reizi nedēļā lietojot 60 µg/m² alfa-2b peginterferona un 15 mg/kg ribavirīna dienā. Visus pacientus uzraudzīja 24 nedēļas pēc terapijas beigām. Kopā terapiju saņēma 107 pacienti, no kuriem 52 % bija sievietes, 89 % baltās rases, 67 % ar 1. genotipa HCV un 63 % jaunāki par 12

gadiem. Pētījumā iesaistītie pacienti bija bērni ar galvenokārt vieglu līdz mērenu C hepatītu. Tā kā nav informācijas par bērniem, kam slimība smagi progresē, un datu par nevēlamo blakusparādību iespēju, šajā populācijā lietojot ribavirīnu un alfa-2b peginterferonu, rūpīgi jāapsver ieguvuma/riska attiecība (skatīt alfa-2b peginterferona un ribavirīna zāļu apraksta 4.4. apakšpunktu). Šī pētījuma rezultāti apkopoti **6. tabulā**.

6. tabula. Noturīgas virusoloģiskās atbildreakcijas pakāpe ($n^{a,b}$ (%)) iepriekš neārstētiem bērniem un pusaudžiem atkarībā no genotipa un terapijas ilguma – Visi pētījuma dalībnieki $n = 107$		
	24 nedēļas	48 nedēļas
Visi genotipi	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
1. genotips	-	38/72 (53 %)
2. genotips	14/15 (93 %)	-
3. genotips ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
4. genotips	-	4/5 (80 %)

a: Reakcija pret terapiju tika definēta kā nenosakāms HCV-RNS līmenis 24 nedēļas pēc terapijas beigām, noteikšanas apakšējā robeža = 125 SV/ml.

b: n = pret terapiju reaģējošo pacientu skaits/pētījuma dalībnieku, kam ir norādītais genotips un nozīmētais terapijas ilgums, skaits.

c: Pacienti ar mazu 3. genotipa vīrusa kopiju skaitu ($< 600\,000$ SV/ml) terapiju saņēma 24 nedēļas, bet pacienti ar lielu 3. genotipa vīrusa kopiju skaitu ($\geq 600\,000$ SV/ml) terapiju saņēma 48 nedēļas.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

IntronA farmakokinētika tika izpētīta uz veseliem brīvprātīgajiem pēc vienreizējas 5 miljonu SV/m² un 10 miljonu SV ievadīšanas zem ādas, 5 miljonu SV/m² intramuskulāri, un 30 minūšu ilga intravenoza infūzija. Vidējās interferona koncentrācijas serumā pēc zemādas un intramuskulārām injekcijām bija līdzīgas. Maksimālais līmenis serumā C_{max} bija nosakāms pēc 3 līdz 12 stundām pēc mazākās devas ievadīšanas un 6 līdz 8 stundām pēc lielākās devas ievadīšanas. Interferona eliminācijas pusperiods to injicējot bija attiecīgi aptuveni divas līdz trīs stundas, un sešas līdz septiņas stundas. Interferona līmeni serumā nebija iespējams noteikt attiecīgi 16 un 24 stundas pēc injekcijas. Gan subkutānas, gan intramuskulārās ievadīšanas rezultātā biopieejamība bija lielāka par 100 %.

Pēc intravenozas ievadīšanas, interferona maksimālais līmenis asins serumā (135 līdz 273 SV/ml) tika sasniegts infūzijas beigās, pēc tam tas samazinājās nedaudz ātrāk nekā pēc subkutānas vai intramuskulārās zāļu ievadīšanas, kļūstot nenosakāms četras stundas pēc infūzijas. Eliminācijas pusperiods bija aptuveni divas stundas.

Interferona daudzumu urīnā nebija iespējams noteikt, ievadot to pa jebkuru no trijiem ievadīšanas ceļiem.

Slimniekiem, kuri saņēma IntronA Schering-Plough kontrolētos klīniskos pētījumos, tika veikta interferona neitralizējošo faktoru noteikšana asins seruma paraugos. Interferona neitralizējošie faktori ir antivielas, kas neitralizē interferona pretvīrusu darbību. Neitralizējošo faktoru rašanās klīniskais biežums sistēmisku ārstēšanu saņemošiem vēža slimniekiem ir 2,9 %, un hroniska hepatīta slimniekiem 6,2 %. Gandrīz visos gadījumos nosakāmie titri ir zemi un netiek regulāri saistīti ar atbildes zudumu vai kādu citu autoimūnu fenomenu. Hepatīta slimniekiem neviens atbildes reakcijas zudums netika novērots, acīmredzot zemo titru dēļ.

Bērnu un pusaudžu populācija

IntronA injekciju un ribavirīna kapsulu atkārtotu devu lietošanas farmakokinētiskās īpašības bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 līdz 16 gadiem ar hronisku C hepatītu apkopotas **7. tabulā**. IntronA un ribavirīna (normalizēts pēc devas) farmakokinētika ir līdzīga pieaugušajiem un pusaudžiem vai bērniem.

7. tabula. Vidējie (% SK) atkārtotu devu farmakokinētiskie raksturlielumi IntronA un ribavirīna kapsulām, lietojot tos bērniem vai pusaudžiem ar hronisku C hepatītu		
Raksturlielums	Ribavirīns 15 mg/kg dienā 2 dalītās devās (n = 17)	IntronA 3 miljonus SV/m ² 3 reizes nedēļā (n = 54)
T _{max} (stundas)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Šķietamais klīrenss l/h/kg	0,27 (27)	Nav noteikts

* Ribavirīna AUC₁₂ (ng.h/ml); IntronA AUC₀₋₂₄ (SV.h/ml)

Izdalīšanās ar sēklas šķidrumu

Pētīta ribavirīna izdalīšanās ar sēklas šķidrumu. Ribavirīna koncentrācija sēklas šķidrumā ir aptuveni divreiz lielāka nekā serumā. Tomēr ribavirīna sistēmiskā iedarbība uz sievietes organismu pēc dzimumakta ar pacientu, kas tiek ārstēts ar šīm zālēm, ir aprēķināta un aizvien ir ļoti ierobežota, salīdzinot ar ribavirīna terapeitisko koncentrāciju plazmā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Lai gan ir vispārēji atzīts, ka interferons ir sugu specifisks, toksicitātes pētījumi tika veikti uz dzīvniekiem. Cilvēka rekombinantā interferona alfa-2b injekcijas līdz pat trim mēnešiem nedeja nekādus pierādījumus par toksicitāti pelēm, žurkām un trušiēm. Diennakts deva *Macaca fascicularis* pērtiķiem 20 x 10⁶ SV/kg/dienā lietojot 3 mēnešus, neizsauca vērā ņemamu toksicitāti. Toksicitāti novēroja, ja pērtiķiem lietoja 100 x 10⁶ SV/kg/dienā lielu devu 3 mēnešu laikā.

Pētījumos ar interferonu, kas tika veikti ar ne-cilvēkveidīgajiem primātiem, novēroja menstruālā cikla traucējumus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzīvnieku vairošanās pētījumu rezultāti norāda, ka rekombinantais interferons alfa-2b nebija teratogēns žurkām vai trušiēm, nedz arī negatīvi ietekmēja grūtniecību, augļa attīstību vai reproduktīvās spējas ārstēto žurku pēcnācējiem. *Macaca mulatta* (Rēzus pērtiķiem) tika novērota interferona alfa-2b abortu izraisošā iedarbība, ievadot 90 un 180 reizes lielāku devu par rekomendēto intramuskulāro vai subkutāno devu – 2 miljoni SV/m². Aborti tika novēroti visās devu grupās (7,5 miljoni, 15 miljoni un 30 miljoni SV/m²), un salīdzinot ar kontroli bija statistiski nozīmīgi vidēju un lielu devu grupām (atbilstot 90 un 180 reizes lielākai devai par rekomendējamo intramuskulāro vai subkutāno devu, kas ir 2 miljoni SV/m²). Tomēr, ir zināms, ka citu interferonu alfa un beta formu lielas devas rada devu atkarīgus anovulatorus un abortus veicinošus efektus Rēzus pērtiķiem.

Mutagenitātes pētījumi ar interferonu alfa-2b nekādus kaitīgus efektus neatklāja.

IntronA plus ribavirīns

Nav veikti pētījumi jauniem dzīvniekiem, lai pārbaudītu interferona alfa-2b terapijas ietekmi uz augšanu, attīstību, dzimumnobriešanu un izturēšanos. Preklīniskie toksicitātes rezultāti jauniem dzīvniekiem liecina par no devas atkarīgu nelielu samazinātu vispārējo augšanu jaundzimušām žurkām, kas saņēma ribavirīna devas (skatīt 5.3. apakšpunktu Rebetol zāļu aprakstā, ja IntronA jālieto kombinācijā ar ribavirīnu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Bezūdens nātrijs hidrogēnfosfāts
Nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Dinātrijs edetāts,
Nātrijs hlorīds

M-krezols
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Zāles ar citiem preparātiem (Izņemot 6.6. apakšpunktā minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

18 mēneši.

Transportēšanas nolūkiem preparāts var tikt uzglabāts temperatūrā līdz 25°C septiņas dienas pirms lietošanas ievērojot tā derīguma termiņu. Šo septiņu dienu laikā IntronA var atlikt atpakaļ ledusskapī jebkurā laikā. Ja medikamentu neizlieto šo septiņu dienu laikā, to nevar likt atpakaļ ledusskapī uzglabāšanai un tas ir jāiznīcina.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Šo zāļu uzglabāšanas apstākļus skatīt 6.3 apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

0,5 ml šķīduma (atbilst 5 miljonus SV) ir iepildīts vienas devas flakonā (I klases flintstikls) ar aizbāzni (halobutilgumija), kas noslēgts ar vāciņu (alumīnija) un aizsargvāciņu (polipropilēns).

Iepakojuma lielumi:

- 1 flakons
- 1 flakons, viena 1 ml injekcijas šļirce, 1 injekcijas adats un 1 tīrīšanas tampons
- 6 flakoni, sešas 1 ml injekcijas šļirces, 6 injekcijas adatas un 6 tīrīšanas tamponi
- 12 flakoni, divpadsmit 1 ml injekcijas šļirces, 12 injekcijas adatas un 12 tīrīšanas tamponi

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārliedzinieties vai esat izvēlēties atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

IntronA šķīdumu injekcijām vai infūzijām var injicēt tūlīt pēc aprēķinātās devas atsūkšanas no flakona ar sterilu injekcijas šļirci.

Sīkāki paskaidrojumi par zāļu subkutāno lietošanu ir norādīti lietošanas instrukcijā (skatīt „Kā pašam sev injicēt IntronA”).

IntronA pagatavošana intravenozai infūzijai: šķīdumu infūzijām pagatavo tieši pirms ievadīšanas. Jebkura lieluma flakonu drīkst lietot attiecīgās devas nomērīšanai, taču galīgā interferona koncentrācija nātrija hlorīda šķīdumā nedrīkst būt mazāka par 0,3 miljoniem SV/ml. Attiecīgai devai aprēķināto IntronA daudzumu atsūc no flakona(-iem), pievieno 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) sterilam nātrija hlorīda šķīdumam injekcijām PVH maisīnos vai stikla pudelēs un ievada intravenozi vismaz 20 minūšu laikā.

Nevienu citu medikamentu nedrīkst ievadīt vienlaicīgā infūzijā kopā ar IntronA.

Tāpat kā visas parenterāli ievadāmās zāles, IntronA šķīdums injekcijām vai infūzijām pirms tā ievadīšanas ir jāpārbauda vai nav daļiņu klātbūtnes un krāsas izmaiņas. Šķīdumam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam.

Pēc devas izlietošanas, neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/99/127/015
EU/1/99/127/016
EU/1/99/127/017
EU/1/99/127/018

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 9. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 9. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IntronA 10 miljoni SV/1 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons ar šķīdumu injekcijām vai infūzijām satur 10 miljonus SV rekombinantā interferona alfa-2b (Interferon alfa-2b), kas tiek iegūts *E. coli* šūnās ar rekombinantu DNS tehnoloģiju, 1 mililitrā šķīduma

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām vai infūzijām.
Dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hroniskais B hepatīts

Pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku B hepatītu, kas saistīts ar novēroto B hepatīta vīrusa replikāciju (B hepatīta vīrusa DNS (HBV-DNS) un B hepatīta antigēna (HBeAg) klātbūtni), paaugstinātu alanīnaminotransferāžu (ALAT) līmeni un histoloģiski apstiprinātu aknu iekaisumu un/vai fibrozi.

Hroniskais C hepatīts

Pirms ārstēšanas sākšanas ar IntronA jāapsver IntronA un pegilēto interferonu salīdzinošo klīnisko pētījumu rezultāti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pieaugušie pacienti

IntronA ir indicēts pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku C hepatītu, kam ir paaugstināts transamināžu līmenis bez aknu dekompensācijas, un kuri ir pozitīvi uz C hepatīta vīrusa RNS (HCV-RNS) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pie šīs indikācijas IntronA vislabāk ir lietot kombinācijā ar ribavirīnu.

3 gadus veci un vecāki bērni un pusaudži

IntronA indicēts kombinētā shēmā ar ribavirīnu 3 gadus vecu un vecāku bērnu un pusaudžu ārstēšanai, kuriem ir hronisks C hepatīts, iepriekš neārstēts, bez aknu dekompensācijas, un kuri ir HCV-RNS pozitīvi.

Lemjot neatlikt ārstēšanu līdz pieaugušā vecumam, ir svarīgi ņemt vērā, ka kombinētā terapija izraisīja augšanas nomākumu, kā rezultātā dažiem pacientiem pieaugušo vecumā augums bija samazināts. Lēmums veikt ārstēšanu jāpieņem individuāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Matšūnu leukēmija

Matšūnu leukēmijas slimnieku ārstēšanai.

Hroniskā mielogēnā leukēmija

Monoterapija

Pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir Filadelfijas hromosoma vai bcr/abl translokācijas pozitīva hroniska mielogēnā leukēmija.

Klīniskā pieredze rāda, ka vairumam ārstēto pacientu ir novērota ievērojama/neliela hematoloģiska vai citogēnētiska atbilde. Kā ievērojama citogēnētiska atbilde ir noteikta robežās < 34 % Ph+ leukēmijas šūnas kaulu smadzenēs, turpretim neliela atbilde ir ≥ 34 %, bet < 90 % Ph+ šūnu ir kaulu smadzenēs.

Kombinētā terapija

Lietojot kombinētā terapijā interferonu alfa-2b un citarabīnu (Ara-C) pirmajos 12 mēnešos tika novērota nozīmīgi paaugstināta citogēnētiska atbilde, kā arī ievērojami pagarināta vispārējā dzīvildze līdz trīs gadiem, salīdzinājumā ar interferona alfa 2-b monoterapiju.

Multiplā mieloma

Lieto kā uzturošo terapiju pacientiem, kuri ir ieguvuši objektīvu remisiju (vairāk nekā 50 % mielomas proteīna samazināšanos) pēc sākotnējās indukcijas ķīmijterapijas.

Esošā klīniskā pieredze liecina, ka uzturošā terapija ar interferonu alfa-2b paildzina plato fāzi; tomēr ietekme uz vispārējo dzīvildzi nav pārliecinoši pierādīta.

Folikulārā limfoma

Lieto kā papildus ārstēšanas līdzekli lielas tumora masas folikulārai limfomai pie adekvātas kombinētas indukcijas ķīmijterapijas, piem. CHOP līdzīgām shēmām. Liela tumora masa tiek definēta, ja ir kaut viens no šiem rādītājiem: tumora konglomerāts (> 7 cm), iesaistītas trīs vai vairākas limfmezglu grupas (katra > par 3 cm), ir sistēmas simptomi (svara zudums > 10 %, drudzis > 38°C ilgāk par 8 dienām, vai nakts svīšana), liesas palielināšanās zem nabas līmeņa, ievērojams orgānu aizsprostojums vai kompresijas sindroms, acs dobuma vai epidurālās telpas bojājums, serozie izvīdumi vai leukēmija.

Karcinoīdais audzējs

Lieto karcinoīdo audzēju ar limfmezglu vai aknu metastāzēm un “karcinoīdo sindromu” ārstēšanai.

Laundabīgā melanoma

Kā papildus terapija pacientiem, kuriem melanoma ir izoperēta, bet kam ir augsts sistēmas recidīva risks, t.i. pacienti ar primāru vai recidivējošu (klīniski vai patoloģiski) limfmezglu iesaisti.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt ārsts, kuram ir pieredze slimības ārstēšanā.

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Jāizvēlas piemērota zāļu forma un tās stiprums.

Ja ārstēšanas kursa laikā ar IntronA, jebkādai indikācijai, attīstās blakusparādības, devu lielums jāmaina vai terapija uz laiku jāpārtrauc, kamēr blakusparādības mazinās. Ja persistējoša vai atgriezeniska nepanesība attīstās pēc piemērotu devu pielāgošanas, vai slimība progresē, ārstēšana ar IntronA ir jāpārtrauc. Uzturošo devu shēmām, ievadāmām zem ādas, pēc ārsta ieskatiem, devas ievadīšanu var izdarīt pacients pats.

Hroniskais B hepatīts

Rekomendējamā deva ir diapazonā no 5 līdz 10 miljoniem SV, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), četrus līdz sešus mēnešus ilgi.

Ievadīšanas deva jāsamazina par 50 % tajos gadījumos, kad novēro hematoloģiskas izmaiņas (leikocīti < 1 500/mm³, granulocīti < 1 000/mm³, trombocīti < 100 000/mm³). Ārstēšana jāpārtrauc smagas leukopēnijas (< 1 200/mm³), smagas neitropēnijas (< 750/mm³) vai smagas trombocitopēnijas (< 70 000/mm³) gadījumos.

Ja pēc triju līdz četru mēnešu terapijas seruma HBV-DNS uzlabošanās nenovēro (lietojot maksimālo panesamo devu), IntronA lietošana jāpārtrauc.

Hroniskais C hepatīts

Pieaugušie

Rekomendējamā deva pieaugušiem pacientiem ir 3 miljoni SV IntronA, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), lietojot kā monoterapiju vai kombinācijā ar ribavirīnu.

Bērni no trīs gadu vecuma vai vecāki un pusaudži

IntronA devu 3 miljonus SV/ m² ievada subkutāni (zem ādas) trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) kopā ar ribavirīna kapsulām vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai katru dienu divās reizes devās ēšanas laikā (no rīta un vakarā).

(Skatīt ribavirīna kapsulu zāļu aprakstu par ribavirīna kapsulu devām un devu pielāgošanas vadlīnijas pie kombinētās terapijas. Bērni, kas sver < 47 kg, vai arī tie nevar norīt kapsulas, skatīt zāļu aprakstu ribavirīna šķīdumam iekšķīgai lietošanai.)

Pacienti (pieaugušie) ar slimības recidīvu

IntronA lieto kopā ar ribavirīnu

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 6 mēnešu laikā, pacientus rekomendē ārstēt ar kombinēto IntronA un ribavirīna terapiju vismaz 6 mēnešus.

Iepriekš neārstēti pacienti (pieaugušie)

IntronA iedarbība palielinās lietojot to kopā ar ribavirīnu. Ja ir kontrindikācijas vai nepanesamība pret ribavirīnu, labāk ir lietot vienu pašu IntronA.

- IntronA kombinācijā ar ribavirīnu

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 12 mēnešu laikā, tika rekomendēts ārstēt pacientus ar IntronA un ribavirīnu kombināciju vismaz 6 mēnešus.

Ārstēšanu jāturpina vēl 6 mēnešus (t.i., kopumā 12 mēnešus) pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs pēc 6 ārstēšanas mēnešiem, un kam ir 1. genotipa vīrusi (tika noteikti pirms ārstēšanas uzsākšanas) un augsts vīrusu daudzums pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Lēmums par terapijas pagarināšanu līdz vienam gadam jāpieņem, ņemot vērā citus prognostiskos faktorus (vecums > 40 gadiem, vīriešu dzimums, tiltveida fibroze).

Klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kam nenovēroja virusoloģisku atbildreakciju pēc 6 ārstēšanas mēnešiem (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas), nenovēroja arī noturīgu virusoloģisku atbildreakciju (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas).

- IntronA monoterapija

Optimālais ārstēšanas ilgums tikai ar IntronA vēl nav noteikts, bet ieteiktais ārstēšanas ilgums ir 12 un 18 mēneši.

To rekomendē pacientiem, kuri ir ārstēti tikai ar IntronA vismaz 3 -4 mēnešus, un kuriem HCV-RNS stāvoklis ir noteikts. Ārstēšanu vajadzētu turpināt pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs.

Iepriekš neārstēti pacienti (bērni un pusaudži)

IntronA efektivitāte un drošība kombinācijā ar ribavirīnu tika pētīta iepriekš neārstētiem bērniem un pusaudžiem, kuriem ir hroniskais C hepatīts.

Ārstēšanas ilgums bērniem un pusaudžiem

- 1. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 1 gads. Nav domājams, ka pacientiem, kam virusoloģiska atbildreakcija nerodas pēc 12 nedēļām, veidosies noturīga virusoloģiska atbildreakcija (negatīvas prognozes vērtējums 96 %). Tādēļ bērniem un pusaudžiem, kas saņem IntronA/ribavirīna kombināciju, ieteicams pārtraukt terapiju, ja, salīdzinot ar līmeni

pirms terapijas, 12. nedēļā HCV-RNS līmenis mazinājies $< 2 \log_{10}$, vai 24. nedēļā ir nosakāms HCV-RNS līmenis.

- 2./3. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 24 nedēļas.

Matšūnu leukēmija

Rekomendējamā deva ir 2 miljoni SV/m², to ievada zem ādas trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) gan pacientiem, kam izdarīta splenektomija, gan tiem, kam tā nav izdarīta. Ārstējot ar IntronA, vairumam matšūnu leukēmijas slimnieku viena vai vairāku hematoloģisko rādītāju normalizācija notiek viena vai divu mēnešu laikā. Visu triju hematoloģisko rādītāju (granulocītu skaita, trombocītu skaita un hemoglobīna līmeņa) uzlabošanās var prasīt sešus mēnešus vai vairāk. Šī shēma ir jālieto, ja vien slimība ātri neprogresē vai neattīstās smaga nepanesamība.

Hroniskā mielogēnā leukēmija

Rekomendējamā IntronA deva ir 4 līdz 5 miljoni SV/m², ievadot katru dienu zem ādas. Dažiem pacientiem var novērot uzlabošanos, ja IntronA 5 miljoni SV/m² lieto kopā ar citarabīnu (Ara-C) 20 mg/m² ievadot reizi dienā zem ādas 10 dienas mēnesī (līdz maksimālai diennakts devai 40 mg). Kad balto asinsšūnu skaits ir kontrolēts, jāievada maksimāli panesamā deva IntronA (4 līdz 5 miljoni SV/m² dienā), lai uzturētu hematoloģisko remisiju.

Ārstēšana ar IntronA jāpārtrauc, ja 8 līdz 12 nedēļu laikā nav iegūta vismaz daļēja hematoloģiska remisija vai klīniski nozīmīga šūnu skaita samazināšanās.

Multiplā mieloma

Uzturošā terapija

Pacientiem, kuri atrodas plato fāzē (mielomas proteīns samazinās vairāk nekā par 50 %) pēc sākotnējās indukcijas ķīmijterapijas, interferons alfa-2b var tikt lietots kā monoterapija, zem ādas, devā 3 miljoni SV/m² trīs reizes nedēļā (katru otro dienu).

Folikulārā limfoma

Kopā ar ķīmijterapiju, interferons alfa-2b var tikt ievadīts zem ādas, devā 5 miljoni SV trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) 18 mēnešus ilgi. Vēlams lietot CHOP līdzīgas shēmas, bet klīniskā pieredze ir pieejama tikai ar CHVP (ciklofosfamīda, doksorubicīna, teniposīda un prednizolona kombinācija).

Karcinoīdais audzējs

Parastā deva ir 5 miljoni SV (3 līdz 9 miljoni SV), ievada zem ādas trīs reizes nedēļā (katru otro dienu). Pacientiem ar ielaistu slimību varētu būt nepieciešama dienas deva 5 miljoni SV. Ārstēšanu īslaicīgi jāpārtrauc ķirurģiskas terapijas laikā un pēc tās. Ārstēšana jāturpina tik ilgi, cik ilgi pacientam novēro interferona alfa-2b terapijas efektivitāti.

Laundabīgā melanoma

Kā indukcijas terapija, interferons alfa-2b tiek ievadīts intravenozi devā 20 miljoni SV/m² dienā piecas dienas pēc kārtas vienu nedēļu četru nedēļu laika periodā; aprēķināto interferona alfa-2b devu pievieno 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumam injekcijām un ievada kā 20 minūšu ilgu infūziju (skatīt 6.6. apakšpunktu). Uzturošai terapijai rekomendējamā deva ir 10 miljoni SV/m² zem ādas trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) 48 nedēļas ilgi.

Ja interferona alfa-2b lietošanas laikā attīstās smagas blakusparādības, it īpaši, ja granulocītu skaits samazinās līdz $< 500/\text{mm}^3$ vai alanīnaminotransferāzes/aspartāmaminotransferāzes (ALAT/ASAT) paaugstinās vairāk nekā 5 reizes virs normas augšējās robežas, ārstēšana uz laiku jāpārtrauc, kamēr blakusparādības mazinās. Ārstēšana ar interferonu alfa-2b jāatsāk, lietojot par 50 % mazāku devu. Ja nepanesamība saglabājas pēc devu samazināšanas vai ja granulocītu skaits samazinās līdz $< 250/\text{mm}^3$ vai ALAT/ASAT 10 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, ārstēšana ar interferonu alfa-2b jāpārtrauc.

Lai gan optimālā (minimālā) deva nav zināma, pilnai terapeitiskās efektivitātes nodrošināšanai jālieto rekomendētā deva, piemērojot devas modifikāciju toksicitātes dēļ, vadoties pēc iepriekšējā apraksta.

IntronA var tikt ievadīts lietojot gan sterilas stikla, gan plastmasas vienreizējās lietošanas šļirces.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smaga sirds slimība anamnēzē, piem., nekontrolēta sastrēguma sirds mazspēja, nesens miokarda infarkts, smagi sirds ritma traucējumi.
- Smaga aknu vai nieru disfunkcija; arī tā, ko rada metastāzes.
- Epilepsija un/vai centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Hronisks hepatīts ar dekompensētu aknu cirozi.
- Hronisks hepatīts pacientiem, kuri pašreiz vai nesen tikuši ārstēti ar imūnsupresīviem medikamentiem, izņemot īslaicīgu kortikosteroīdu atcelšanu.
- Autoimūnais hepatīts; anamnēzē autoimūna slimība; imūnsupresēti transplantātu recipienti.
- Iepriekšēja vairogdziedzera slimība, izņemot, ja to var kontrolēt ar vispārpieņemto terapiju.
- IntronA kombinācijā ar telbivudīnu.

Bērni un pusaudži

- Smagi psihiski traucējumi, sevišķi smaga depresija, pašnāvnieciskas domas vai pašnāvības mēģinājums, pašlaik vai šādi traucējumi anamnēzē.

Kombinēta terapija ar ribavirīnu

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju IntronA kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna zāļu aprakstu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Psihiski un centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi

Dažiem pacientiem ārstēšanas laikā ar IntronA un arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas visbiežāk vēl vismaz sekojošos 6 mēnešus, novērotas smagas pakāpes CNS reakcijas, īpaši depresija, pašnāvības domas un pašnāvības mēģinājums. Terapijas laikā un turpmāko 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas laikā bērniem un pusaudžiem tika biežāk novērotas domas par pašnāvību vai pašnāvības mēģinājums, salīdzinājumā ar pieaugušajiem (2,4 %, salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, arī bērniem un pusaudžiem radās citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nelīdzsvarotība un miegainība). Lietojot alfa interferonus, novērotas citas CNS reakcijas, tostarp agresīva uzvedība (dažreiz vērstā pret citiem, t.sk., slepkavnieciskas tieksmes), bipolāri traucējumi, mānija, apjukums un psihiskā stāvokļa pārmaiņas. Ja parādās jebkādas psihisku traucējumu pazīmes vai simptomi, pacienti ir rūpīgi jānovēro. Ja šādi simptomi parādās, ārstam, kas ir izrakstījis zāles, ir jāatceras šo potenciālo nelabvēlīgo blakusparādību nopietnība un jāapsver adekvātas terapijas ordinēšanas nepieciešamība. Ja psihiskie simptomi turpinās vai saasinās, vai novēro domas par pašnāvību vai slepkavnieciskas tieksmes, ieteicams pārtraukt IntronA lietošanu, novērot pacientu un veikt atbilstošu psihiatrisku aprūpi.

Pacienti, kuriem bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik:

ja ārstēšanas laikā ar alfa-2b interferonu ir nepieciešams novērtēt pieauguša pacienta stāvokli, kam ir bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik, tad to vajadzētu ordinēt tikai pēc atbilstošas psihisko traucējumu individuālas diagnostikas un terapijas veikšanas.

- Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar esošiem vai iepriekš bijušiem smagiem psihiskiem traucējumiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3.. apakšpunktu).

Pacienti, kuri lieto apreibinošas vielas (arī ļaunprātīgā nolūkā):

ar HCV inficētajiem pacientiem, kuri vienlaikus lieto apreibinošas vielas (alkoholu, marihuānu u.c.), ir palielināts psihisku traucējumu rašanās vai jau esošu psihisku traucējumu pastiprināšanās risks, ja viņi tiek ārstēti ar alfa interferonu. Ja ārstēšanu ar alfa interferonu šādiem pacientiem uzskata par nepieciešamu, pirms terapijas uzsākšanas rūpīgi jāizvērtē psihiska rakstura blakusslimības un citu apreibinošu vielu lietošanas iespējamība un šie stāvokļi attiecīgi jākorrigē. Ja nepieciešams, pacienta

stāvokļa izvērtēšanai un viņa ārstēšanai un apsekošanai jāapsver iespēja pielietot starpdisciplināru pieeju, piesaistot psihiatru vai atkarību speciālistu. Ārstēšanas laikā un arī pēc tās pārtraukšanas pacienti rūpīgi jānovēro. Ja atkārtojas vai attīstās psihiski traucējumi, ieteicama agrīna iejaukšanās.

Bērnu un pusaudžu populācija: Augšana un attīstība (hroniska C hepatīta gadījumā)

Līdz 48 nedēļas ilga interferona (standarta un pegilētā)/ribavirīna kombinētas terapijas kursa laikā 3 - 17 gadus veciem pacientiem bieži novērots svara zudums un kavēta augšana (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Par ilgāku laiku pieejamie dati par bērniem, kuri saņēmuši kombinētu terapiju ar standarta interferonu/ribavirīnu, arī liecina par nozīmīgi kavētu augšanu (augšanas ātruma samazināšanos par > 15 procentpētēm, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) 21 % bērnu (n=20), neraugoties uz to, ka terapija pārtraukta pirms vairāk nekā 5 gadiem. Dati par pieaugušā augumu bija pieejami 14 no šiem bērniem, un tie liecināja, ka 12 pacientiem 10 līdz 12 gadus pēc ārstēšanas beigām joprojām bija auguma deficīts >15 procentpētēm.

Bērnu ieguvuma/riska vērtēšana katrā konkrētajā gadījumā

Paredzamais terapijas sniegtais ieguvums rūpīgi jāvērtē, ievērojot klīnisko pētījumu laikā ar bērniem un pusaudžiem iegūtos attiecīgos drošības datus (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

- Ir būtiski ievērot, ka kombinēta terapija ir izraisījusi augšanas nomākumu, kā rezultātā dažiem pacientiem pieaugušo vecumā augums bija samazināts.
- Šis risks jāvērtē, ņemot vērā bērna slimības parametrus, piemēram, pierādījumus par slimības progresēšanu (īpaši fibrozi), blakusslimībām, kas var negatīvi ietekmēt slimības progresēšanu (piemēram, vienlaicīgu HIV infekciju), kā arī prognostiskos atbildreakcijas faktorus (HCV genotipu un vīrusu slodzi).

Lai mazinātu augšanas nomākuma risku, kad vien iespējams, bērns jāārstē pēc pubertātei raksturīgās straujās augšanas. Datu par ilgtermiņa ietekmi uz dzimumnobriešanu nav.

Hipersensitivitātes reakcijas

Akūtas hipersensitivitātes reakcijas (piem. nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhu spazmas, anafilakse) pēc interferona alfa-2b ievadīšanas IntronA lietošanas laikā ir novērotas reti. Ja šādas reakcijas attīstās, medikamenta lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāsāk atbilstoša ārstēšana. Pārejoši izsitumi nav iemesls terapijas pārtraukšanai.

Nevēlamas blakusparādības, tostarp arī asinsreci raksturojošo parametru vērtību palielināšanās un aknu darbības traucējumi

Mērenas līdz smagas blakusparādības var radīt nepieciešamību mainīt slimnieka devu režīmu, vai dažos gadījumos beigt terapiju ar IntronA. IntronA paaugstina aknu dekompensācijas un pacientu ar aknu cirozi nāves risku.

Slimniekiem ar hronisku hepatītu jāpārtrauc IntronA lietošana, ja attīstās asins recēšanas traucējumi, kas var liecināt par aknu dekompensāciju.

Ikviens slimnieks, kam attīstās aknu funkciju traucējumi ārstēšanās laikā ar IntronA, ir rūpīgi jānovēro un ārstēšana jāpārtrauc, ja pazīmes un simptomi progresē.

Aknu cirozes pacientiem regulāri jāpārbauda aknu enzīmu līmenis un aknu darbība.

Hipotensija

IntronA terapijas laikā vai līdz pat divām dienām pēc tās, var rasties hipotensija un var būt nepieciešama atbilstoša ārstēšana.

Nepieciešama adekvāta hidratācija

Pacientiem, kuri saņem terapiju ar IntronA, ir jāuztur adekvāta hidratācija, jo dažiem no tiem tika novērota ar šķidruma zudumu saistīta hipotensija. Var būt nepieciešama šķidrumu aizvietošana ar šķidrumu aizvietojošu līdzekli.

Drudzis

Lai gan drudzis var būt saistīts ar gripai līdzīgiem simptomiem, ko parasti novēro interferona terapijas laikā, nevar izslēgt arī citus ilgstoša drudža iemeslus.

Pacienti ar novājinošām slimībām

IntronA jālieto piesardzīgi novājinātiem pacientiem, kam anamnēzē ir plaušu slimība (piem., hroniska obstruktīva plaušu saslimšana) vai cukura diabēts ar tieksmi uz ketoacidozi. Piesardzība jāievēro pacientiem ar asins recēšanas traucējumiem (piem., tromboflebītu, plaušu embolismu) vai smagu kaulu smadzeņu nomākumu.

Plaušu slimības

Pacientiem ārstētiem ar interferonu alfa, ieskaitot IntronA, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ikvienam pacientam, kam attīstās drudzis, klepus, aizdusa vai citi elpošanas traucējumi ir jāizdara krūšu rentgenogramma. Ja krūšu rentgenuzņēmumā ir norādes par plaušu infiltrātiem vai ir pierādījumi plaušu funkciju traucējumiem, pacients rūpīgi jānovēro, un, ja vajadzīgs, ārstēšanu ar interferonu alfa jāpārtrauc. Lai gan vairumā gadījumu tas novērots hroniskā C hepatīta pacientiem, kas ārstēti ar interferonu alfa, līdzīgi simptomi novēroti arī onkoloģiskiem slimniekiem, kuri saņem ārstēšanu ar interferonu alfa. Strauja interferona alfa ievadīšanas pārtraukšana un ārstēšana ar kortikosteroīdiem, iespējams, ir saistīta ar blakusparādību izzušanu plaušās.

Oftalmoloģiski traucējumi

Oftalmoloģiski traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu) ieskaitot asinsizplūdumus tīklenē, vates veida eksudātus, serozu tīkles atslāņošanos un tīkles artēriju vai vēnu trombozi, tika novēroti ļoti retos gadījumos pēc interferonu alfa terapijas. Visiem pacientiem sākumā ir jāpārbauda redze. Ikvienam pacientam, kurš sūdzas par redzes asuma vai redzes lauku izmaiņām, vai sūdzas par citiem ar redzi saistītiem simptomiem IntronA terapijas laikā, ir neatliekami jāveic pilnīga acs izmeklēšana. Regulāras redzes pārbaudes IntronA lietošanas laikā tiek īpaši rekomendētas pacientiem, kam retinopātija var būt saistīta ar cukura diabētu vai hipertensiju. Ir jāapsver IntronA terapijas pārtraukšana pacientiem, kuriem parādās jauni vai arī pasliktinās jau esošie oftalmoloģiskie traucējumi.

Apziņas aptumšošanās, koma un encefalopātija

Ļoti svarīgi, ka dažiem slimniekiem, parasti gados vecākiem cilvēkiem saņemot lielas devas, tika novērota apziņas aptumšošanās un koma, tai skaitā arī encefalopātijas gadījumi. Lai arī vispār šie stāvokļi ir atgriezeniski, dažiem slimniekiem pilnīga simptomu izzušana notika laikā līdz pat trīs nedēļām. Ļoti reti pēc lielām IntronA devām ir novērotas krampju lēkmes.

Pacienti ar esošām sirds slimībām

Pieauguši pacienti, kuri slimojuši ar miokarda infarktu un/vai kuriem ir sirds mazspēja, bijuši vai pastāv ritma traucējumi, un kam nepieciešama IntronA terapija, ir rūpīgi jānovēro. Slimniekiem, kam ir sirds darbības traucējumi un/vai ir vēža vēlīnā stadija, jāpieraksta elektrokardiogramma pirms kursa un ārstēšanas kursa laikā. Sirds aritmijas (pirmām kārtām supraventrikulārās) parasti padodas konvencionālai terapijai, bet var radīt nepieciešamību pārtraukt IntronA terapiju. Nav datu par bērniem un pusaudžiem, kam anamnēzē ir sirds slimība.

Hipertrigliceridēmija

Tika novērota hipertrigliceridēmija un dažkārt pat smaga hipertrigliceridēmijas saasināšanās. Tādēļ rekomendē kontrolēt lipīdu līmeni.

Pacienti ar psoriāzi un sarkoidozi

Pastāv novērojumi, ka interferons alfa saasina simptomus psoriāzes un sarkoidozes slimniekiem, tāpēc IntronA šiem psoriāzes un sarkoidozes pacientiem būtu jālieto tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku.

Nieru un aknu transplantāta atgrūšana

Sākotnējie dati liecina, ka alfa interferona terapija var būt saistīta ar palielinātu nieru transplantāta atgrūšanas biežumu. Ziņots arī par aknu transplantāta atgrūšanu.

Autoantivielu un autoimūni traucējumi

Dažādu autoantivielu un autoimūnu traucējumu rašanās ir novērota ārstēšanas laikā ar alfa interferoniem. Var palielināties risks predisponētiem pacientiem pret autoimūnu traucējumu rašanos. Pacienti ar pazīmēm vai simptomiem, kas ir savienojami ar autoimūniem traucējumiem ir rūpīgi jānovēro, un iespējamaais terapeitiskais risks turpmākai terapijai ar interferonu ir jāpārskata (skatīt arī 4.4. apakšpunktu Hroniskais C hepatīts, monoterapija (vairogdziedzera patoloģijas) un 4.8. apakšpunktu).

Zināts par *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindroma rašanās gadījumiem pacientiem ar hronisku C hepatītu, ko ārstē ar interferonu. Šis sindroms ir granulomatozs iekaisīgs traucējums, kas skar acis, dzirdes sistēmu, mīksto smadzeņu apvalkus un ādu. Ja ir aizdomas par VKH sindroma rašanos, jāpārtrauc pretvīrusu terapija un jāapsver terapija ar kortikosteroīdiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vienlaicīga ķīmijterapija

IntronA kombinēta ievadīšana ar citiem ķīmijterapijas preparātiem (piem., Ara-C, ciklofosfamīds, doksorubicīns, tenipozīds) var radīt paaugstinātu toksicitātes risku (smagums un ilgums), kas var apdraudēt dzīvību, vai būt letāls kā rezultāts vienlaicīgai zāļu ievadīšanai. Visbiežāk novērotie potenciāli dzīvību apdraudošie vai letālie blakusefekti ir mukozīts, caureja, neitropēnija, nieru mazspēja un elektrolītu sastāva izmaiņas. Paaugstināta toksicitātes riska dēļ, rūpīgi jāpiemēro devas gan IntronA, gan ķīmijpreparātiem, tos ievadot vienlaicīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu). Lietojot IntronA kopā ar hidroksiurīnvielas preparātiem, var palielināties ādas vaskulīta sastopamības biežums un smaguma pakāpe.

Hroniskais C hepatīts

Kombinēta terapija ar ribavirīnu

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna zāļu aprakstu.

Visiem hroniskā C hepatīta slimniekiem pirms iekļaušanas pētījumos, tika veikta aknu biopsija, bet atsevišķos gadījumos (t.i. pacientiem ar 2. un 3. genotipu) ārstēšana var būt iespējama arī bez histoloģiskā apstiprinājuma. Parasti ārstēšanas vadlīnijās jābūt norādītam, vai pirms ārstēšanas uzsākšanas aknu biopsija ir nepieciešama.

Monoterapija

Reti tiem pieaugušiem pacientiem, kuri ārstējas no hroniska C hepatīta ar IntronA, attīstās vairogdziedzera patoloģijas, vai nu hipotireoīda vai hipertireoīda rakstura. Klīniskos pētījumos, lietojot IntronA, pavisam 2,8 % slimnieku attīstās vairogdziedzera traucējumi. Šie traucējumi tika novērsti ar konvencionālo vairogdziedzera disfunkcijas terapiju. Mehānisms, kā IntronA var izmainīt vairogdziedzera stāvokli, nav zināms. Pirms IntronA lietošanas hroniska C hepatīta ārstēšanai, jānosaka vairogdziedzera stimulējošā hormona (TSH) līmenis serumā. Jebkuri vairogdziedzera traucējumi, ko atklāj šai laikā, ir jāārstē ar konvencionālu terapiju. Ārstēšanu ar IntronA var sākt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar medikamentu palīdzību. Ja IntronA ārstēšanas kursa laikā pacientam attīstās simptomi, kas liecina par iespējamu vairogdziedzera disfunkciju, jānovērtē TSH līmenis. Eksistējot vairogdziedzera disfunkcijai, ārstēšanu ar IntronA var turpināt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar zāļu palīdzību. IntronA lietošanas pārtraukšana nav novērsusi vairogdziedzera disfunkciju, kas radusies terapijas laikā (skatīt arī Papildu vairogdziedzera kontrole, kas ir specifiska bērniem un pusaudžiem).

Papildu vairogdziedzera kontrole, kas ir specifiska bērniem un pusaudžiem

Aptuveni 12 % bērnu, kas ārstēti ar interferona alfa-2b un ribavirīna kombinēto terapiju, paaugstinājās vairogdziedzera stimulējošā hormona (TSH) līmenis. Vēl 4 % līmenis uz laiku pazeminājās zem normas apakšējā līmeņa. Pirms sākt IntronA terapiju, jāpārbauda TSH līmenis, un jebkādas vairogdziedzera patoloģijas, kas tiek atklātas šajā brīdī, jāārstē ar standarta terapiju. IntronA terapiju var sākt, ja TSH līmeni ar zālēm var noturēt normas robežās. Ārstēšanas laikā ar interferonu alfa-2b un ribavirīnu novērota vairogdziedzera disfunkcija. Ja tiek atklātas vairogdziedzera patoloģijas, jāpārbauda pacienta vairogdziedzera stāvoklis un jāārstē atbilstoši klīniskajām indikācijām. Bērniem un pusaudžiem ik pēc 3 mēnešiem jāveic izmeklējumi, lai noskaidrotu, vai nav vairogdziedzera disfunkcijas (piemēram, TSH).

HCV/HIV vienlaicīgā infekcija

Pacientiem, kam ir vienlaikus infekcija ar HIV, un kuri saņem augstu aktīvu antiretrovirālu terapiju (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy* HAART) var pieaugt pienskābās acidozes attīstības risks. Piesardzība būtu jāievēro ja papildus HAART terapijai sāk lietot IntronA un ribavirīnu (skatīt ribavirīna zāļu aprakstu). Pacientiem, kas saņem IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai.

Vienlaicīgi inficētiem pacientiem ar progresējošu cirozi, saņemot HAART var pieaugt aknu dekompensācijas risks līdz pat letālam iznākamam. Papildus ārstēšana ar alfa interferoniem vieniem pašiem vai kombinācijā ar ribavirīnu var izsaukt riska pieaugumu šādiem pacientiem.

HCV/HBV vienlaicīga infekcija

Ir ziņots par B hepatīta reaktivācijas gadījumiem (dažiem ar smagām sekām) ar interferonu ārstētiem pacientiem, kas bija vienlaicīgi inficēti ar B un C hepatīta vīrusiem. Šādi reaktivācijas gadījumi, šķiet, ir reti.

Pirms sākt interferona terapiju C hepatīta ārstēšanai, visi pacienti ir jāizmeklē, vai viņiem nav B hepatīta; pacienti, kas ir inficēti gan ar B, gan C hepatītu, pēc tam ir jānovēro un jāārstē atbilstoši spēkā esošajām klīniskajām vadlīnijām.

Dentālie un periodontālie bojājumi

Lietojot vienlaicīgi IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par dentāliem un periodontāliem bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju, parādījās sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Pacientiem ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja novēro šādu reakciju, tad pēc tam tiek ieteikts kārtīgi izskalot muti.

Laboratorijas testi

Jānosaka standarta hematoloģiskie un asins bioķīmiskie rādītāji (pilna asins aina un leukocītu formula, trombocītu skaits, elektrolīti, aknu fermenti, seruma proteīni, seruma bilirubīns un seruma kreatinīns) visiem pacientiem pirms ārstēšanas un periodiski ārstēšanās laikā ar IntronA.

Ārstējot B vai C hepatītu, rekomendējama pārbaužu biežums ir 1., 2., 4., 8., 12. un 16. nedēļa, un pēc tam katru otro mēnesi visu ārstēšanās laiku. Ja ALAT aktivitāte strauji paaugstinās IntronA lietošanas laikā, divas vai vairāk reizes pārsniedzot sākotnējo līmeni, IntronA terapiju var turpināt, ja netiek novērotas aknu mazspējas pazīmes un simptomi. Laikā, kad ir paaugstināta ALAT koncentrācija, ar divu nedēļu intervālu jākontrolē šādu aknu darbības analīžu rezultāti: ALAT, protrombīna laiks, sārmainā fosfatāze, albumīns un bilirubīns.

Pacientiem, ko ārstē no ļaundabīgas melanomas, aknu funkcijām un leukocītu skaitam un formulai jāseko ik nedēļas indukcijas terapijas fāzē, un ik mēnesi uzturošas terapijas fāzē.

Efekts uz auglību

Interferons var pasliktināt auglību (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu)

Svarīga informācija par kādu no IntronA sastāvdaļām

1 ml šo zāļu satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija, t. i., tās „praktiski nesatur nātriju”.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Narkotiskās vielas, miega un sedatīvie līdzekļi vienlaikus ar IntronA jālieto piesardzīgi.

Mijiedarbība starp IntronA un citiem medikamentiem nav pilnībā izvērtēta. Jāievēro piesardzība lietojot IntronA kombinācijā ar citiem potenciāli mielosupresīviem līdzekļiem.

Interferoni var ietekmēt oksidatīvos vielmaiņas procesus. Tas jāņem vērā, lietojot vienlaicīgi ar medikamentiem, kuri tiek šādā veidā metabolizēti, kā ksantīna atvasinājumi teofilīns vai aminofilīns. Vienlaicīgas lietošanas laikā ar ksantīna atvasinājumiem, jānosaka teofilīna līmenis serumā un, ja nepieciešams, jāpiemēro devas.

Pacientiem, kas ārstēti ar interferonu alfa, ieskaitot IntronA, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

IntronA kombinēta ievadīšana ar citiem ķīmijterapijas preparātiem (piem., Ara-C, ciklofosfamīds, doksorubicīns, tenipozīds) var radīt paaugstinātu toksicitātes risku (smagums un ilgums) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju IntronA kopā ar ribavīrinu, skatīt arī ribavīrina zāļu aprakstu.

Klīniskajā pētījumā, kurā pētīta 600 mg telbivudīna dienā kombinācija ar 180 mikrogramiem pegilēta alfa-2a interferona, iegūtie rezultāti liecina, ka šī kombinācija ir saistīta ar paaugstinātu perifērās neiropātijas risku. Šo traucējumu mehānisms nav zināms (skatīt telbivudīna zāļu apraksta 4.3., 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Turklāt kombinācijā ar interferoniem lietota telbivudīna drošība un efektivitāte hroniska B hepatīta ārstēšanai nav pierādīta. Tādēļ IntronA lietošana kombinācijā ar telbivudīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Ārstējot sievietes ar cilvēku leukocītu interferonu novēroja estradiola un progesterona koncentrācijas samazināšanos serumā.

IntronA ar piesardzību jālieto fertiliem vīriešiem.

Kombinēta terapija ar ribavīrinu

Lietojot grūtniecības laikā, ribavīrīns izraisa nopietnus iedzimtus defektus. Sievietēm, kuras lieto IntronA kombinācijā ar ribavīrinu, jāievēro ārkārtīga piesardzība, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos (arī sievietēm, kuru dzimumpartneris lieto šo kombināciju). Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Vīriešiem vai viņu dzimumpartnerēm ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jāizmanto efektīva kontracepcijas metode (skatīt ribavīrina zāļu aprakstu).

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu pa interferona alfa-2b lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. IntronA var lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku embrijam.

Kombinētā terapija ar ribavīrinu

Ribavīrina terapija grūtniecēm ir kontrindicēta.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai šī medikamenta sastāvdaļas izdalās ar mātes pienu. Iespējamo izraisīto blakusefektu dēļ zīdaiņiem, pirms ārstēšanas sākšanas zīdīšanu vajadzētu pārtraukt.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacienti, kuriem attīstās nogurums, miegainība vai apjukums IntronA terapijas laikā, ir jāiesaka izvairīties no satiksmes līdzekļu vadīšanas un iekārtu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju IntronA kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna zāļu aprakstu.

Klīniskos pētījumos, kuri veikti plašam indikāciju spektram un plašā devu diapazonā (no 6 miljonus SV/m²/nedēļā matšūnu leukēmijas gadījumā līdz pat 100 miljonus SV/m²/nedēļā melanomas gadījumā), visbiežāk novērotās blakusparādības ir drudzis, nogurums, galvassāpes un muskuļu sāpes. Drudzis un nogurums bija atgriezeniski, atkarīgi no devas, tie izzuda 72 stundu laikā, pārtraucot vai izbeidzot ārstēšanu.

Pieaugušie

C hepatīta slimnieku populācijā veikto klīnisko pētījumu laikā pacienti vienu gadu saņēma IntronA – gan monoterapijas veidā, gan kombinācijā ar ribavirīnu. Šo klīnisko pētījumu laikā visi pacienti 3 reizes nedēļā saņēma 3 miljonus SV IntronA. **1. tabulā** ir norādīts klīnisko pētījumu laikā vienu gadu ārstētajiem pacientiem, kuri agrāk terapiju nav saņēmuši, aprakstīto nevēlamo, ar terapiju saistīto blakusparādību biežums. Parasti blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas. **1. tabulā** nosaukto nevēlamo blakusparādību biežumu pamato klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Klīnisko pētījumu laikā un pēc IntronA reģistrācijas novērotās nevēlamās blakusparādības, preparātu lietojot monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas Ļoti bieži: Bieži: Retāk: Reti: Nav zināmi:	Faringīts*, vīrusinfekcija* Bronhīts, sinusīts, <i>herpes simplex</i> (rezistenta), rinīts Bakteriāla infekcija Pneimonija ^s , sepse B hepatīta reaktivācija pacientiem ar HCV/HBV vienlaicīgu infekciju
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nav zināmi:	Leikopēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija, limfopēnija Aplastiska anēmija Asins sarkano šūnu aplāzija, idiopātiska trombocitopēniskā purpura, trombotiskā trombocitopēniskā purpura
Imūnās sistēmas traucējumi^s Ļoti reti: Nav zināmi:	Sarkoidoze, sarkoidozes saasinājums Sistēmiskā sarkanā vilkēde, vaskulīts, reimatoīdais artrīts (jauns vai paasinājums), Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms, akūtas hipersensitivitātes reakcijas, tai skaitā nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhokonstrikcija, anafilakse ^s
Endokrīnās sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipotireoze ^s , hipertireoze ^s Diabēts, diabēta saasinājums

Vielmaiņas un uztures traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Anoreksija Hipokalciēmija, dehidratācija, hiperurikēmija, slāpes Hiperglikēmija, hipertrigliceridēmija ^s , apetītes pieaugums
Psihiskie traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži: Reti: Ļoti reti: Nav zināmi:	Depresija, bezmiegs, trauksme, emocionālā labilitāte*, satraukums, nervozitāte Apjukums, miega traucējumi, samazināta dzimumtieksme Domas par pašnāvību Pašnāvība, pašnāvības mēģinājumi, agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), psihozes, arī halucinācijas Pašnāvības domas, izmaiņas domāšanas procesā ^s , mānija, bipolāri traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži: Retāk: Ļoti reti: Nav zināmi:	Reibonis, galvassāpes, apgrūtināta koncentrēšanās, sausuma sajūta mutē Trīce, parestēzija, hipoestēzija, migrēna, pietvīkums, miegainība, garšas sajūtas pārmaiņas Perifērā neiropātija Cerebrovaskulārā asiņošana, cerebrovaskulārā išēmija, lēkmes, apziņas traucējumi, encefalopātija Mononeiropātijas, koma ^s
Acu bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Reti: Nav zināmi:	Neskaidra redze Konjunktivīts, redzes traucējumi, asaru dziedzeru darbības traucējumi, sāpes acī Asinsizplūdumi tīklenē ^s , retinopātijas (tai skaitā makulas tūska), tīkles artēriju vai vēnu tromboze ^s , optiskais neirīts, papilloedēma, redze asuma vai laukuma zudums, vates veida eksudāti ^s Seroza tīkles atslāņošanās
Ausu un labirinta bojājumi Bieži: Ļoti reti:	Vertigo, troksnis ausīs Dzirdes zudums, dzirdes traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi Bieži: Retāk: Reti: Ļoti reti: Nav zināmi:	Sirdsklauves, tahikardija Perikardīts Kardiomiopātija Miokarda infarkts, sirds išēmija Sastrēguma sirds mazspēja, izsvīdums perikardā, aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipertensija Perifērā išēmija, hipotensija ^s
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nav zināmi:	Dispnoja*, klepus* Deguna asiņošana, elpošanas traucējumi, aizlikts deguns, rinoreja, neproduktīvs klepus Plaušu infiltrāti ^s , pneimonīts ^s Plaušu fibroze, plaušu arteriālā hipertensija [#]
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Slikta dūša/vemšana, sāpes vēderā, caureja, stomatīts, dispepsija Čūlains stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, glosīts,

Ļoti reti: Nav zināmi:	smaganu iekaisums, aizcietējums, mīksti izkārnījumi Pankreatīts, išēmisks kolīts, čūlains kolīts, smaganu asiņošana Parodontozi bojājumi (nekonkretizēti), zobu bojājumi (nekonkretizēti) [§] , mēles pigmentācija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Aknu palielināšanās Hepatotoksicitāte (līdz pat letālam iznākamam)
Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Alopēcija, nieze*, sausa āda*, izsitumi*, pastiprināta svīšana Psoriāze (jauna vai saasinājums) [§] , makulopapulāri izsitumi, eritematozi izsitumi, ekzēma, eritēma, ādas funkciju traucējumi Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermālā nekrolīze, <i>erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Mialģija, artralģija, sāpes muskuļos un kaulos Artrīts Rabdomiolīze, miozīts, krampji kājās, muguras sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Bieža urinēšana Nieru darbības traucējumi, nieru nepietiekamība, nefrotiskais sindroms
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības: Bieži	Amenoreja, sāpes krūtīs, dismenoreja, menorāģija, menstruālā traucējumi, maksts darbības traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā*, nogurums, drebuļi, drudzis [§] , gripai līdzīgi simptomi [§] , astēnija, uzbudināmība, sāpes krūtīs, vārgums Sāpes injekcijas vietā Nekroze injekcijas vietā, sejas pietūkums
Izmeklējumi Ļoti bieži:	Ķermeņa masas samazināšanās

*Šīs parādības biežāk tika novērotas lietojot vienu pašu IntronA

[§]Skatīt 4.4. apakšpunktu

[#]Klases apzīmējums interferonu saturošām zālēm, skatīt turpmāk Plaušu arteriālā hipertensija.

Šādas blakusparādības tika novērotas arī lietojot IntronA vienu pašu.

Blakusparādības, kuras tika novērotas ārstējot hronisko C hepatītu ar IntronA, tika novērotas arī pie citām indikācijām blakusparādību skaits atsevišķos gadījumos pieaug atkarībā no devas. Piemēram, pētījumos novēroja, ka ārstējot melanomas pacientus ar IntronA papildterapiju un lietojot lielas devas, sekojošo blakusparādību: nogurums, drudzis, mialģija, neitropēnija/anēmija, apetītes zudums, slikta dūša un vemšana, caureja, drebuļi, gripai līdzīgi simptomi, depresija, matu izkrišana, garšas sajūtas pārmaiņas un reibonis, gadījumu skaits bija lielāks nekā pētījumos pie C hepatīta. To smagums attiecīgi pieaug lietojot lielu devu terapiju (3. un 4. pakāpe pēc PVO klasifikācijas, attiecīgi 66 % un 14 % no pacientiem). Salīdzinājumā ar vieglām līdz vidēji smagām blakusparādībām, kas parasti attiecas uz mazākām devām. Blakusparādības parasti novērsa piemeklējot attiecīgo devu.

Sirds-asinsvadu (SAV) blakusparādības, it īpaši aritmija, vairumā gadījumu bija saistīta ar jau esošu SAV slimību un iepriekšējo ārstēšanos ar kardiotoksiskiem preparātiem. (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacienti bez sirds slimības anamnēzē reti tika novēroti pārejoša atgriezeniska kardiomiopātija, kas var izzust pēc alfa interferona lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot interferonu alfa saturošas zāles, īpaši pacientiem ar plaušu arteriālas hipertensijas (PAH) riska faktoriem (piemēram, portāla hipertensija, HIV infekcija, ciroze), ziņots par PAH gadījumiem. Par notikumiem ziņoja dažādos laika punktos, parasti dažus mēnešus pēc ārstēšanas ar interferonu alfa uzsākšanas.

Liela daudzveidība autoimūno un imūnstarpnieku traucējumu tika novēroti lietojot alfa interferonus, t.sk. vairogdziedzera traucējumi, sistēmiskā sarkanā vilkēde, reimatoīdais artrīts (jauns vai saasinājums), idiopātiska un trombotiskā trombocitopēniskā purpura, vaskulīts, neiropātijas, ieskaitot mononeiropātijas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Klīniski nozīmīgas laboratorisko rādītāju izmaiņas visbiežāk novērotas, lietojot par 10 miljoniem SV dienā lielākas devas, tai skaitā granulocītu un limfocītu skaita samazināšanās; hemoglobīna līmeņa, trombocītu skaita samazināšanās; pieaug sārmainās fosfatāzes, ZBH, seruma kreatinīna un seruma urīnvielas slāpekļa līmenis. Ziņots par vidēji smagu un parasti atgriezenisku pancitopēniju. Palielināti seruma ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) līmeņi ir atzīmēti kā novirze no normas dažiem ar hepatītu neslimojošiem slimniekiem, un arī dažiem slimniekiem ar hronisko B hepatītu, vienlaicīgi ar vīrusa DNSp izzušanu.

Bērnu un pusaudžu populācija

Hroniskais C hepatīts - kombinētā terapija ar ribavirīnu

Klīniskajos pētījumos ar 118 bērniem un pusaudžiem (3 – 16 gadus veciem) 6 % pārtrauca ārstēšanu blakusparādību dēļ. Kopumā blakusparādību raksturojums nelielajā bērnu un pusaudžu grupā, kas tika pētīta, līdzinājās pieaugušajiem novērotajam, lai gan radās bērnu grupai specifiska nevēlama blakusparādība - augšanas nomākums jo ārstēšanas laikā tika novērota auguma garuma percentīles (vidējā percentīles samazināšanās par 9 procentilēm) un ķermeņa masas percentīles samazināšanās (vidējās percentīles samazināšanās par 13 procentilēm). 5 gadu novērošanas periodā pēc ārstēšanas bērnu vidējā auguma garuma percentīle bija 44., kas bija zem mediānās normas populācijā un mazāk nekā viņu vidējais sākotnējais auguma garums (48. percentīle). Divdesmit (21 %) no 97 bērniem auguma garuma percentīle samazinājās par > 15 procentilēm, no tiem 10 no 20 bērniem auguma garuma percentīle samazinājās par > 30 procentilēm, sākot no ārstēšanas sākuma līdz ilgtermiņa novērošanas beigām (līdz 5 gadiem). Dati par pieaugušā augumu bija pieejami 14 no šiem bērniem, un tie liecināja, ka 12 pacientiem 10 līdz 12 gadus pēc ārstēšanas beigām joprojām bija auguma deficīts >15 procentilēm. Kombinētās terapijas laikā līdz 48 nedēļām ar IntronA un ribavirīnu tika novērots augšanas nomākums, kā rezultātā dažiem pacientiem pieaugušo vecumā augums bija samazināts. Īpaši vidējās auguma garuma percentīles samazināšanās no sākuma līdz ilgtermiņa novērošanas perioda beigām izteikta bija pirmspubertātes vecuma bērniem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bez tam ārstēšanas laikā un 6 mēnešus ilgā novērošanas periodā pēc ārstēšanas biežāk kā pieaugušiem pacientiem tika ziņots par domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem (attiecīgi 2,4 % , salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, bērniem un pusaudžiem radās arī citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nestabilitāte un miegainība) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Papildus tam bērniem un pusaudžiem biežāk novēroja reakcijas injekcijas vietā, drudzi, anoreksiju, vemšanu un emocionālu nestabilitāti, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem. 30 % pacientu vajadzēja mainīt devu, visbiežāk anēmijas un neitropēnijas dēļ.

Blakusparādības, kas norādītas **2. tabulā**, pamatojas uz divu daudzcentru, ar bērniem un pusaudžiem veiktu klīnisko pētījumu pieredzi. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Blakusparādības, par kurām klīniskajos pētījumos ar IntronA kombinācijā ar ribavīrīnu ārstētiem bērniem un pusaudžiem ziņots ļoti bieži un bieži

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas Ļoti bieži: Bieži:	Vīrusinfekcija, faringīts Sēnīšu infekcija, bakteriāla infekcija, plaušu infekcija, vidusauss iekaisums, sastrutojis zobs, <i>herpes simplex</i> , urīnceļu infekcija, vaginīts, gastroenterīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus) Bieži:	Jaunveidojums (nespecifisks)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anēmija, neitropēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija
Endokrīnās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Hipotireoze [§] Hipertireoze [§] , virilisms
Vielmaiņas un uztures traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anoreksija Hipertrigliceridēmija [§] , hiperurikēmija, palielināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži:	Depresija, emocionālā nestabilitāte, bezmiegs Domas par pašnāvību, agresīva reakcija, apjukums, uzvedības traucējumi, trauksme, mēnessērdzība, nemiers, nervozitāte, miega traucējumi, patoloģiski sapņi, apātija
Nervu sistēmas traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži:	Galvassāpes, reibonis Hiperkinēze, trīce, disfonija, parestēzija, hipoestēzija, hiperestēzija, koncentrēšanās traucējumi, miegainība
Acu bojājumi Bieži:	Konjunktivīts, sāpes acīs, neskaidra redze, asaru dziedzeru darbības traucējumi
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži:	Pietvīkums, bālums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības Bieži:	Aizdusa, paātrināta elpošana, asiņošana no deguna, klepus, aizlikts deguns, deguna iekaisums, rinoreja, šķavas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā Čūlas mutes dobumā, čūlains stomatīts, stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, dispepsija, glosīts, gastroezofagālais atvilkis, taisnās zarnas darbības traucējumi, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, aizcietējums, šķidra vēdera izeja, zobu sāpes, zobu bojājumi
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi Bieži:	Aknu darbības traucējumi
Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži:	Alopēcija, izsitumi

Bieži:	Fotosensitivitātes reakcijas, makulopapulāri izsitumi, ekzēma, pinnes, ādas bojājums, nagu bojājumi, ādas krāsas izmaiņas, nieze, sausa āda, eritēma, zilumi, pastiprināta svīšana
Skeleta–muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži:	Artralģija, mialģija, muskuļu un kaulu sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi Bieži:	Urīna nesaturēšana, urinēšanas traucējumi, urīna nesaturēšana
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības Bieži:	<u>Sievietēm</u> : amenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi <u>Vīriešiem</u> : sāpes sēkliniekos
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā, nogurums, drebuļi, drudzis [§] , gripai līdzīgi simptomi [§] , vārgums, aizkaitināmība Sāpes krūtīs, astēnija, tūska, sāpes injekcijas vietā
Izmeklējumi Ļoti bieži:	Augšanas aizture (garuma un/vai ķermeņa masas samazināšanās neatbilstoši vecumam) [§]
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas Bieži:	Ādas brūces

[§]Skatīt 4.4. apakšpunktu

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav zināmi gadījumi, ka pārdozēšana izraisītu akūtas klīniskas izpausmes. Tomēr, kā katram farmakoloģiski aktīvam savienojumam, pārdozēšanas gadījumā ir indicēta simptomātiska ārstēšana ar biežu vitāli svarīgu simptomu kontroli un rūpīgu slimnieka novērošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: interferons alfa-2b, ATK kods: L03A B05.

IntronA, ir sterils, stabils savienojums, kas sastāv no augsti attīrīta interferona alfa-2b, izgatavota DNS rekombinācijas ceļā. Rekombinantais interferons alfa-2b ir ūdenī šķīstošs proteīns ar aptuveno molekulsvaru 19 300 daltonu. To iegūst no *E. coli* klona, kas satur ar gēnu inženierijas ceļā iegūtu plazmīdas hibrīdu ar cilvēka leukocīta alfa-2b gēnu.

IntronA aktivitāti izsaka SV, kur 1 mg rekombinantā interferona alfa-2b proteīna atbilst $2,6 \times 10^8$ SV. Starptautiskās Vienības tiek noteiktas, salīdzinot rekombinantā interferona alfa-2b aktivitāti ar starptautisku standartu - cilvēka leukocītu interferonu, kuru noteikusi Pasaules Veselības organizācija.

Interferoni pieder mazu proteīnu molekulu grupai ar molekulsvāru 15 000 līdz 21 000 daltonu. Tos veido un izdala šūnas, atbildot uz vīrusu infekciju vai uz dažādu sintētisku un bioloģisku induktoru iedarbību. Ir identificētas trīs galvenās interferonu klases: alfa, beta un gamma. Šīs trīs galvenās klases pašas par sevi nav viendabīgas un var saturēt dažādu interferonu molekulu veidus. Ir izdalīti vairāk nekā 14 ģenētiski atšķirīgi cilvēka alfa interferoni. IntronA tiek klasificēts kā rekombinantais interferons alfa-2b.

Interferoni darbojas šūnā, saistoties ar specifiskiem membrānu receptoriem uz šūnu virsmas. Cilvēka limfoblastoīdās (Daudi) šūnās esošie cilvēka interferona receptori ir ļoti asimetriski proteīni. Tiem piemīt selektivitāte pret cilvēka, bet ne pret peļu interferoniem, liecinot par sugu specifitāti. Pētījumi ar citiem interferoniem ir pierādījuši sugu specifitāti. Tomēr, atsevišķas pērtiķu sugas, piem., Rēzus pērtiķi, ir jutīgi pret farmakodinamisko stimulāciju, lietojot cilvēka 1. tipa interferonu.

Vairāku pētījumu rezultāti liecina par to, ka pēc saistīšanās ar šūnu membrānu interferons izraisa kompleksu intracelulāru procesu norisi, kas ietver noteiktu enzīmu indukciju. Uzskata, ka šis process, vismaz daļēji, nodrošina dažādas šūnas atbildreakcijas uz interferonu, to vidū vīrusu replikācijas nomākšanu ar vīrusu inficētās šūnās, šūnas proliferācijas nomākšanu un tādu imūnmodulējošu iedarbību kā makrofāgu fagocītiskās aktivitātes un limfocītu specifiskās citotoksiskās aktivitātes pastiprināšanu pret mērķšūnām. Kāds no šiem darbības veidiem vai visi var noteikt interferona terapeitisko darbību.

Rekombinantā interferona alfa-2b antiproliferatīvais efekts pierādīts pētījumos, kuros izmantoja gan dzīvnieku, gan cilvēku šūnu kultūras sistēmas, kā arī pārstādot cilvēka audzēja audus dzīvniekiem. Tas uzrādīja ievērojamu imūnmodulējošu aktivitāti *in vitro*.

Rekombinantais interferons alfa-2b arī inhibē vīrusu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Lai gan precīzs rekombinantā interferona alfa 2-b pretvīrusu darbības mehānisms nav skaidri zināms, iespējams tas ietekmē saimniekšūnas vielmaiņu. Šī iedarbība nomāc vīrusu vairošanos vai, ja vairošanās notiek, jaunie virioni nespēj izkļūt no šūnas.

Hroniskais B hepatīts

Esošie klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kas lietoja interferonu alfa-2b no 4-6 mēnešiem ilgi, pieauga seruma HBV-DNS klīrenss. Tika novērots, ka uzlabojas aknu histoloģiskie rādītāji. Pieaugušiem pacientiem līdz ar HBeAg un HBV-DNS samazināšanos, tika novērota arī ievērojama sasilšanas un mirstības skaita samazināšanās.

Interferons alfa-2b (6 miljonus SV/m² trīs reizes nedēļā 6 mēnešiem) tika dots bērniem ar hronisku aktīvu B hepatītu. Efektivitāti nevarēja pierādīt, jo nebija izstrādāta pietiekama metodoloģija. Bez tam bērniem, kas tika ārstēti ar interferonu alfa-2b novēroja pazeminātu augšanas normu un dažos gadījumos arī depresiju.

Hroniskais C hepatīts pieaugušiem pacientiem

Pieaugušiem pacientiem, kas saņēma interferonu kombinācijā ar ribavirīnu noturīga atbildreakcija bija 47 %. Labāka efektivitāte tika novērota lietojot kombinācijā pegilēto interferonu ar ribavirīnu (noturīga atbildreakcija pētījumā ar iepriekš neārstētiem pacientiem, kas lietoja ribavirīna devu > 10,6 mg/kg, p < 0,01 sasniedza 61 %).

Terapija ar vienu pašu IntronA vai kombinācijā ar ribavirīnu tika izvērtēta 4 randomizētos III fāzes klīniskajos pētījumos ar 2 552 hroniskā C hepatīta iepriekš neārstētiem slimniekiem. Pētījumos salīdzināja terapijas efektivitāti starp IntronA vienu pašu un IntronA kombinācijā ar ribavirīnu. Efektivitāte tika noteikta noturīgas virusoloģiskas atbildreakcijas veidā 6 mēnešu laika periodā pēc ārstēšanas beigām. Šiem pētījumiem atlasītiem pacientiem bija hronisks C hepatīts, kas apstiprināts ar pozitīvu HCV-RNS polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) rezultātu (> 100 kopijas/ml), aknu biopsijas dati atbilda hroniska hepatīta histoloģiskai diagnozei bez citiem hroniska hepatīta iemesliem, un pacientiem bija patoloģisks ALAT līmenis serumā.

IntronA tika nozīmēts devā 3 miljonus SV trīs reizes nedēļā monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu. Lielākā daļa pacientu šajos klīniskajos pētījumos tika ārstēti vienu gadu. Visus pacientus

novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām, lai novērtētu noturīgo virusoloģisko atbildreakciju. Noturīgās atbildreakcijas pakāpe pacientiem, kas tika ārstēti tikai ar IntronA vai kombinācijā ar ribavirīnu (2 pētījumos) ir redzama **3. tabulā**.

Iepriekš neārstētiem hroniskā C hepatīta pacientiem lietojot kombinēto ārstēšanu ar IntronA un ribavirīnu efektivitāte bija vismaz divas reizes lielāka nekā terapija tikai ar IntronA. HCV genotips un sākotnējā vīrusu slodze ir prognostiski faktori, kas ietekmē atbildreakcijas pakāpi. Atbildreakcijas pakāpe, lietojot kombinēto ārstēšanu IntronA + ribavirīns salīdzinot tikai ar IntronA, palielinājās visām pētījumā iesaistītām apakšgrupām. Relatīva uzlabošanās pie kombinētas ārstēšanas, lietojot IntronA un ribavirīnu, ir sevišķi svarīga visgrūtāk ārstējamai pacientu apakšgrupai (1. genotips un augsta vīrusu slodze) (**3. tabula**).

Šajā pētījumā atbildreakcijas pakāpe palielinājās, ja pacienti spēja nodrošināt līdzestību. Neatkarīgi no genotipa pacientiem, kurus ārstēja pēc ieteiktām kombināciju shēmām, un kas saņēma $\geq 80\%$ IntronA un ribavirīna ordinētas ārstēšanas, bija augstāka noturīgā atbildreakcija 6 mēnešus pēc vienu gadu ilgas ārstēšanas, nekā pacientiem, kas saņēma $< 80\%$ no ordinētās ārstēšanas (56 %, salīdzinot ar 32 % pētījumā C/I98-580).

3. tabula Noturīgās atbildreakcijas pakāpe, lietojot IntronA + ribavirīns (1 gada ārstēšanas periodā) atkarā no vīrusu genotipa un vīrusu slodzes			
HCV genotips	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
Visi genotipi	16 %	41 %	47 %
1. genotips	9 %	29 %	33 %
1. genotips ≤ 2 miljoni kopiju/ml	25 %	33 %	45 %
1. genotips > 2 miljoni kopiju/ml	3 %	27 %	29 %
2./3. genotips	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 miljonus SV trīs reizes nedēļā)

I/R IntronA (3 miljonus SV trīs reizes nedēļā) + ribavirīns (1 000/1 200 mg/ dienā)

Ar HCV/HIV vienlaikus inficēti pacienti

Vienlaikus ar HIV un HCV inficētiem pacientiem veikti divi pētījumi. Kopumā abos pētījumos pacientiem, kas saņēma IntronA un ribavirīnu, mazāk bija raksturīga atbildreakcija nekā pacientiem, kuri saņēma pegilētu alfa-2b interferonu un ribavirīnu. Atbildreakcija uz ārstēšanu, kas novērota abos šajos pētījumos, ir parādīta **4. tabulā**. 1. pētījums (RIBAVIC; P01017) bija randomizēts, daudzcentru pētījums, kurā piedalījās 412 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu pegilētu alfa-2b interferonu (1,5 μ g/kg nedēļā) un ribavirīnu (800 mg dienā), vai IntronA (3 miljonus SV TRN) un ribavirīnu (800 mg dienā) 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu. 2. pētījums (P02080) bija randomizēts, viena centra pētījums, kurā piedalījās 95 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu alfa-2b pegilētu interferonu (100 vai 150 μ g nedēļā atbilstoši ķermeņa masai) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai), vai IntronA (3 miljonus SV TRN) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai). Terapijas ilgums bija 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu

novērošanas periodu, izņemot ar 2. vai 3. genotipa vīrusiem inficētus pacientus, kuru vīrusu slodze ir < 800 000 SV/ml (Amplicor) un kas tika ārstēti 24 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu.

4. tabula Noturīga virusoloģiska atbildreakcija atbilstoši genotipam pēc IntronA lietošanas kombinācijā ar ribavirīnu, salīdzinot ar pegilētu alfa-2b interferonu kombinācijā ar ribavirīnu, ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem						
	1. pētījums¹			2. pētījums²		
	pegilēts alfa-2b interferons (1,5 µg/kg nedēļā) + ribavirīns (800 mg)	IntronA (3 miljonus SV TRN) + ribavirīns (800 mg)	p vērtība ^a	pegilēts alfa-2b interferons (100 vai 150 ^c µg nedēļā) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	IntronA (3 miljonus SV TRN) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	p vērtība ^b
Visi	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
1., 4. ge noti ps	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
2., 3. ge noti ps	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

miljonus SV = miljons starptautisko vienību; TRN = trīs reizes nedēļā.

a: p vērtība atbilstoši *Hī Kohrāna - Mantela - Henzela Hī (Cochran-Mantel-Haenszel Chi square test)*. kvadrāta testam.

b: p vērtība atbilstoši *Hī kvadrāta testam (chi-square test)*.

c: pacienti ar ķermeņa masu < 75 kg saņēma 100 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā, un pacienti ar ķermeņa masu ≥ 75 kg saņēma 150 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā.

d: ribavirīna deva bija 800 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg, 1000 mg pacientiem ar ķermeņa masu 60 - 75 kg un 1200 mg pacientiem ar ķermeņa masu > 75 kg.

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

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

Pacienti ar slimības recidīvu

Divos pētījumos vērtēja IntronA monoterapijas vai kombinētās terapijas ar ribavirīnu nozīmi 345 hroniska hepatīta pacientiem, kam pēc iepriekšējās ārstēšanas ar interferona alfa bija attīstīties slimības recidīvs. Kombinēta ārstēšana ar IntronA un ribavirīnu nodrošināja noturīgu virusoloģisku atbildreakciju, kas bija 10 reizes lielāka, nekā lietojot hroniska C hepatīta ārstēšanai tikai IntronA (48,6 % , salīdzinot ar 4,7 %). Iedarbības pastiprināšanās ir saistīta ar HCV samazināšanos serumā (< 100 PKR kopijas/ml), samazinās aknu iekaisums, normalizējas ALAT līmenis serumā, un to novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām.

Ilgstošas terapijas efektivitātes dati

1071 pacients, kas iepriekš tika ārstēti ar nepegilēto alfa-2b interferonu vai arī ar nepegilēto alfa-2b interferonu un ribavirīnu, tika iesaistīti lielā pētījumā, lai izvērtētu virusoloģiskās atbildreakcijas pakāpes noturību un izvērtētu turpmāko ietekmi uz vīrusu klātbūtni iegūtajos klīniskajos datos. 462 pacienti tika iesaistīti vismaz 5 gadus un ilgāk, un no 492 pacientiem ar noturīgu atbildreakciju tikai 12 bija ar slimības recidīvu.

Kaplana – Meijera novērtējums noturīgai atbildreakcijai visiem pacientiem, kas ārstēti ilgāk par 5 gadiem ir 97 % , ar 95 % ticamības intervālu [95 %, 99 %].

Noturīga virusoloģiskā atbildreakcija (IVA) pēc hroniska HCV ārstēšanas ar nepegilētu alfa-2b interferonu (ar vai bez ribavirīna) uzrāda vīrusa līmeņa samazinājumu, novēršot aknu infekciju un „izārstējot” klīnisku HCV. Taču, tas nenovērš aknu bojājumus pacientiem ar cirozi (t.sk. arī hepatokarcinomu).

Hroniskais C hepatīts bērnu un pusaudžu populācijā

Ar bērniem un pusaudžiem ir veikti trīs klīniskie pētījumi. Divi pētījumi tika veikti ar standarta interferonu un ribavirīnu, bet viens - ar pegilēto interferonu un ribavirīnu. Pacientiem, kuri saņēma IntronA un ribavirīnu, atbildreakcija bija mazāk izteikta nekā pacientiem, kuri saņēma pegilēto alfa-2b interferonu un ribavirīnu.

Bērni un pusaudži vecumā no 3 līdz 16 gadiem ar kompensētu hronisku C hepatītu un nosakāmu HCV RNS līmeni (ko izmeklēja centrālā laboratorijā, izmantojot pētījumam paredzētu RT-PKR raudzi) tika iekļauti divos daudzcentru pētījumos un saņēma 3 miljonus SV/m² IntronA trīs reizes nedēļā plus 15 mg/kg ribavirīna dienā 1 gadu ilgi, kam sekoja 6 mēnešus ilgs pēcterapijas novērošanas periods. Kopumā pētījumā tika iekļauti 118 pacienti: 57 % vīriešu dzimuma, 80 % baltās rases, 78 % ar 1. genotipa vīrusu inficēti, 64 % ≤ 12 gadus veci. Pētījumā bija iesaistīti galvenokārt bērni ar vieglu līdz vidēji smagu C hepatītu. Divos daudzcentru pētījumos noturīgas viroloģiskās atbildreakcijas pakāpe bērniem un pusaudžiem bija tāda pati kā pieaugušajiem. Šajos divos daudzcentru pētījumos nav datu par bērniem ar smagi progresējošu slimību un nevēlamu blakusparādību iespējamību, tāpēc ribavirīna un interferona alfa-2b kombinācijas lietošanas guvums/risks šai pacientu grupai ir rūpīgi jāapsver (skatīt 4.1.4.1., 4.4. un 4.8.4.8.. apakšpunktu).

Pētījumu rezultāti ir apkopoti **5. tabulā**.

5. tabula Ilgstoša virusoloģiskā atbildreakcija: iepriekš neārstēti bērni un pusaudži	
	3 miljonus SV/m² IntronA 3 reizes nedēļā + 15 mg/kg ribavirīna dienā
Kopēja atbildreakcija ^a (n=118)	54 (46 %)*
1. genotips (n=92)	33 (36 %)*
2./3./4. genotips (n=26)	21 (81 %)*

*Pacientu skaits (%)

a. To raksturo HCV RNS koncentrācija, kas ir mazāka par nosakāmo robežu, izmantojot pētījumam paredzēto RT-PKR raudzi terapijas beigās un novērošanas perioda laikā.

Ilgttermiņa efektivitātes dati

Piecu gadu ilgttermiņa novērojuma pētījumā piedalījās 97 bērnu vecuma pacienti ar hronisku C hepatītu pēc ārstēšanas standarta interferona daudzcentru pētījumos. Septiņdesmit procentu (68/97) visu iekļauto personu pabeidza šo pētījumu, 75 % (42/56) bija noturīga atbildreakcija. Pētījuma mērķis bija katru gadu novērtēt noturīgas viroloģiskās atbildreakcijas (NVR) ilgumu, kā arī pastāvīgas vīrusu negativitātes iespaidu uz klīnisko iznākumu pacientiem, kuriem 24 nedēļas pēc 48 nedēļu ārstēšanas ar interferonu alfa-2b un ribavirīnu bija noturīga atbildreakcija. Visiem, izņemot vienu bērnu vecuma pacientu, ilgttermiņa novērošanas laikā pēc ārstēšanas pabeigšanas ar interferonu alfa-2b plus ribavirīnu saglabājās noturīga viroloģiskā atbildreakcija. *Kaplana – Meijera* ilgstošas pastāvīgas atbildes reakcijas novērtējums bērnu vecuma pacientiem, kas ārstēti ar interferonu alfa-2b un ribavirīnu, 5 gadu laikā ir 98 % [95 % TI: 95 %, 100 %]. Vēl 98 % (51/52) ar normālu ALAT līmeni 24. novērošanas nedēļā saglabāja normālu ALAT līmeni pēdējā vizītē.

NVR pēc hroniska HCV ārstēšanas ar nepegilētu interferonu alfa-2b ar ribavirīnu izraisa ilgstošu vīrusa klīrensu un tādējādi – aknu infekcijas izzušanu un klīnisku hroniska HCV “izārstēšanu”. Tomēr tas nenovērš aknu bojājumu rašanos pacientiem ar cirozi (arī aknu karcinomu).

Ar alfa-2b pegilēto interferonu un ribavirīnu veiktā klīniskā pētījuma rezultāti

Daudzcentru pētījuma laikā 3 līdz 17 gadus veci bērni un pusaudži ar kompensētu hronisku C hepatītu un nosakāmu HCV RNS 24 vai 48 nedēļas (atbilstoši HCV vīrusa genotipam un sākotnējai vīrusu slodzei) tika ārstēti, vienu reizi nedēļā lietojot 60 µg/m² alfa-2b peginterferona un 15 mg/kg ribavirīna dienā. Visus pacientus uzraudzīja 24 nedēļas pēc terapijas beigām. Kopā terapiju saņēma 107 pacienti, no kuriem 52 % bija sievietes, 89 % baltās rases, 67 % ar 1. genotipa HCV un 63 % jaunāki par 12 gadiem. Pētījumā iesaistītie pacienti bija bērni ar galvenokārt vieglu līdz mērenu C hepatītu. Tā kā nav

informācijas par bērniem, kam slimība smagi progresē, un datu par nevēlamo blakusparādību iespēju, šajā populācijā lietojot ribavirīnu un alfa-2b peginterferonu, rūpīgi jāapsver ieguvuma/riska attiecība (skatīt alfa-2b peginterferona un ribavirīna zāļu apraksta 4.4. apakšpunktu). Šī pētījuma rezultāti apkopoti **6. tabulā**.

6. tabula. Noturīgas viroloģiskās atbildreakcijas pakāpe ($n^{a,b}$ (%)) iepriekš neārstētiem bērniem un pusaudžiem atkarībā no genotipa un terapijas ilguma – Visi pētījuma dalībnieki $n = 107$		
	24 nedēļas	48 nedēļas
Visi genotipi	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
1. genotips	-	38/72 (53 %)
2. genotips	14/15 (93 %)	-
3. genotips ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
4. genotips	-	4/5 (80 %)

a: Reakcija pret terapiju tika definēta kā nenosakāms HCV-RNS līmenis 24 nedēļas pēc terapijas beigām, noteikšanas apakšējā robeža = 125 SV/ml.

b: n = pret terapiju reaģējošo pacientu skaits/pētījuma dalībnieku, kam ir norādītais genotips un nozīmētais terapijas ilgums, skaits.

c: Pacienti ar mazu 3. genotipa vīrusa kopiju skaitu ($< 600\,000$ SV/ml) terapiju saņēma 24 nedēļas, bet pacienti ar lielu 3. genotipa vīrusa kopiju skaitu ($\geq 600\,000$ SV/ml) terapiju saņēma 48 nedēļas.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

IntronA farmakokinētika tika izpētīta uz veseliem brīvprātīgajiem pēc vienreizējas 5 miljonu SV/m² un 10 miljonu SV ievadīšanas zem ādas, 5 miljonu SV/m² intramuskulāri, un 30 minūšu ilga intravenoza infūzija. Vidējās interferona koncentrācijas serumā pēc zemādas un intramuskulārām injekcijām bija līdzīgas. Maksimālais līmenis serumā C_{max} bija nosakāms pēc 3 līdz 12 stundām pēc mazākās devas ievadīšanas un 6 līdz 8 stundas pēc lielākās devas ievadīšanas. Interferona eliminācijas pusperiods to injicējot bija attiecīgi aptuveni divas līdz trīs stundas, un sešas līdz septiņas stundas. Interferona līmeni serumā nebija iespējams noteikt attiecīgi 16 un 24 stundas pēc injekcijas. Gan subkutānas, gan intramuskulārās ievadīšanas rezultātā biopieejamība bija lielāka par 100 %.

Pēc intravenozas ievadīšanas, interferona maksimālais līmenis asins serumā (135 līdz 273 SV/ml) tika sasniegts infūzijas beigās, pēc tam tas samazinājās nedaudz ātrāk nekā pēc subkutānas vai intramuskulārās zāļu ievadīšanas, kļūstot nenosakāms četras stundas pēc infūzijas. Eliminācijas pusperiods bija aptuveni divas stundas.

Interferona daudzumu urīnā nebija iespējams noteikt, ievadot to pa jebkuru no trijiem ievadīšanas ceļiem.

Slimniekiem, kuri saņēma IntronA Schering-Plough kontrolētos klīniskos pētījumos, tika veikta interferona neitralizējošo faktoru noteikšana asins seruma paraugos. Interferona neitralizējošie faktori ir antivielas, kas neitralizē interferona pretvīrusu darbību. Neitralizējošo faktoru rašanās klīniskais biežums sistēmisku ārstēšanu saņemošiem vēža slimniekiem ir 2,9 %, un hroniska hepatīta slimniekiem 6,2 %. Gandrīz visos gadījumos nosakāmie titri ir zemi un netiek regulāri saistīti ar atbildes zudumu vai kādu citu autoimūnu fenomenu. Hepatīta slimniekiem neviens atbildes reakcijas zudums netika novērots, acīmredzot zemo titru dēļ.

Bērnu un pusaudžu populācija

IntronA injekciju un ribavirīna kapsulu atkārtotu devu lietošanas farmakokinētiskās īpašības bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 līdz 16 gadiem ar hronisku C hepatītu apkopotas **7. tabulā**. IntronA un ribavirīna (normalizēts pēc devas) farmakokinētika ir līdzīga pieaugušajiem un pusaudžiem vai bērniem.

7. tabula. Vidējie (% SK) atkārtotu devu farmakokinētiskie raksturlielumi IntronA un ribavirīna kapsulām, lietojot tos bērniem vai pusaudžiem ar hronisku C hepatītu		
Raksturlielums	Ribavirīns 15 mg/kg dienā 2 dalītās devās (n = 17)	IntronA 3 miljonus SV/m ² 3 reizes nedēļā (n = 54)
T _{max} (stundas)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Šķietamais klīrenss l/h/kg	0,27 (27)	Nav noteikts

* Ribavirīna AUC₁₂ (ng.h/ml); IntronA AUC₀₋₂₄ (SV.h/ml)

Izdalīšanās ar sēklas šķidrumu

Pētīta ribavirīna izdalīšanās ar sēklas šķidrumu. Ribavirīna koncentrācija sēklas šķidrumā ir aptuveni divreiz lielāka nekā serumā. Tomēr ribavirīna sistēmiskā iedarbība uz sievietes organismu pēc dzimumakta ar pacientu, kas tiek ārstēts ar šīm zālēm, ir aprēķināta un aizvien ir ļoti ierobežota, salīdzinot ar ribavirīna terapeitisko koncentrāciju plazmā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Lai gan ir vispārēji atzīts, ka interferons ir sugu specifisks, toksicitātes pētījumi tika veikti uz dzīvniekiem. Cilvēka rekombinantā interferona alfa-2b injekcijas līdz pat trim mēnešiem nedeva nekādus pierādījumus par toksicitāti pelēm, žurkām un trušiēm. Diennakts deva *Macaca fascicularis* pērtiķiem 20 x 10⁶ SV/kg/dienā lietojot 3 mēnešus, neizsauca vērā ņemamu toksicitāti. Toksicitāti novēroja, ja pērtiķiem lietoja 100 x 10⁶ SV/kg/dienā lielu devu 3 mēnešu laikā.

Pētījumos ar interferonu, kas tika veikti ar ne-cilvēkveidīgajiem primātiem, novēroja menstruālā cikla traucējumus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzīvnieku vairošanās pētījumu rezultāti norāda, ka rekombinantais interferons alfa-2b nebija teratogēns žurkām vai trušiēm, nedz arī negatīvi ietekmēja grūtniecību, augļa attīstību vai reproduktīvās spējas ārstēto žurku pēcnācējiem. *Macaca mulatta* (Rēzus pērtiķiem) tika novērota interferona alfa-2b abortu izraisīša iedarbība, ievadot 90 un 180 reizes lielāku devu par rekomendēto intramuskulāro vai subkutāno devu – 2 miljoni SV/m². Aborti tika novēroti visās devu grupās (7,5 miljoni, 15 miljoni un 30 miljoni SV/m²), un salīdzinot ar kontroli bija statistiski nozīmīgi vidēju un lielu devu grupām (atbilstot 90 un 180 reizes lielākai devai par rekomendējamo intramuskulāro vai subkutāno devu, kas ir 2 miljoni SV/m²). Tomēr, ir zināms, ka citu interferonu alfa un beta formu lielas devas rada devu atkarīgus anovulatorus un abortus veicinošus efektus Rēzus pērtiķiem.

Mutagenitātes pētījumi ar interferonu alfa-2b nekādus kaitīgus efektus neatklāja.

IntronA plus ribavirīns

Nav veikti pētījumi jauniem dzīvniekiem, lai pārbaudītu interferona alfa-2b terapijas ietekmi uz augšanu, attīstību, dzimumnobriešanu un izturēšanos. Preklīniskie toksicitātes rezultāti jauniem dzīvniekiem liecina par no devas atkarīgu nedaudz samazinātu vispārējo augšanu jaundzimušām žurkām, kas saņēma ribavirīna devas (skatīt 5.3. apakšpunktu Rebetol zāļu aprakstā, ja IntronA jālieto kombinācijā ar ribavirīnu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Bezūdens nātrijs hidrogēnfosfāts
Nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Dinātrijs edetāts
Nātrijs hlorīds

M-krezols
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Zāles ar citiem preparātiem (Izņemot 6.6. apakšpunktā minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3. Uzglabāšanas laiks

18 mēneši.

Transportēšanas nolūkiem preparāts var tikt uzglabāts temperatūrā līdz 25°C septiņas dienas pirms lietošanas ievērojot tā derīguma termiņu. Šo septiņu dienu laikā IntronA var atlikt atpakaļ ledusskapī jebkurā laikā. Ja medikamentu neizlieto šo septiņu dienu laikā, to nevar likt atpakaļ ledusskapī uzglabāšanai un tas ir jāiznīcina.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Šo zāļu uzglabāšanas apstākļus skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1 ml šķīdums (atbilst 10 miljonus SV) ir iepildīts vienas devas flakonā (I klases flintstikls) ar aizbāzni (halobutilgumija), kas noslēgts ar vāciņu (alumīnija) un aizsargvāciņu (polipropilēns).

Iepakojuma lielumi:

- 1 flakons
- 1 flakons, viena 2 ml injekcijas šļirce, 1 injekcijas adats un 1 tīrīšanas tampons
- 6 flakoni, sešas 2 ml injekcijas šļirces, 6 injekcijas adatas un 6 tīrīšanas tamponi
- 12 flakoni, divpadsmit 2 ml injekcijas šļirces, 12 injekcijas adatas un 12 tīrīšanas tamponi

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārliedzinieties vai esat izvēlēties atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

IntronA šķīdumu injekcijām vai infūzijām var injicēt tūlīt pēc aprēķinātās devas atsūkšanas no flakona ar sterilu injekcijas šļirci.

Sīkāki paskaidrojumi par zāļu subkutāno lietošanu ir norādīti lietošanas instrukcijā (skatīt „Kā pašam sev injicēt IntronA”).

IntronA pagatavošana intravenozai infūzijai: šķīdumu infūzijām pagatavo tieši pirms ievadīšanas. Jebkura lieluma flakonu drīkst lietot attiecīgās devas nomērīšanai, taču galīgā interferona koncentrācija nātrija hlorīda šķīdumā nedrīkst būt mazāka par 0,3 miljoniem SV/ml. Attiecīgai devai aprēķināto IntronA daudzumu atsūc no flakona(-iem), pievieno 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) sterilam nātrija hlorīda šķīdumam injekcijām PVH maisīnos vai stikla pudelēs un ievada intravenozi vismaz 20 minūšu laikā.

Nevienu citu medikamentu nedrīkst ievadīt vienlaicīgā infūzijā kopā ar IntronA.

Tāpat kā visas parenterāli ievadāmās zāles, IntronA šķīdums injekcijām vai infūzijām pirms tā ievadīšanas ir jāpārbauda vai nav daļiņu klātbūtnes un krāsas izmaiņas. Šķīdumam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam.

Pēc devas izlietošanas, neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/99/127/019
EU/1/99/127/020
EU/1/99/127/021
EU/1/99/127/022

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 9. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 9. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IntronA 18 miljoni SV/3 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons ar šķīdumu injekcijām vai infūzijām satur 18 miljonus SV rekombinantā interferona alfa-2b (Interferon alfa-2b), kas tiek iegūts *E. coli* šūnās ar rekombinantu DNS tehnoloģiju, 3 mililitros šķīduma

Viens ml šķīduma satur 6 miljonus SV interferona alfa-2b.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām vai infūzijām.
Dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hroniskais B hepatīts

Pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku B hepatītu, kas saistīts ar novēroto B hepatīta vīrusa replikāciju (B hepatīta vīrusa DNS (HBV-DNS) un B hepatīta antigēna (HBeAg) klātbūtne), paaugstinātu alanīnaminotransferāžu (ALAT) līmeni un histoloģiski apstiprinātu aknu iekaisumu un/vai fibrozi.

Hroniskais C hepatīts

Pirms ārstēšanas sākšanas ar IntronA jāapsver IntronA un pegilēto interferonu salīdzinošo klīnisko pētījumu rezultāti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pieaugušie pacienti

IntronA ir indicēts pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku C hepatītu, kam ir paaugstināts transamināžu līmenis bez aknu dekompensācijas, un kuri ir pozitīvi uz C hepatīta vīrusa RNS (HCV-RNS) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pie šīs indikācijas IntronA vislabāk ir lietot kombinācijā ar ribavirīnu.

3 gadus veci un vecāki bērni un pusaudži

IntronA indicēts kombinētā shēmā ar ribavirīnu 3 gadus vecu un vecāku bērnu un pusaudžu ārstēšanai, kuriem ir hronisks C hepatīts, iepriekš neārstēts, bez aknu dekompensācijas, un kuri ir HCV-RNS pozitīvi.

Lemjot neatlikt ārstēšanu līdz pieaugušā vecumam, ir svarīgi ņemt vērā, ka kombinētā terapija izraisīja augšanas nomākumu, kā rezultātā daži pacienti pieaugušā vecumā augums bija samazināts. Lēmums veikt ārstēšanu jāpieņem individuāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Matšūnu leukēmija

Matšūnu leukēmijas slimnieku ārstēšanai.

Hroniskā mielogēnā leukēmija

Monoterapija

Pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir Filadelfijas hromosoma vai bcr/abl translokācijas pozitīva hroniska mielogēna leukēmija.

Klīniskā pieredze rāda, ka vairumam ārstēto pacientu ir novērota ievērojama/neliela hematoloģiska vai citogēnētiska atbilde. Kā ievērojama citogēnētiska atbilde ir noteikta robežās $< 34\%$ Ph⁺ leukēmijas šūnas kaulu smadzenēs, turpretim neliela atbilde ir $\geq 34\%$, bet $< 90\%$ Ph⁺ šūnu ir kaulu smadzenēs.

Kombinētā terapija

Lietojot kombinētā terapijā interferonu alfa-2b un citarabīnu (Ara-C) pirmajos 12 mēnešos tika novērota nozīmīgi paaugstināta citogēnētiska atbilde, kā arī ievērojami pagarināta vispārējā dzīvildze līdz trīs gadiem, salīdzinājumā ar interferona alfa 2-b monoterapiju.

Multiplā mieloma

Lieto kā uzturošo terapiju pacientiem, kuri ir ieguvuši objektīvu remisiju (vairāk nekā 50 % mielomas proteīna samazināšanos) pēc sākotnējās indukcijas ķīmijterapijas.

Esošā klīniskā pieredze liecina, ka uzturošā terapija ar interferonu alfa-2b paildzina plato fāzi; tomēr ietekme uz vispārējo dzīvildzi nav pārliecinoši pierādīta.

Folikulārā limfoma

Lieto kā papildus ārstēšanas līdzekli lielas tumora masas folikulārai limfomai pie adekvātas kombinētas indukcijas ķīmijterapijas, piem. CHOP līdzīgām shēmām. Lielā tumora masa tiek definēta, ja ir kaut viens no šiem rādītājiem: tumora konglomerāts (> 7 cm), iesaistītas trīs vai vairākas limfmezglu grupas (katra $>$ par 3 cm), ir sistēmas simptomi (svara zudums $> 10\%$, drudzis $> 38^{\circ}\text{C}$ ilgāk par 8 dienām, vai nakts svīšana), liesas palielināšanās zem nabas līmeņa, ievērojams orgānu aizsprostojums vai kompresijas sindroms, acs dobuma vai epidurālās telpas bojājums, serozie izsvīdumi vai leukēmija.

Karcinoīdais audzējs

Lieto karcinoīdo audzēju ar limfmezglu vai aknu metastāzēm un “karcinoīdo sindromu” ārstēšanai.

Laundabīgā melanoma

Kā papildus terapija pacientiem, kuriem melanoma ir izoperēta, bet kam ir augsts sistēmas recidīva risks, t.i. pacienti ar primāru vai recidivējošu (klīniski vai patoloģiski) limfmezglu iesaisti.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt ārsts, kuram ir pieredze slimības ārstēšanā.

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Jāizvēlas piemērota zāļu forma un tās stiprums.

Ja ārstēšanas kursa laikā ar IntronA, jebkādi indikācijai, attīstās blakusparādības, devu lielums jāmaina vai terapija uz laiku jāpārtrauc, kamēr blakusparādības mazinās. Ja persistējoša vai atgriezeniska nepanesība attīstās pēc piemērotu devu pielāgošanas, vai slimība progresē, ārstēšana ar IntronA ir jāpārtrauc. Uzturošo devu shēmām, ievadāmām zem ādas, pēc ārsta ieskatiem, devas ievadīšanu var izdarīt pacients pats.

Hroniskais B hepatīts

Rekomendējamā deva ir diapazonā no 5 līdz 10 miljoniem SV, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), četrus līdz sešus mēnešus ilgi.

Ievadīšanas deva jāsamazina par 50 % tajos gadījumos, kad novēro hematoloģiskas izmaiņas (leikocīti $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocīti $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocīti $< 100\,000/\text{mm}^3$). Ārstēšana jāpārtrauc smagas

leikopēnijas ($< 1\,200/\text{mm}^3$), smagas neitropēnijas ($< 750/\text{mm}^3$) vai smagas trombocitopēnijas ($< 70\,000/\text{mm}^3$) gadījumos.

Ja pēc triju līdz četru mēnešu terapijas seruma HBV-DNS uzlabošanās nenovēro (lietojot maksimālo panesamo devu), IntronA lietošana jāpārtrauc.

Hroniskais C hepatīts

Pieaugušie

Rekomendējamā deva pieaugušiem pacientiem ir 3 miljoni SV IntronA, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), lietojot kā monoterapiju vai kombinācijā ar ribavirīnu.

Bērni no trīs gadu vecuma vai vecāki un pusaudži

IntronA devu 3 miljonus SV/ m^2 ievada subkutāni (zem ādas) trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) kopā ar ribavirīna kapsulām vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai katru dienu divās reizes devās ēšanas laikā (no rīta un vakarā).

(Skatīt ribavirīna kapsulu zāļu aprakstu par ribavirīna kapsulu devām un devu pielāgošanas vadlīnijas pie kombinētās terapijas. Bērni, kas sver < 47 kg, vai arī tie nevar norīt kapsulas, skatīt zāļu aprakstu ribavirīna šķīdumam iekšķīgai lietošanai.)

Pacienti (pieaugušie) ar slimības recidīvu

IntronA lieto kopā ar ribavirīnu

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 6 mēnešu laikā, pacientus rekomendē ārstēt ar kombinēto IntronA un ribavirīna terapiju vismaz 6 mēnešus.

Iepriekš neārstēti pacienti (pieaugušie)

IntronA iedarbība palielinās lietojot to kopā ar ribavirīnu. Ja ir kontrindikācijas vai nepanesamība pret ribavirīnu, labāk ir lietot vienu pašu IntronA.

- IntronA kombinācijā ar ribavirīnu

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 12 mēnešu laikā, tika rekomendēts ārstēt pacientus ar IntronA un ribavirīnu kombināciju vismaz 6 mēnešus.

Ārstēšanu jāturpina vēl 6 mēnešus (t.i., kopumā 12 mēnešus) pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs pēc 6 ārstēšanas mēnešiem, un kam ir 1. genotipa vīrusi (tika noteikti pirms ārstēšanas uzsākšanas) un augsts vīrusu daudzums pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Lēmums par terapijas pagarināšanu līdz vienam gadam jāpieņem, ņemot vērā citus prognostiskos faktorus (vecums > 40 gadiem, vīriešu dzimums, tiltveida fibroze).

Klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kam nenovēroja virusoloģisku atbildreakciju pēc 6 ārstēšanas mēnešiem (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas), nenovēroja arī noturīgu virusoloģisko atbildreakciju (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas).

- IntronA monoterapija

Optimālais ārstēšanas ilgums tikai ar IntronA vēl nav noteikts, bet ieteiktais ārstēšanas ilgums ir 12 un 18 mēneši.

To rekomendē pacientiem, kuri ir ārstēti tikai ar IntronA vismaz 3 -4 mēnešus, un kuriem HCV-RNS stāvoklis ir noteikts. Ārstēšanu vajadzētu turpināt pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs.

Iepriekš neārstēti pacienti (bērni un pusaudži)

IntronA efektivitāte un drošība kombinācijā ar ribavirīnu tika pētīta iepriekš neārstētiem bērniem un pusaudžiem, kuriem ir hroniskais C hepatīts.

Ārstēšanas ilgums bērniem un pusaudžiem

- 1. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 1 gads. Nav domājams, ka pacientiem, kam virusoloģiska atbildreakcija nerodas pēc 12 nedēļām, veidosies noturīga virusoloģiska atbildreakcija (negatīvas prognozes vērtējums 96 %). Tādēļ bērniem un pusaudžiem, kas saņem IntronA/ribavirīna kombināciju, ieteicams pārtraukt terapiju, ja, salīdzinot ar līmeni pirms terapijas, 12. nedēļā HCV-RNS līmenis mazinājies $< 2 \log_{10}$, vai 24. nedēļā ir nosakāms HCV-RNS līmenis.
- 2./3. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 24 nedēļas.

Matšūnu leukēmija

Rekomendējamā deva ir 2 miljoni SV/m², to ievada zem ādas trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) gan pacientiem, kam izdarīta splenektomija, gan tiem, kam tā nav izdarīta. Ārstējot ar IntronA, vairumam matšūnu leukēmijas slimnieku viena vai vairāku hematoloģisko rādītāju normalizācija notiek viena vai divu mēnešu laikā. Visu triju hematoloģisko rādītāju (granulocītu skaita, trombocītu skaita un hemoglobīna līmeņa) uzlabošanās var prasīt sešus mēnešus vai vairāk. Šī shēma ir jālieto, ja vien slimība ātri neprogresē vai neattīstās smaga nepanesamība.

Hroniskā mielogēnā leukēmija

Rekomendējamā IntronA deva ir 4 līdz 5 miljoni SV/m², ievadot katru dienu zem ādas. Dažiem pacientiem var novērot uzlabošanos, ja IntronA 5 miljoni SV/m² lieto kopā ar citarabīnu (Ara-C) 20 mg/m² ievadot reizi dienā zem ādas 10 dienas mēnesī (līdz maksimālajai diennakts devai 40 mg). Kad balto asinsšūnu skaits ir kontrolēts, jāievada maksimāli panesamā deva IntronA (4 līdz 5 miljoni SV/m² dienā), lai uzturētu hematoloģisko remisiju.

Ārstēšana ar IntronA jāpārtrauc, ja 8 līdz 12 nedēļu laikā nav iegūta vismaz daļēja hematoloģiska remisija vai klīniski nozīmīga šūnu skaita samazināšanās.

Multiplā mieloma

Uzturošā terapija

Pacientiem, kuri atrodas plato fāzē (mielomas proteīns samazinās vairāk nekā par 50 %) pēc sākotnējās indukcijas ķīmijterapijas, interferons alfa-2b var tikt lietots kā monoterapija, zem ādas, devā 3 miljoni SV/m² trīs reizes nedēļā (katru otro dienu).

Folikulārā limfoma

Kopā ar ķīmijterapiju, interferons alfa-2b var tikt ievadīts zem ādas, devā 5 miljoni SV trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) 18 mēnešus ilgi. Vēlams lietot CHOP līdzīgas shēmas, bet klīniskā pieredze ir pieejama tikai ar CHVP (ciklofosfamīda, doksorubicīna, teniposīda un prednizolona kombinācija).

Karcinoīdais audzējs

Parastā deva ir 5 miljoni SV (3 līdz 9 miljoni SV), ievada zem ādas trīs reizes nedēļā (katru otro dienu). Pacientiem ar ielaistu slimību varētu būt nepieciešama dienas deva 5 miljoni SV. Ārstēšanu īslaicīgi jāpārtrauc ķirurģiskas terapijas laikā un pēc tās. Ārstēšana jāturpina tik ilgi, cik ilgi pacientam novēro interferona alfa-2b terapijas efektivitāti.

Laundabīgā melanoma

Kā indukcijas terapija, interferons alfa-2b tiek ievadīts intravenozi devā 20 miljoni SV/m² dienā piecas dienas pēc kārtas vienu nedēļu četru nedēļu laika periodā; aprēķināto interferona alfa-2b devu pievieno 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumam injekcijām un ievada kā 20 minūšu ilgu infūziju (skatīt 6.6. apakšpunktu). Uzturošai terapijai rekomendējamā deva ir 10 miljoni SV/m² zem ādas trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) 48 nedēļas ilgi.

Ja interferona alfa-2b lietošanas laikā attīstās smagas blakusparādības, it īpaši, ja granulocītu skaits samazinās līdz $< 500/\text{mm}^3$ vai alanīnaminotransferāzes/aspartāminotransferāzes (ALAT/ASAT) paaugstinās vairāk nekā 5 reizes virs normas augšējās robežas, ārstēšana uz laiku jāpārtrauc, kamēr blakusparādības mazinās. Ārstēšana ar interferonu alfa-2b jāatsāk, lietojot par 50 % mazāku devu. Ja nepanesamība saglabājas pēc devu samazināšanas vai ja granulocītu skaits samazinās līdz $< 250/\text{mm}^3$

vai ALAT/ASAT 10 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, ārstēšana ar interferonu alfa-2b jāpārtrauc.

Lai gan optimālā (minimālā) deva nav zināma, pilnai terapeitiskās efektivitātes nodrošināšanai jālieto rekomendētā deva, piemērojot devas modifikāciju toksicitātes dēļ, vadoties pēc iepriekšējā apraksta.

IntronA var tikt ievadīts lietojot gan sterilas stikla, gan plastmasas vienreizējās lietošanas šļirces.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smaga sirds slimība anamnēzē, piem., nekontrolēta sastrēguma sirds mazspēja, nesens miokarda infarkts, smagi sirds ritma traucējumi.
- Smaga aknu vai nieru disfunkcija; arī tā, ko rada metastāzes.
- Epilepsija un/vai centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Hronisks hepatīts ar dekompensētu aknu cirozi.
- Hronisks hepatīts pacientiem, kuri pašreiz vai nesen tikuši ārstēti ar imūnsupresīviem medikamentiem, izņemot īslaicīgu kortikosteroīdu atcelšanu.
- Autoimūnais hepatīts; anamnēzē autoimūna slimība; imūnsupresēti transplantātu recipienti.
- Iepriekšēja vairogdziedzera slimība, izņemot, ja to var kontrolēt ar vispārpieņemto terapiju.
- IntronA kombinācijā ar telbivudīnu.

Bērni un pusaudži

- Smagi psihiski traucējumi, sevišķi smaga depresija, pašnāvnieciskas domas vai pašnāvības mēģinājums, pašlaik vai šādi traucējumi anamnēzē.

Kombinēta terapija ar ribavirīnu

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju IntronA kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna zāļu aprakstu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Psihiski un centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi

Dažiem pacientiem ārstēšanas laikā ar IntronA un arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas visbiežāk vēl vismaz sekojošos 6 mēnešus, novērotas smagas pakāpes CNS reakcijas, īpaši depresija, pašnāvības domas un pašnāvības mēģinājums. Terapijas laikā un turpmāko 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas laikā bērniem un pusaudžiem tika biežāk novērotas domas par pašnāvību vai pašnāvības mēģinājums, salīdzinājumā ar pieaugušajiem (2,4 % , salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, arī bērniem un pusaudžiem radās citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nelīdzsvarotība un miegainība). Lietojot alfa interferonus, novērotas citas CNS reakcijas, tostarp agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem, t.sk., slepkavnieciskas tieksmes), bipolāri traucējumi, mānija, apjukums un psihiskā stāvokļa pārmaiņas. Ja parādās jebkādas psihisku traucējumu pazīmes vai simptomi, pacienti ir rūpīgi jānovēro. Ja šādi simptomi parādās, ārstam, kas ir izrakstījis zāles, ir jāatceras šo potenciālo nelabvēlīgo blakusparādību nopietnība un jāapsver adekvātas terapijas ordinēšanas nepieciešamība. Ja psihiskie simptomi turpinās vai saasinās, vai novēro domas par pašnāvību vai slepkavnieciskas tieksmes, ieteicams pārtraukt IntronA lietošanu, novērot pacientu un veikt atbilstošu psihiatrisku aprūpi.

Pacienti, kuriem bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik:

ja ārstēšanas laikā ar alfa-2b interferonu ir nepieciešams novērtēt pieauguša pacienta stāvokli, kam ir bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik, tad to vajadzētu ordinēt tikai pēc atbilstošas psihisko traucējumu individuālas diagnostikas un terapijas veikšanas.

- Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar esošiem vai iepriekš bijušiem smagiem psihiskiem traucējumiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti, kuri lieto apreibinošas vielas (arī ļaunprātīgā nolūkā):

ar HCV inficētajiem pacientiem, kuri vienlaikus lieto apreibinošas vielas (alkoholu, marihuānu u.c.), ir palielināts psihisku traucējumu rašanās vai jau esošu psihisku traucējumu pastiprināšanās risks, ja viņi tiek ārstēti ar alfa interferonu. Ja ārstēšanu ar alfa interferonu šādiem pacientiem uzskata par nepieciešamu, pirms terapijas uzsākšanas rūpīgi jāizvērtē psihiska rakstura blakusslimības un citu apreibinošu vielu lietošanas iespējamība un šie stāvokļi attiecīgi jākorrigē. Ja nepieciešams, pacienta stāvokļa izvērtēšanai un viņa ārstēšanai un apsekošanai jāapsver iespēja pielietot starpdisciplināru pieeju, piesaistot psihiatru vai atkarību speciālistu. Ārstēšanas laikā un arī pēc tās pārtraukšanas pacienti rūpīgi jānovēro. Ja atkārtojas vai attīstās psihiski traucējumi, ieteicama agrīna iejaukšanās.

Bērnu un pusaudžu populācija: Augšana un attīstība (hroniska C hepatīta gadījumā)

Līdz 48 nedēļas ilga interferona (standarta un pegilētā)/ribavirīna kombinētas terapijas kursa laikā 3 - 17 gadus veciem pacientiem bieži novērots svara zudums un kavēta augšana (katīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Par ilgāku laiku pieejamie dati par bērniem, kuri saņēmuši kombinētu terapiju ar standarta interferonu/ribavirīnu, arī liecina par nozīmīgi kavētu augšanu (augšanas ātruma samazināšanos par > 15 procentpētēm, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) 21 % bērnu (n=20), neraugoties uz to, ka terapija pārtraukta pirms vairāk nekā 5 gadiem. Dati par pieaugušā augumu bija pieejami 14 no šiem bērniem, un tie liecināja, ka 12 pacientiem 10 līdz 12 gadus pēc ārstēšanas beigām joprojām bija auguma deficīts >15 procentpētēm.

Bērnu ieguvuma/riska vērtēšana katrā konkrētajā gadījumā

Paredzamais terapijas sniegtais ieguvums rūpīgi jāvērtē, ievērojot klīnisko pētījumu laikā ar bērniem un pusaudžiem iegūtos attiecīgos drošības datus (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

- Ir būtiski ievērot, ka kombinēta terapija ir izraisījusi augšanas nomākumu, kā rezultātā dažiem pacientiem pieaugušo vecumā augums bija samazināts.
- Šis risks jāvērtē, ņemot vērā bērna slimības parametrus, piemēram, pierādījumus par slimības progresēšanu (īpaši fibrozi), blakusslimībām, kas var negatīvi ietekmēt slimības progresēšanu (piemēram, vienlaicīgu HIV infekciju), kā arī prognostiskos atbildreakcijas faktorus (HCV genotipu un vīrusu slodzi).

Lai mazinātu augšanas nomākuma risku, kad vien iespējams, bērns jāārstē pēc pubertātei raksturīgās straujās augšanas. Datu par ilgtermiņa ietekmi uz dzimumnobriešanu nav.

Hipersensitivitātes reakcijas

Akūtas hipersensitivitātes reakcijas (piem. nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhu spazmas, anafilakse) pēc interferona alfa-2b ievadīšanas IntronA lietošanas laikā ir novērotas reti. Ja šādas reakcijas attīstās, medikamenta lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāsāk atbilstoša ārstēšana. Pārejoši izsitumi nav iemesls terapijas pārtraukšanai.

Nevēlamas blakusparādības, tostarp arī asinsreci raksturojošo parametru vērtību palielināšanās un aknu darbības traucējumi

Mērenas līdz smagas blakusparādības var radīt nepieciešamību mainīt slimnieka devu režīmu, vai dažos gadījumos beigt terapiju ar IntronA. IntronA paaugstina aknu dekompensācijas un pacientu ar aknu cirozi nāves risku.

Slimniekiem ar hronisku hepatītu jāpārtrauc IntronA lietošana, ja attīstās asins recēšanas traucējumi, kas var liecināt par aknu dekompensāciju.

Ikviens slimnieks, kam attīstās aknu funkciju traucējumi ārstēšanās laikā ar IntronA, ir rūpīgi jānovēro un ārstēšana jāpārtrauc, ja pazīmes un simptomi progresē.

Aknu cirozes pacientiem regulāri jāpārbauda aknu enzīmu līmenis un aknu darbība.

Hipotensija

IntronA terapijas laikā vai līdz pat divām dienām pēc tās, var rasties hipotensija un var būt nepieciešama atbilstoša ārstēšana.

Nepieciešama adekvāta hidratācija

Pacienti, kuri saņem terapiju ar IntronA, ir jāuztur adekvāta hidratācija, jo dažiem no tiem tika novērota ar šķidruma zudumu saistīta hipotensija. Var būt nepieciešama šķidrumu aizvietošana līdzekļu pielietošana.

Drudzis

Lai gan drudzis var būt saistīts ar gripai līdzīgiem simptomiem, ko parasti novēro interferona terapijas laikā, nevar izslēgt arī citus ilgstoša drudža iemeslus.

Pacienti ar novājinošām slimībām

IntronA jālieto piesardzīgi novājinātiem pacientiem, kam anamnēzē ir plaušu slimība (piem., hroniska obstruktīva plaušu saslimšana) vai cukura diabēts ar tieksmi uz ketoacidozi. Piesardzība jāievēro pacientiem ar asins recēšanas traucējumiem (piem., tromboflebītu, plaušu embolismu) vai smagu kaulu smadzeņu nomākumu.

Plaušu slimības

Pacienti ārstēti ar interferonu alfa, ieskaitot IntronA, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparātu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ikvienam pacientam, kam attīstās drudzis, klepus, aizdusa vai citi elpošanas traucējumi ir jāizdara krūšu rentgenogramma. Ja krūšu rentgenuzņēmumā ir norādes par plaušu infiltrātiem vai ir pierādījumi plaušu funkciju traucējumiem, pacients rūpīgi jānovēro, un, ja vajadzīgs, ārstēšanu ar interferonu alfa jāpārtrauc. Lai gan vairumā gadījumu tas novērots hroniskā C hepatīta pacientiem, kas ārstēti ar interferonu alfa, līdzīgi simptomi novēroti arī onkoloģiskiem slimniekiem, kuri saņem ārstēšanu ar interferonu alfa. Strauja interferona alfa ievadīšanas pārtraukšana un ārstēšana ar kortikosteroīdiem, iespējams, ir saistīta ar blakusparādību izzušanu plaušās.

Oftalmoloģiski traucējumi

Oftalmoloģiski traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu) ieskaitot asinsizplūdumus tīklenē, vates veida eksudātus, serozu tīkles atslāņošanu un tīkles arteriju vai vēnu trombozi, tika novēroti ļoti retos gadījumos pēc interferonu alfa terapijas. Visiem pacientiem sākumā ir jāpārbauda redze. Ikvienam pacientam, kurš sūdzas par redzes asuma vai redzes lauku izmaiņām, vai sūdzas par citiem ar redzi saistītiem simptomiem IntronA terapijas laikā, ir neatliekami jāveic pilnīga acs izmeklēšana. Regulāras redzes pārbaudes IntronA lietošanas laikā tiek īpaši rekomendētas pacientiem, kam retinopātija var būt saistīta ar cukura diabētu vai hipertensiju. Ir jāapsver IntronA terapijas pārtraukšana pacientiem, kuriem parādās jauni vai arī pasliktinās jau esošie oftalmoloģiskie traucējumi.

Apziņas aptumšošanās, koma un encefalopātija

Ļoti svarīgi, ka dažiem slimniekiem, parasti gados vecākiem cilvēkiem saņemot lielas devas, tika novērota apziņas aptumšošanās un koma, tai skaitā arī encefalopātijas gadījumi. Lai arī vispār šie stāvokļi ir atgriezeniski, dažiem slimniekiem pilnīga simptomu izzušana notika laikā līdz pat trīs nedēļām. Ļoti reti pēc lielām IntronA devām ir novērotas krampju lēkmes.

Pacienti ar esošām sirds slimībām

Pieauguši pacienti, kuri slimojuši ar miokarda infarktu un/vai kuriem ir sirds mazspēja, bijuši vai pastāv ritma traucējumi, un kam nepieciešama IntronA terapija, ir rūpīgi jānovēro. Slimniekiem, kam ir sirds darbības traucējumi un/vai ir vēža vēlīnā stadija, jāpieraksta elektrokardiogramma pirms kursa un ārstēšanas kursa laikā. Sirds aritmijas (pirmām kārtām supraventrikulārās) parasti padodas konvencionālai terapijai, bet var radīt nepieciešamību pārtraukt IntronA terapiju. Nav datu par bērniem un pusaudžiem, kam anamnēzē ir sirds slimība.

Hipertrigliceridēmija

Tika novērota hipertrigliceridēmija un dažkārt pat smaga hipertrigliceridēmijas saasināšanās. Tādēļ rekomendē kontrolēt lipīdu līmeni.

Pacienti ar psoriāzi un sarkoidozi

Pastāv novērojumi, ka interferons alfa saasina simptomus psoriāzes un sarkoidozes slimniekiem, tāpēc IntronA šiem psoriāzes un sarkoidozes pacientiem būtu jālieto tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku.

Nieru un aknu transplantāta atgrūšana

Sākotnējie dati liecina, ka alfa interferona terapija var būt saistīta ar palielinātu nieru transplantāta atgrūšanas biežumu. Ziņots arī par aknu transplantāta atgrūšanu.

Autoantivielu un autoimūni traucējumi

Dažādu autoantivielu un autoimūnu traucējumu rašanās ir novērota ārstēšanas laikā ar alfa interferoniem. Var palielināties risks predisponētiem pacientiem pret autoimūnu traucējumu rašanos. Pacienti ar pazīmēm vai simptomiem, kas ir savienojami ar autoimūniem traucējumiem ir rūpīgi jānovēro, un iespējamais terapeitiskais risks turpmākai terapijai ar interferonu ir jāpārskata (skatīt arī 4.4. apakšpunktu Hroniskais C hepatīts, monoterapija (vairogdziedzera patoloģijas) un 4.8. apakšpunktu).

Ziņots par *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindroma rašanās gadījumiem pacientiem ar hronisku C hepatītu, ko ārstē ar interferonu. Šis sindroms ir granulomatozs iekaisīgs traucējums, kas skar acis, dzirdes sistēmu, mīksto smadzeņu apvalkus un ādu. Ja ir aizdomas par VKH sindroma rašanos, jāpārtrauc pretvīrusu terapija un jāapsver terapija ar kortikosteroīdiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vienlaicīga ķīmijterapija

IntronA kombinēta ievadīšana ar citiem ķīmijterapijas preparātiem (piem., Ara-C, ciklofosfamīds, doksorubicīns, tenipozīds) var radīt paaugstinātu toksicitātes risku (smagums un ilgums), kas var apdraudēt dzīvību, vai būt letāls kā rezultāts vienlaicīgai zāļu ievadīšanai. Visbiežāk novērotie potenciāli dzīvību apdraudošie vai letālie blakusefekti ir mukozīts, caureja, neitropēnija, nieru mazspēja un elektrolītu sastāva izmaiņas. Paaugstināta toksicitātes riska dēļ, rūpīgi jāpiemēro devas gan IntronA, gan ķīmijpreparātiem, tos ievadot vienlaicīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu). Lietojot IntronA kopā ar hidroksiurīnvielas preparātiem, var palielināties ādas vaskulīta sastopamības biežums un smaguma pakāpe.

Hroniskais C hepatīts

Kombinēta terapija ar ribavīnu

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavīnu, skatīt arī ribavīna zāļu aprakstu.

Visiem hroniskā C hepatīta slimniekiem pirms iekļaušanas pētījumos, tika veikta aknu biopsija, bet atsevišķos gadījumos (t.i. pacientiem ar 2. un 3. genotipu) ārstēšana var būt iespējama arī bez histoloģiskā apstiprinājuma. Parasti ārstēšanas vadlīnijās jābūt norādītam, vai pirms ārstēšanas uzsākšanas aknu biopsija ir nepieciešama.

Monoterapija

Reti tiem pieaugušiem pacientiem, kuri ārstējas no hroniska C hepatīta ar IntronA, attīstās vairogdziedzera patoloģijas, vai nu hipotireoīda vai hipertireoīda rakstura. Klīniskos pētījumos, lietojot IntronA, pavisam 2,8 % slimnieku attīstās vairogdziedzera traucējumi. Šie traucējumi tika novērsti ar konvencionālo vairogdziedzera disfunkcijas terapiju. Mehānisms, kā IntronA var izmainīt vairogdziedzera stāvokli, nav zināms. Pirms IntronA lietošanas hroniska C hepatīta ārstēšanai, jānosaka vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) līmenis serumā. Jebkuri vairogdziedzera traucējumi, ko atklāj šai laikā, ir jāārstē ar konvencionālu terapiju. Ārstēšanu ar IntronA var sākt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar medikamentu palīdzību. Ja IntronA ārstēšanas kursa laikā pacientam attīstās simptomi, kas liecina par iespējamu vairogdziedzera disfunkciju, jānovērtē TSH līmenis. Eksistējot vairogdziedzera disfunkcijai, ārstēšanu ar IntronA var turpināt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar zāļu palīdzību. IntronA lietošanas pārtraukšana nav novērsusi vairogdziedzera disfunkciju, kas radusies terapijas laikā (skatīt arī Papildu vairogdziedzera kontrole, kas ir specifiska bērniem un pusaudžiem).

Papildu vairogdziedzera kontrole, kas ir specifiska bērniem un pusaudžiem

Aptuveni 12 % bērnu, kas ārstēti ar interferona alfa-2b un ribavirīna kombinēto terapiju, paaugstinājās vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) līmenis. Vēl 4 % līmenis uz laiku pazeminājās zem normas apakšējā līmeņa. Pirms sākt IntronA terapiju, jāpārbauda TSH līmenis, un jebkādas vairogdziedzera patoloģijas, kas tiek atklātas šajā brīdī, jāārstē ar standarta terapiju. IntronA terapiju var sākt, ja TSH līmeni ar zālēm var noturēt normas robežās. Ārstēšanas laikā ar interferonu alfa-2b un ribavirīnu novērota vairogdziedzera disfunkcija. Ja tiek atklātas vairogdziedzera patoloģijas, jāpārbauda pacienta vairogdziedzera stāvoklis un jāārstē atbilstoši klīniskajām indikācijām. Bērniem un pusaudžiem ik pēc 3 mēnešiem jāveic izmeklējumi, lai noskaidrotu, vai nav vairogdziedzera disfunkcijas (piemēram, TSH).

HCV/HIV vienlaicīgā infekcija

Pacientiem, kam ir vienlaikus infekcija ar HIV, un kuri saņem augstu aktīvu antiretrovirālu terapiju (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy* HAART) var pieaugt pienskābās acidozes attīstības risks. Piesardzība būtu jāievēro ja papildus HAART terapijai sāk lietot IntronA un ribavirīnu (skatīt ribavirīna zāļu aprakstu). Pacientiem, kas saņem IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai. Vienlaicīgi inficētiem pacientiem ar progresējošu cirozi, saņemot HAART var pieaugt aknu dekompensācijas risks līdz pat letālam iznākamam. Papildus ārstēšana ar alfa interferoniem vieniem pašiem vai kombinācijā ar ribavirīnu var izsaukt riska pieaugumu šādiem pacientiem.

HCV/HBV vienlaicīga infekcija

Ir ziņots par B hepatīta reaktivācijas gadījumiem (dažiem ar smagām sekām) ar interferonu ārstētiem pacientiem, kas bija vienlaicīgi inficēti ar B un C hepatīta vīrusiem. Šādi reaktivācijas gadījumi, šķiet, ir reti.

Pirms sākt interferona terapiju C hepatīta ārstēšanai, visi pacienti ir jāizmeklē, vai viņiem nav B hepatīta; pacienti, kas ir inficēti gan ar B, gan C hepatītu, pēc tam ir jānovēro un jāārstē atbilstoši spēkā esošajām klīniskajām vadlīnijām.

Dentālie un periodontālie bojājumi

Lietojot vienlaicīgi IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par dentāliem un periodontāliem bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju, parādījās sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Pacientiem ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja novēro šādu reakciju, tad pēc tam tiek ieteikts kārtīgi izskalot muti.

Laboratorijas testi

Jānosaka standarta hematoloģiskie un asins bioķīmiskie rādītāji (pilna asins aina un leukocītu formula, trombocītu skaits, elektrolīti, aknu fermenti, seruma proteīni, seruma bilirubīns un seruma kreatinīns) visiem pacientiem pirms ārstēšanas un periodiski ārstēšanās laikā ar IntronA.

Ārstējot B vai C hepatītu, rekomendējamais pārbažu biežums ir 1., 2., 4., 8., 12. un 16. nedēļa, un pēc tam katru otro mēnesi visu ārstēšanas laiku. Ja ALAT aktivitāte strauji paaugstinās IntronA lietošanas laikā, divas vai vairāk reizes pārsniedzot sākotnējo līmeni IntronA terapiju var turpināt, ja netiek novērotas aknu mazspējas pazīmes un simptomi. Laikā, kad ir paaugstināta ALAT koncentrācija, ar divu nedēļu intervālu jākontrolē šādu aknu darbības analīžu rezultāti: ALAT, protrombīna laiks, sārmainā fosfatāze, albumīns un bilirubīns.

Pacientiem, ko ārstē no ļaundabīgas melanomas, aknu funkcijām un leukocītu skaitam un formulai jāseko ik nedēļas indukcijas terapijas fāzē, un ik mēnesi uzturošas terapijas fāzē.

Efekts uz auglību

Interferons var pasliktināt auglību (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu)

Svarīga informācija par kādu no IntronA sastāvdaļām

3 ml šo zāļu satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija, t. i., tās „praktiski nesatur nātriju”.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Narkotiskās vielas, miega un sedatīvie līdzekļi vienlaikus ar IntronA jālieto piesardzīgi.

Mijiedarbība starp IntronA un citiem medikamentiem nav pilnībā izvērtēta. Jāievēro piesardzība lietojot IntronA kombinācijā ar citiem potenciāli mielosupresīviem līdzekļiem.

Interferoni var ietekmēt oksidatīvos vielmaiņas procesus. Tas jāņem vērā, lietojot vienlaicīgi ar medikamentiem, kuri tiek šādā veidā metabolizēti, kā ksantīna atvasinājumi teofilīns vai aminofilīns. Vienlaicīgas lietošanas laikā ar ksantīna atvasinājumiem, jānosaka teofilīna līmenis serumā un, ja nepieciešams, jāpiemēro devas.

Pacientiem, kas ārstēti ar interferonu alfa, ieskaitot IntronA, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaiķoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

IntronA kombinēta ievadīšana ar citiem ķīmijterapijas preparātiem (piem., Ara-C, ciklofosfamīds, doksorubicīns, tenipozīds) var radīt paaugstinātu toksicitātes risku (smagums un ilgums) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju IntronA kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna zāļu aprakstu.

Klīniskajā pētījumā, kurā pētīta 600 mg telbivudīna dienā kombinācija ar 180 mikrogramiem pegilēta alfa-2a interferona, iegūtie rezultāti liecina, ka šī kombinācija ir saistīta ar paaugstinātu perifērās neiropātijas risku. Šo traucējumu mehānisms nav zināms (skatīt telbivudīna zāļu apraksta 4.3., 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Turklāt kombinācijā ar interferoniem lietota telbivudīna drošība un efektivitāte hroniska B hepatīta ārstēšanai nav pierādīta. Tādēļ IntronA lietošana kombinācijā ar telbivudīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Ārstējot sievietes ar cilvēku leukocītu interferonu novēroja estradiola un progesterona koncentrācijas samazināšanos serumā.

IntronA ar piesardzību jālieto fertīliem vīriešiem.

Kombinēta terapija ar ribavirīnu

Lietojot grūtniecības laikā, ribavirīns izraisa nopietnus iedzimtus defektus. Sievietēm, kuras lieto IntronA kombinācijā ar ribavirīnu, jāievēro ārkārtīga piesardzība, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos (arī sievietēm, kuru dzimumpartneris lieto šo kombināciju). Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Vīriešiem vai viņu dzimumpartnerēm ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jāizmanto efektīva kontracepcijas metode (skatīt ribavirīna zāļu aprakstu).

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu pa interferona alfa-2b lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. IntronA var

lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku embrijam.

Kombinētā terapija ar ribavīrīnu

Ribavīrīna terapija grūtniecēm ir kontrindicēta.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai šī medikamenta sastāvdaļas izdalās ar mātes pienu. Iespējamo izraisīto blakusefektu dēļ zīdaiņiem, pirms ārstēšanas sākšanas zīdīšanu vajadzētu pārtraukt.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacienti, kuriem attīstās nogurums, miegainība vai apjukums IntronA terapijas laikā, ir jāiesaka izvairīties no satiksmes līdzekļu vadīšanas un iekārtu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju IntronA kopā ar ribavīrīnu, skatīt arī ribavīrīna zāļu aprakstu.

Klīniskos pētījumos, kuri veikti plašam indikāciju spektram un plašā devu diapazonā (no 6 miljonus SV/m²/nedēļā matšūnu leukēmijas gadījumā līdz pat 100 miljonus SV/m²/nedēļā melanomas gadījumā), visbiežāk novērotās blakusparādības ir drudzis, nogurums, galvassāpes un muskuļu sāpes. Drudzis un nogurums bija atgriezeniski, atkarīgi no devas, tie izzuda 72 stundu laikā, pārtraucot vai izbeidzot ārstēšanu.

Pieaugušie

C hepatīta slimnieku populācijā veikto klīnisko pētījumu laikā pacienti vienu gadu saņēma IntronA – gan monoterapijas veidā, gan kombinācijā ar ribavīrīnu. Šo klīnisko pētījumu laikā visi pacienti 3 reizes nedēļā saņēma 3 miljonus SV IntronA. **1. tabulā** ir norādīts klīnisko pētījumu laikā vienu gadu ārstētajiem pacientiem, kuri agrāk terapiju nav saņēmuši, aprakstīto nevēlamo, ar terapiju saistīto blakusparādību biežums. Parasti blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas. **1. tabulā** nosaukto nevēlamo blakusparādību biežumu pamato klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Klīnisko pētījumu laikā un pēc IntronA reģistrācijas novērotās nevēlamās blakusparādības, preparātu lietojot monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavīrīnu	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas Ļoti bieži: Bieži: Retāk: Reti: Nav zināmi:	Faringīts*, vīrusinfekcija* Bronhīts, sinusīts, <i>herpes simplex</i> (rezistenta), rinīts Bakteriāla infekcija Pneimonija [§] , sepse B hepatīta reaktivācija pacientiem ar HCV/HBV vienlaicīgu infekciju
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nav zināmi:	Leikopēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija, limfopēnija Aplastiska anēmija Asins sarkano šūnu aplāzija, idiopātiska trombocitopēniskā purpura, trombotiskā trombocitopēniskā purpura
Imūnās sistēmas traucējumi[§]	

Ļoti reti: Nav zināmi:	Sarkoidoze, sarkoidozes saasinājums Sistēmiskā sarkanā vilkēde, vaskulīts, reimatoīdais artrīts (jauns vai paasinājums), Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms, akūtas hipersensitivitātes reakcijas, tai skaitā nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhokonstrikcija, anafilakse ^s
Endokrīnās sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipotireoze ^s , hipertireoze ^s Diabēts, diabēta saasinājums
Vielmaiņas un uztures traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Anoreksija Hipokalcēmija, dehidratācija, hiperurikēmija, slāpes Hiperglikēmija, hipertrigliceridēmija ^s , apetītes pieaugums
Psihiskie traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži: Reti: Ļoti reti: Nav zināmi:	Depresija, bezmiegs, trauksme, emocionālā labilitāte*, satraukums, nervozitāte Apjukums, miega traucējumi, samazināta dzimumtieksme Domas par pašnāvību Pašnāvība, pašnāvības mēģinājumi, agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), psihozes, arī halucinācijas Pašnāvības domas, izmaiņas domāšanas procesā ^s , mānija, bipolāri traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži: Retāk: Ļoti reti: Nav zināmi:	Reibonis, galvassāpes, apgrūtināta koncentrēšanās, sausuma sajūta mutē Trīce, parestēzija, hipoestēzija, migrēna, pietvīkums, miegainība, garšas sajūtas pārmaiņas Perifērā neiropātija Cerebrovaskulārā asiņošana, cerebrovaskulārā išēmija, lēkmes, apziņas traucējumi, encefalopātija Mononeiropātijas, koma ^s
Acu bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Reti: Nav zināmi:	Neskaidra redze Konjunktivīts, redzes traucējumi, asaru dziedzeru darbības traucējumi, sāpes acī Asinsizplūdumi tīklenē ^s , retinopātijas (tai skaitā makulas tūska), tīklenes artēriju vai vēnu tromboze ^s , optiskais neiīts, papilloedēma, redze asuma vai laukuma zudums, vates veida eksudāti ^s Seroza tīklenes atslāņošanās
Ausu un labirinta bojājumi Bieži: Ļoti reti:	Vertigo, troksnis ausīs Dzirdes zudums, dzirdes traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi Bieži: Retāk: Reti: Ļoti reti: Nav zināmi:	Sirdsklauves, tahikardija Perikardīts Kardiomiopātija Miokarda infarkts, sirds išēmija Sastrēguma sirds mazspēja, izvīdums perikardā, aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipertensija Perifērā išēmija, hipotensija ^s
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības Ļoti bieži:	Dispnoja*, klepus*

Bieži: Ļoti reti: Nav zināmi:	Deguna asiņošana, elpošanas traucējumi, aizlikts deguns, rinoreja, neproduktīvs klepus Plaušu infiltrāti [§] , pneimonīts [§] Plaušu fibroze, plaušu arteriālā hipertensija [#]
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nav zināmi:	Slikta dūša/vemšana, sāpes vēderā, caureja, stomatīts, dispepsija Čūlains stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, glosīts, smaganu iekaisums, aizcietējums, mīksti izkārnījumi Pankreatīts, išēmisks kolīts, čūlains kolīts, smaganu asiņošana Parodontozi bojājumi (nekonkretizēti), zobu bojājumi (nekonkretizēti) [§] , mēles pigmentācija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Aknu palielināšanās Hepatotoksicitāte (līdz pat letālam iznākamam)
Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Alopēcija, nieze*, sausa āda*, izsitumi*, pastiprināta svīšana Psoriāze (jauna vai saasinājums) [§] , makulopapulāri izsitumi, eritematozi izsitumi, ekzēma, eritēma, ādas funkciju traucējumi Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermālā nekrolīze, <i>erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Mialģija, artralģija, sāpes muskuļos un kaulos Artrīts Rabdomiolīze, miozīts, krampji kājās, muguras sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Bieža urinēšana Nieru darbības traucējumi, nieru nepietiekamība, nefrotiskais sindroms
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības: Bieži	Amenoreja, sāpes krūtīs, dismenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā*, nogurums, drebuļi, drudzis [§] , gripai līdzīgi simptomi [§] , astēnija, uzbudināmība, sāpes krūtīs, vārgums Sāpes injekcijas vietā Nekroze injekcijas vietā, sejas pietūkums
Izmeklējumi Ļoti bieži:	Ķermeņa masas samazināšanās

*Šīs parādības biežāk tika novērotas lietojot vienu pašu IntronA

[§]Skatīt 4.4. apakšpunktu

[#]Klases apzīmējums interferonu saturošām zālēm, skatīt turpmāk Plaušu arteriālā hipertensija.

Šādas blakusparādības tika novērotas arī lietojot IntronA vienu pašu.

Blakusparādības, kuras tika novērotas ārstējot hronisko C hepatītu ar IntronA, tika novērotas arī pie citām indikācijām blakusparādību skaits atsevišķos gadījumos pieaug atkarībā no devas. Piemēram, pētījumos novēroja, ka ārstējot melanomas pacientus ar IntronA papildterapiju un lietojot lielas devas,

sekojošo blakusparādību: nogurums, drudzis, mialģija, neitropēnija/anēmija, apetītes zudums, slikta dūša un vemšana, caureja, drebuļi, gripai līdzīgi simptomi, depresija, matu izkrišana, garšas sajūtas pārmaiņas un reibonis, gadījumu skaits bija lielāks nekā pētījumos pie C hepatīta. To smagums attiecīgi pieaug lietojot lielu devu terapiju (3. un 4. pakāpe pēc PVO klasifikācijas, attiecīgi 66 % un 14 % no pacientiem). Salīdzinājumā ar vieglām līdz vidēji smagām blakusparādībām, kas parasti attiecas uz mazākām devām. Blakusparādības parasti novērsa piemeklējot attiecīgo devu.

Sirds-asinsvadu (SAV) blakusparādības, it īpaši aritmija, vairumā gadījumu bija saistīta ar jau esošu SAV slimību un iepriekšējo ārstēšanos ar kardiotoksiskiem preparātiem. (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacienti bez sirds slimības anamnēzē reti tika novērota pārejoša atgriezeniska kardiomiopātija, kas var izzust pēc alfa interferona lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot interferonu alfa saturošas zāles, īpaši pacientiem ar plaušu arteriālas hipertensijas (PAH) riska faktoriem (piemēram, portāla hipertensija, HIV infekcija, ciroze), ziņots par PAH gadījumiem. Par notikumiem ziņoja dažādos laika punktos, parasti dažus mēnešus pēc ārstēšanas ar interferonu alfa uzsākšanas.

Liela daudzveidība autoimūno un imūnstarpnieku traucējumu tika novēroti lietojot alfa interferonus, t.sk. vairogdziedzera traucējumi, sistēmiskā sarkanā vilkēde, reimatoīdais artrīts (jauns vai saasinājums), idiopātiska un trombotiskā trombocitopēniskā purpura, vaskulīts, neitropātijas, ieskaitot mononeitropātijas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Klīniski nozīmīgas laboratorisko rādītāju izmaiņas visbiežāk novērotas, lietojot par 10 miljoniem SV dienā lielākas devas, tai skaitā granulocītu un limfocītu skaita samazināšanās; hemoglobīna līmeņa, trombocītu skaita samazināšanās; pieaug sārmainās fosfatāzes, ZBH, seruma kreatinīna un seruma urīnvielas slāpekļa līmenis. Ziņots par vidēji smagu un parasti atgriezenisku pancitopēniju. Palielināti seruma ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) līmeņi ir atzīmēti kā novirze no normas dažiem ar hepatītu neslimojošiem slimniekiem, un arī dažiem slimniekiem ar hronisko B hepatītu, vienlaicīgi ar vīrusa DNSp izzušanu.

Bērnu un pusaudžu populācija

Hroniskais C hepatīts - kombinētā terapija ar ribavīrīnu

Klīniskajos pētījumos ar 118 bērniem un pusaudžiem (3 – 16 gadus veciem) 6 % pārtrauca ārstēšanu blakusparādību dēļ. Kopumā blakusparādību raksturojums nelielajā bērnu un pusaudžu grupā, kas tika pētīta, līdzinājās pieaugušajiem novērotajam, lai gan radās bērnu grupai specifiska nevēlama blakusparādība - augšanas nomākums jo ārstēšanas laikā tika novērota auguma garuma percentīles (vidējā percentīles samazināšanās par 9 procentilēm) un ķermeņa masas percentīles samazināšanās (vidējās percentīles samazināšanās par 13 procentilēm). 5 gadu novērošanas periodā pēc ārstēšanas bērnu vidējā auguma garuma percentīle bija 44., kas bija zem mediānās normas populācijā un mazāk nekā viņu vidējais sākotnējais auguma garums (48. percentīle). Divdesmit (21 %) no 97 bērniem auguma garuma percentīle samazinājās par > 15 procentilēm, no tiem 10 no 20 bērniem auguma garuma percentīle samazinājās par > 30 procentilēm, sākot no ārstēšanas sākuma līdz ilgtermiņa novērošanas beigām (līdz 5 gadiem). Dati par pieaugušā augumu bija pieejami 14 no šiem bērniem, un tie liecināja, ka 12 pacientiem 10 līdz 12 gadus pēc ārstēšanas beigām joprojām bija auguma deficīts >15 procentilēm. Kombinētās terapijas laikā līdz 48 nedēļām ar IntronA un ribavīrīnu tika novērots augšanas nomākums, kā rezultātā dažiem pacientiem pieaugušo vecumā augums bija samazināts. Īpaši vidējās auguma garuma percentīles samazināšanās no sākuma līdz ilgtermiņa novērošanas perioda beigām izteikta bija pirmspubertātes vecuma bērniem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bez tam ārstēšanas laikā un 6 mēnešus ilgā novērošanas periodā pēc ārstēšanas biežāk kā pieaugušiem pacientiem tika ziņots par domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem (attiecīgi 2,4 % , salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, bērniem un pusaudžiem radās arī citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nestabilitāte un miegainība) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Papildus tam bērniem un pusaudžiem biežāk novēroja reakcijas injekcijas vietā, drudzi, anoreksiju, vemšanu un emocionālu nestabilitāti, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem. 30 % pacientu vajadzēja mainīt devu, visbiežāk anēmijas un neitropēnijas dēļ.

Blakusparādības, kas norādītas **2. tabulā**, pamatojas uz divu daudzcentru, ar bērniem un pusaudžiem veiktu klīnisko pētījumu pieredzi. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Blakusparādības, par kurām klīniskajos pētījumos ar IntronA kombinācijā ar ribavīrīnu ārstētiem bērniem un pusaudžiem ziņots ļoti bieži un bieži

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas Ļoti bieži: Bieži:	Vīrusinfekcija, faringīts Sēnīšu infekcija, bakteriāla infekcija, plaušu infekcija, vidusauss iekaisums, sastrutojis zobs, <i>herpes simplex</i> , urīnceļu infekcija, vaginīts, gastroenterīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus) Bieži:	Jaunveidojums (nespecifisks)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anēmija, neitropēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija
Endokrīnās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Hipotireoze [§] Hipertireoze [§] , virilisms
Vielmaiņas un uztures traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anoreksija Hipertrigliceridēmija [§] , hiperurikēmija, palielināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži:	Depresija, emocionālā nestabilitāte, bezmiegs Domas par pašnāvību, agresīva reakcija, apjukums, uzvedības traucējumi, trauksme, mēnessērdzība, nemiers, nervozitāte, miega traucējumi, patoloģiski sapņi, apātija
Nervu sistēmas traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži:	Galvassāpes, reibonis Hiperkinēze, trīce, disfonija, parestēzija, hipoestēzija, hiperestēzija, koncentrēšanās traucējumi, miegainība
Acu bojājumi Bieži:	Konjunktivīts, sāpes acīs, neskaidra redze, asaru dziedzeru darbības traucējumi
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži:	Pietvīkums, bālums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības Bieži:	Aizdusa, paātrināta elpošana, asiņošana no deguna, klepus, aizlikts deguns, deguna iekaisums, rinoreja, šķavas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā Čūlas mutes dobumā, čūlains stomatīts, stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, dispepsija, glosīts, gastroezofagālais atvilkis, taisnās zarnas darbības traucējumi, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, aizcietējums, šķidra vēdera izeja, zobu sāpes, zobu bojājumi

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi Bieži:	Aknu darbības traucējumi
Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži:	Alopēcija, izsitumi Fotosensitivitātes reakcijas, makulopapulāri izsitumi, ekzēma, pinnes, ādas bojājums, nagu bojājumi, ādas krāsas izmaiņas, nieze, sausa āda, eritēma, zilumi, pastiprināta svīšana
Skeleta–muskulu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži:	Artralģija, mialģija, muskuļu un kaulu sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi Bieži:	Urīna nesaturēšana, urinēšanas traucējumi, urīna nesaturēšana
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības Bieži:	<u>Sievietēm</u> : amenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi <u>Vīriešiem</u> : sāpes sēkliniekos
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā Ļoti bieži: Bieži:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā, nogurums, drebuļi, drudzis [§] , gripai līdzīgi simptomi [§] , vārgums, aizkaitināmība Sāpes krūtīs, astēnija, tūska, sāpes injekcijas vietā
Izmeklējumi Ļoti bieži:	Augšanas aizture (garuma un/vai ķermeņa masas samazināšanās neatbilstoši vecumam) [§]
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas Bieži:	Ādas brūces

[§]Skatīt 4.4. apakšpunktu

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav zināmi gadījumi, ka pārdozēšana izraisītu akūtas klīniskas izpausmes. Tomēr, kā katram farmakoloģiski aktīvam savienojumam, pārdozēšanas gadījumā ir indicēta simptomātiska ārstēšana ar biežu vitāli svarīgu simptomu kontroli un rūpīgu slimnieka novērošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: interferons alfa-2b, ATĶ kods: L03A B05.

IntronA, ir sterils, stabils savienojums, kas sastāv no augsti attīrīta interferona alfa-2b, izgatavota DNS rekombinācijas ceļā. Rekombinantais interferons alfa-2b ir ūdenī šķīstošs proteīns ar aptuveno

molekulsvāru 19 300 daltonu. To iegūst no *E. coli* klona, kas satur ar gēnu inženierijas ceļā iegūtu plazmīdas hibrīdu ar cilvēka leukocīta alfa-2b gēnu.

IntronA aktivitāti izsaka SV, kur 1 mg rekombinantā interferona alfa-2b proteīna atbilst $2,6 \times 10^8$ SV. Starptautiskās Vienības tiek noteiktas, salīdzinot rekombinantā interferona alfa-2b aktivitāti ar starptautisku standartu - cilvēka leukocītu interferonu, kuru noteikusi Pasaules Veselības organizācija.

Interferoni pieder mazu proteīnu molekulu grupai ar molekulsvāru 15 000 līdz 21 000 daltonu. Tos veido un izdala šūnas, atbildot uz vīrusu infekciju vai uz dažādu sintētisku un bioloģisku induktoru iedarbību. Ir identificētas trīs galvenās interferonu klases: alfa, beta un gamma. Šīs trīs galvenās klases pašas par sevi nav viendabīgas un var saturēt dažādu interferonu molekulu veidus. Ir izdalīti vairāk nekā 14 ģenētiski atšķirīgi cilvēka alfa interferoni. IntronA tiek klasificēts kā rekombinantais interferons alfa-2b.

Interferoni darbojas šūnā, saistoties ar specifiskiem membrānu receptoriem uz šūnu virsmas. Cilvēka limfoblastoīdās (Daudi) šūnās esošie cilvēka interferona receptori ir ļoti asimetriski proteīni. Tiem piemīt selektivitāte pret cilvēka, bet ne pret peļu interferoniem, liecinot par sugu specifitāti. Pētījumi ar citiem interferoniem ir pierādījuši sugu specifitāti. Tomēr, atsevišķas pērtiķu sugas, piem., Rēzus pērtiķi, ir jutīgi pret farmakodinamisko stimulāciju, lietojot cilvēka 1. tipa interferonu.

Vairāku pētījumu rezultāti liecina par to, ka pēc saistīšanās ar šūnu membrānu interferons izraisa kompleksu intracelulāru procesu norisi, kas ietver noteiktu enzīmu indukciju. Uzskata, ka šis process, vismaz daļēji, nodrošina dažādas šūnas atbildreakcijas uz interferonu, to vidū vīrusu replikācijas nomākšanu ar vīrusu inficētās šūnās, šūnas proliferācijas nomākšanu un tādu imūnmodulējošu iedarbību kā makrofāgu fagocītiskās aktivitātes un limfocītu specifiskās citotoksiskās pastiprināšanu pret mērķšūnām. Kāds no šiem darbības veidiem vai visi var noteikt interferona terapeitisko darbību.

Rekombinantā interferona alfa-2b antiproliferatīvais efekts pierādīts pētījumos, kuros izmantoja gan dzīvnieku, gan cilvēku šūnu kultūras sistēmas, kā arī pārstādot cilvēka audzēja audus dzīvniekiem. Tas uzrādīja ievērojamu imūnmodulējošu aktivitāti *in vitro*.

Rekombinantais interferons alfa-2b arī inhibē vīrusu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Lai gan precīzs rekombinantā interferona alfa 2-b pretvīrusu darbības mehānisms nav skaidri zināms, iespējams tas ietekmē saimniekšūnas vielmaiņu. Šī iedarbība nomāc vīrusu vairošanos vai, ja vairošanās notiek, jaunie virioni nespēj izkļūt no šūnas.

Hroniskais B hepatīts

Esošie klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kas lietoja interferonu alfa-2b no 4-6 mēnešiem ilgi, pieauga seruma HBV-DNS klīrens. Tika novērots, ka uzlabojas aknu histoloģiskie rādītāji.

Pieaugušiem pacientiem līdz ar HBsAg un HBV-DNS samazināšanos, tika novērota arī ievērojama saslimšanas un mirstības skaita samazināšanās.

Interferons alfa-2b ($6 \text{ miljonus SV/m}^2$ trīs reizes nedēļā 6 mēnešiem) tika dots bērniem ar hronisku aktīvu B hepatītu. Efektivitāti nevarēja pierādīt, jo nebija izstrādāta pietiekama metodoloģija. Bez tam bērniem, kas tika ārstēti ar interferonu alfa-2b novēroja pazeminātu augšanas normu un dažos gadījumos arī depresiju.

Hroniskais C hepatīts pieaugušiem pacientiem

Pieaugušiem pacientiem, kas saņēma interferonu kombinācijā ar ribavirīnu noturīga atbildreakcija bija 47 %. Labāka efektivitāte tika novērota lietojot kombinācijā pegilēto interferonu ar ribavirīnu (noturīga atbildreakcija pētījumā ar iepriekš neārstētiem pacientiem, kas lietoja ribavirīna devu $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$ sasniedza 61 %).

Terapija ar vienu pašu IntronA vai kombinācijā ar ribavirīnu tika izvērtēta 4 randomizētos III fāzes klīniskajos pētījumos ar 2 552 hroniskā C hepatīta iepriekš neārstētiem slimniekiem. Pētījumos salīdzināja terapijas efektivitāti starp IntronA vienu pašu un IntronA kombinācijā ar ribavirīnu. Efektivitāte tika noteikta noturīgas virusoloģiskas atbildreakcijas veidā 6 mēnešu laika periodā pēc

ārstēšanas beigām. Šiem pētījumiem atlasītiem pacientiem bija hronisks C hepatīts, kas apstiprināts ar pozitīvu HCV-RNS polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) rezultātu (> 100 kopijas/ml), aknu biopsijas dati atbilda hroniska hepatīta histoloģiskai diagnozei bez citiem hroniska hepatīta iemesliem, un pacientiem bija patoloģisks ALAT līmenis serumā.

IntronA tika nozīmēts devā 3 miljonus SV trīs reizes nedēļā monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu. Lielākā daļa pacientu šajos klīniskajos pētījumos tika ārstēti vienu gadu. Visus pacientus novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām, lai novērtētu noturīgo viroloģisko atbildreakciju. Noturīgās atbildreakcijas pakāpe pacientiem, kas tika ārstēti tikai ar IntronA vai kombinācijā ar ribavirīnu (2 pētījumos) ir redzama **3. tabulā**.

Iepriekš neārstētiem hroniskā C hepatīta pacientiem lietojot kombinēto ārstēšanu ar IntronA un ribavirīnu efektivitāte bija vismaz divas reizes lielāka nekā terapija tikai ar IntronA. HCV genotips un sākotnējā vīrusu slodze ir prognostiski faktori, kas ietekmē atbildreakcijas pakāpi. Atbildreakcijas pakāpe, lietojot kombinēto ārstēšanu IntronA + ribavirīns salīdzinot tikai ar IntronA, palielinājās visām pētījumā iesaistītām apakšgrupām. Relatīva uzlabošanās pie kombinētas ārstēšanas, lietojot IntronA un ribavirīnu, ir sevišķi svarīga visgrūtāk ārstējamai pacientu apakšgrupai (1. genotips un augsta vīrusu slodze) (**3. tabula**).

Šajā pētījumā atbildreakcijas pakāpe palielinājās, ja pacienti spēja nodrošināt līdzestību. Neatkarīgi no genotipa pacientiem, kurus ārstēja pēc ieteiktām kombināciju shēmām, un kas saņēma ≥ 80 % IntronA un ribavirīna ordinētas ārstēšanas, bija augstāka noturīgā atbildreakcija 6 mēnešus pēc vienu gadu ilgas ārstēšanas, nekā pacientiem, kas saņēma < 80 % no ordinētās ārstēšanas (56 % , salīdzinot ar 32 % pētījumā C/I98-580).

3. tabula Noturīgās atbildreakcijas pakāpe, lietojot IntronA + ribavirīns (1 gada ārstēšanas periodā) atkarā no vīrusu genotipa un vīrusu slodzes			
HCV genotips	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
Visi genotipi	16 %	41 %	47 %
1. genotips	9 %	29 %	33 %
1. genotips ≤ 2 miljoni kopiju/ml	25 %	33 %	45 %
1. genotips > 2 miljoni kopiju/ml	3 %	27 %	29 %
2./3. genotips	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 miljonus SV trīs reizes nedēļā)

I/R IntronA (3 miljonus SV trīs reizes nedēļā) + ribavirīns (1 000/1 200 mg/ dienā)

Ar HCV/HIV vienlaikus inficēti pacienti

Vienlaikus ar HIV un HCV inficētiem pacientiem veikti divi pētījumi. Kopumā abos pētījumos pacientiem, kas saņēma IntronA un ribavirīnu, mazāk bija raksturīga atbildreakcija nekā pacientiem, kuri saņēma pegilētu alfa-2b interferonu un ribavirīnu. Atbildreakcija uz ārstēšanu, kas novērota abos šajos pētījumos, ir parādīta **4. tabulā**. 1. pētījums (RIBAVIC; P01017) bija randomizēts, daudzcentru pētījums, kurā piedalījās 412 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu pegilētu alfa-2b interferonu (1,5 µg/kg nedēļā) un ribavirīnu (800 mg dienā), vai IntronA (3 miljonus SV TRN) un

ribavirīnu (800 mg dienā) 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu. 2. pētījums (P02080) bija randomizēts, viena centra pētījums, kurā piedalījās 95 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu alfa-2b pegilētu interferonu (100 vai 150 µg nedēļā atbilstoši ķermeņa masai) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai), vai IntronA (3 miljonus SV TRN) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai). Terapijas ilgums bija 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu, izņemot ar 2. vai 3. genotipa vīrusiem inficētus pacientus, kuru vīrusu slodze ir < 800 000 SV/ml (Amplicor) un kas tika ārstēti 24 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu.

4. tabula Noturīga virusoloģiska atbildreakcija atbilstoši genotipam pēc IntronA lietošanas kombinācijā ar ribavirīnu, salīdzinot ar pegilētu alfa-2b interferonu kombinācijā ar ribavirīnu, ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem						
	1. pētījums¹			2. pētījums²		
	pegilēts alfa-2b interferons (1,5 µg/kg nedēļā) + ribavirīns (800 mg)	IntronA (3 miljonus SV TRN) + ribavirīns (800 mg)	p vērtība ^a	pegilēts alfa-2b interferons (100 vai 150 µg nedēļā) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	IntronA (3 miljonus SV TRN) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	p vērtība ^b
Visi	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
1., 4. ge noti ps	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
2., 3. ge noti ps	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

miljonus SV = miljons starptautisko vienību; TRN = trīs reizes nedēļā.

a: p vērtība atbilstoši *H₀ Kohrāna - Mantela - Hēnzela H₀* (Cochran-Mantel-Haenszel *Chi square test*). kvadrāta testam.

b: p vērtība atbilstoši *H₀ kvadrāta testam (chi-square test)*.

c: pacienti ar ķermeņa masu < 75 kg saņēma 100 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā, un pacienti ar ķermeņa masu ≥ 75 kg saņēma 150 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā.

d: ribavirīna deva bija 800 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg, 1000 mg pacientiem ar ķermeņa masu 60 - 75 kg un 1200 mg pacientiem ar ķermeņa masu > 75 kg.

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

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

Pacienti ar slimības recidīvu

Divos pētījumos vērtēja IntronA monoterapijas vai kombinētās terapijas ar ribavirīnu nozīmi 345 hroniska hepatīta pacientiem, kam pēc iepriekšējas ārstēšanas ar interferonu alfa bija attīstījusies slimības recidīvs. Kombinēta ārstēšana ar IntronA un ribavirīnu nodrošināja noturīgu virusoloģisku atbildreakciju, kas bija 10 reizes lielāka, nekā lietojot hroniska C hepatīta ārstēšanai tikai IntronA (48,6 % , salīdzinot ar 4,7 %). Iedarbības pastiprināšanās ir saistīta ar HCV samazināšanos serumā (< 100 PQR kopijas/ml), samazinās aknu iekaisums, normalizējas ALAT līmenis serumā, un to novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām.

Ilgstošas terapijas efektivitātes dati

1071 pacients, kas iepriekš tika ārstēti ar nepegilēto alfa-2b interferonu vai arī ar nepegilēto alfa-2b interferonu un ribavirīnu, tika iesaistīti lielā pētījumā, lai izvērtētu virusoloģiskās atbildreakcijas pakāpes noturību un izvērtētu turpmāko ietekmi uz vīrusu klātbūtni iegūtajos klīniskajos datos. 462 pacienti tika iesaistīti vismaz 5 gadus un ilgāk, un no 492 pacientiem ar noturīgu atbildreakciju tikai 12 bija ar slimības recidīvu.

Kaplana - Meijera novērtējums noturīgai atbildreakcijai visiem pacientiem, kas ārstēti ilgāk par 5 gadiem ir 97 % , ar 95 % ar ticamības intervālu [95 %, 99 %].

Noturīga virusoloģiskā atbildreakcija (IVA) pēc hroniska HCV ārstēšanas ar nepegilētu alfa-2b interferonu (ar vai bez ribavirīna) uzrāda vīrusa līmeņa samazinājumu, novēršotaknu infekciju un „izārstējot” klīnisku HCV. Taču, tas nenovērš aknu bojājumus pacientiem ar cirozi (t.sk. arī hepatokarcinomu).

Hroniskais C hepatīts bērnu un pusaudžu populācijā

Ar bērniem un pusaudžiem ir veikti trīs klīniskie pētījumi. Divi pētījumi tika veikti ar standarta interferonu un ribavirīnu, bet viens - ar pegilēto interferonu un ribavirīnu. Pacientiem, kuri saņēma IntronA un ribavirīnu, atbildreakcija bija mazāk izteikta nekā pacientiem, kuri saņēma pegilēto alfa-2b interferonu un ribavirīnu.

Bērni un pusaudži vecumā no 3 līdz 16 gadiem ar kompensētu hronisku C hepatītu un nosakāmu HCV RNS līmeni (ko izmeklēja centrālā laboratorijā, izmantojot pētījumam paredzētu RT-PKR raudzi) tika iekļauti divos daudzcentru pētījumos un saņēma 3 miljonus SV/m² IntronA trīs reizes nedēļā plus 15 mg/kg ribavirīna dienā 1 gadu ilgi, kam sekoja 6 mēnešus ilgs pēcterapijas novērošanas periods. Kopumā pētījumā tika iekļauti 118 pacienti: 57 % vīriešu dzimuma, 80 % baltās rases, 78 % ar 1. genotipa vīrusu inficēti, 64 % ≤ 12 gadus veci. Pētījumā bija iesaistīti galvenokārt bērni ar vieglu līdz vidēji smagu C hepatītu. Divos daudzcentru pētījumos noturīgas viroloģiskās atbildreakcijas pakāpe bērniem un pusaudžiem bija tāda pati kā pieaugušajiem. Šajos divos daudzcentru pētījumos nav datu par bērniem ar smagi progresējošu slimību un nevēlamu blakusparādību iespējamību, tāpēc ribavirīna un interferona alfa-2b kombinācijas lietošanas guvums/risks šai pacientu grupai ir rūpīgi jāapsver (skatīt 4.1., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pētījumu rezultāti ir apkopoti **5. tabulā**.

5. tabula Ilgstoša virusoloģiskā atbildreakcija: iepriekš neārstēti bērni un pusaudži	
	3 miljonus SV/m² IntronA 3 reizes nedēļā + 15 mg/kg ribavirīna dienā
Kopēja atbildreakcija ^a (n=118)	54 (46 %)*
1. genotips (n=92)	33 (36 %)*
2./3./4. genotips (n=26)	21 (81 %)*

*Pacientu skaits (%)

a. To raksturo HCV RNS koncentrācija, kas ir mazāka par nosakāmo robežu, izmantojot pētījumam paredzēto RT-PKR raudzi terapijas beigās un novērošanas perioda laikā.

Ilgtermiņa efektivitātes dati

Piecu gadu ilgtermiņa novērojuma pētījumā piedalījās 97 bērnu vecuma pacienti ar hronisku C hepatītu pēc ārstēšanas standarta interferona daudzcentru pētījumos. Septiņdesmit procentu (68/97) visu iekļauto personu pabeidza šo pētījumu, 75 % (42/56) bija noturīga atbildreakcija. Pētījuma mērķis bija katru gadu novērtēt noturīgas viroloģiskās atbildreakcijas (NVR) ilgumu, kā arī pastāvīgas vīrusu negativitātes iespaidu uz klīnisko iznākumu pacientiem, kuriem 24 nedēļas pēc 48 nedēļu ārstēšanas ar interferonu alfa-2b un ribavirīnu bija noturīga atbildreakcija. Visiem, izņemot vienu bērnu vecuma pacientu, ilgtermiņa novērošanas laikā pēc ārstēšanas pabeigšanas ar interferonu alfa-2b plus ribavirīnu saglabājās noturīga viroloģiskā atbildreakcija. *Kapšana – Meijera* ilgstošas pastāvīgas atbildes reakcijas novērtējums bērnu vecuma pacientiem, kas ārstēti ar interferonu alfa-2b un ribavirīnu, 5 gadu laikā ir 98 % [95 % TI: 95 %, 100 %]. Vēl 98 % (51/52) ar normālu ALAT līmeni 24. novērošanas nedēļā saglabāja normālu ALAT līmeni pēdējā vizītē. NVR pēc hroniska HCV ārstēšanas ar nepegilētu interferonu alfa-2b ar ribavirīnu izraisa ilgstošu vīrusa klīrensu un tādējādi – aknu infekcijas izzušanu un klīnisku hroniska HCV “izārstēšanu”. Tomēr tas nenovērš aknu bojājumu rašanos pacientiem ar cirozi (arī aknu karcinomu).

Ar alfa-2b pegilēto interferonu un ribavirīnu veiktā klīniskā pētījuma rezultāti

Daudzcentru pētījuma laikā 3 līdz 17 gadus veci bērni un pusaudži ar kompensētu hronisku C hepatītu un nosakāmu HCV RNS 24 vai 48 nedēļas (atbilstoši HCV vīrusa genotipam un sākotnējai vīrusu slodzei) tika ārstēti, vienu reizi nedēļā lietojot 60 µg/m² alfa-2b peginterferona un 15 mg/kg ribavirīna dienā. Visus pacientus uzraudzīja 24 nedēļas pēc terapijas beigām. Kopā terapiju saņēma 107 pacienti, no kuriem 52 % bija sievietes, 89 % baltās rases, 67 % ar 1. genotipa HCV un 63 % jaunāki par 12 gadiem. Pētījumā iesaistītie pacienti bija bērni ar galvenokārt vieglu līdz mērenu C hepatītu. Tā kā nav informācijas par bērniem, kam slimība smagi progresē, un datu par nevēlamo blakusparādību iespēju, šajā populācijā lietojot ribavirīnu un alfa-2b peginterferonu, rūpīgi jāapsver ieguvuma/riska attiecība (skatīt alfa-2b peginterferona un ribavirīna zāļu apraksta 4.4. apakšpunktu). Šī pētījuma rezultāti apkopoti **6. tabulā**.

6. tabula. Noturīgas virusoloģiskās atbildreakcijas pakāpe (n ^{a,b} (%)) iepriekš neārstētiem bērniem un pusaudžiem atkarībā no genotipa un terapijas ilguma – Visi pētījuma dalībnieki n = 107		
	24 nedēļas	48 nedēļas
Visi genotipi	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
1. genotips	-	38/72 (53 %)
2. genotips	14/15 (93 %)	-
3. genotips ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
4. genotips	-	4/5 (80 %)

a: Reakcija pret terapiju tika definēta kā nenosakāms HCV-RNS līmenis 24 nedēļas pēc terapijas beigām, noteikšanas apakšējā robeža = 125 SV/ml.

b: n = pret terapiju reaģējošo pacientu skaits/pētījuma dalībnieku, kam ir norādītais genotips un nozīmētais terapijas ilgums, skaits.

c: Pacienti ar mazu 3. genotipa vīrusa kopiju skaitu (< 600 000 SV/ml) terapiju saņēma 24 nedēļas, bet pacienti ar lielu 3. genotipa vīrusa kopiju skaitu (≥ 600 000 SV/ml) terapiju saņēma 48 nedēļas.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

IntronA farmakokinētika tika izpētīta uz veseliem brīvprātīgajiem pēc vienreizējas 5 miljonu SV/m² un 10 miljonu SV ievadīšanas zem ādas, 5 miljonu SV/m² intramuskulāri, un 30 minūšu ilga intravenoza infūzija. Vidējās interferona koncentrācijas serumā pēc zemādas un intramuskulārām injekcijām bija līdzīgas. Maksimālais līmenis serumā C_{max} bija nosakāms pēc 3 līdz 12 stundām pēc mazākās devas ievadīšanas un 6 līdz 8 stundas pēc lielākās devas ievadīšanas. Interferona eliminācijas pusperiods to injicējot bija attiecīgi aptuveni divas līdz trīs stundas, un sešas līdz septiņas stundas. Interferona līmeni serumā nebija iespējams noteikt attiecīgi 16 un 24 stundas pēc injekcijas. Gan subkutānas, gan intramuskulārās ievadīšanas rezultātā biopieejamība bija lielāka par 100 %.

Pēc intravenozas ievadīšanas, interferona maksimālais līmenis asins serumā (135 līdz 273 SV/ml) tika sasniegts infūzijas beigās, pēc tam tas samazinājās nedaudz ātrāk nekā pēc subkutānas vai intramuskulārās zāļu ievadīšanas, kļūstot nenosakāms četras stundas pēc infūzijas. Eliminācijas pusperiods bija aptuveni divas stundas.

Interferona daudzumu urīnā nebija iespējams noteikt, ievadot to pa jebkuru no trijiem ievadīšanas ceļiem.

Slimniekiem, kuri saņēma IntronA Schering-Plough kontrolētos klīniskos pētījumos, tika veikta interferona neitralizējošo faktoru noteikšana asins seruma paraugos. Interferona neitralizējošie faktori ir antivielas, kas neitralizē interferona pretvīrusu darbību. Neitralizējošo faktoru rašanās klīniskais biežums sistēmisku ārstēšanu saņemošiem vēža slimniekiem ir 2,9 %, un hroniska hepatīta slimniekiem 6,2 %. Gandrīz visos gadījumos nosakāmie titri ir zemi un netiek regulāri saistīti ar atbildes zudumu vai kādu citu autoimūnu fenomenu. Hepatīta slimniekiem neviens atbildes reakcijas zudums netika novērots, acīmredzot zemo titru dēļ.

Bērnu un pusaudžu populācija

IntronA injekciju un ribavirīna kapsulu atkārtotu devu lietošanas farmakokinētiskās īpašības bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 līdz 16 gadiem ar hronisku C hepatītu apkopotas **7. tabulā**. IntronA un ribavirīna (normalizēts pēc devas) farmakokinētika ir līdzīga pieaugušajiem un pusaudžiem vai bērniem.

7. tabula. Vidējie (% SK) atkārtotu devu farmakokinētiskie raksturlielumi IntronA un ribavirīna kapsulām, lietojot tos bērniem vai pusaudžiem ar hronisku C hepatītu		
Raksturlielums	Ribavirīns 15 mg/kg dienā 2 dalītās devās (n = 17)	IntronA 3 miljonus SV/m ² 3 reizes nedēļā (n = 54)
T _{max} (stundas)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Šķietamais klīrenss l/h/kg	0,27 (27)	Nav noteikts

* Ribavirīna AUC₁₂ (ng.h/ml); IntronA AUC₀₋₂₄ (SV.h/ml)

Izdalīšanās ar sēklas šķidrumu

Pētīta ribavirīna izdalīšanās ar sēklas šķidrumu. Ribavirīna koncentrācija sēklas šķidrumā ir aptuveni divreiz lielāka nekā serumā. Tomēr ribavirīna sistēmiskā iedarbība uz sievietes organismu pēc dzimumakta ar pacientu, kas tiek ārstēts ar šīm zālēm, ir aprēķināta un aizvien ir ļoti ierobežota, salīdzinot ar ribavirīna terapeitisko koncentrāciju plazmā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Lai gan ir vispārēji atzīts, ka interferons ir sugu specifisks, toksicitātes pētījumi tika veikti uz dzīvniekiem. Cilvēka rekombinantā interferona alfa-2b injekcijas līdz pat trim mēnešiem nedeja nekādus pierādījumus par toksicitāti pelēm, žurkām un trušiem. Dienakts deva *Macaca fascicularis* pērtiķiem 20 x 10⁶ SV/kg/dienā lietojot 3 mēnešus, neizsauca vērā ņemamu toksicitāti. Toksicitāti novēroja, ja pērtiķiem lietoja 100 x 10⁶ SV/kg/dienā lielu devu 3 mēnešu laikā.

Pētījumos ar interferonu, kas tika veikti ar ne-cilvēkveidīgajiem primātiem, novēroja menstruālā cikla traucējumus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzīvnieku vairošanās pētījumu rezultāti norāda, ka rekombinantais interferons alfa-2b nebija teratogēns žurkām vai trušiem, nedz arī negatīvi ietekmēja grūtniecību, augļa attīstību vai reproduktīvās spējas ārstēto žurku pēcnācējiem. *Macaca mulatta* (Rēzus pērtiķiem) tika novērota interferona alfa-2b abortu izraisīša iedarbība, ievadot 90 un 180 reizes lielāku devu par rekomendēto intramuskulāro vai subkutāno devu – 2 miljoni SV/m². Aborti tika novēroti visās devu grupās (7,5 miljoni, 15 miljoni un 30 miljoni SV/m²), un salīdzinot ar kontroli bija statistiski nozīmīgi vidēju un lielu devu grupām (atbilstot 90 un 180 reizes lielākai devai par rekomendējamo intramuskulāro vai subkutāno devu, kas ir 2 miljoni SV/m²). Tomēr, ir zināms, ka citu interferonu alfa un beta formu lielas devas rada devu atkarīgus anovulatorus un abortus veicinošus efektus Rēzus pērtiķiem.

Mutagenitātes pētījumi ar interferonu alfa-2b nekādus kaitīgus efektus neatklāja.

IntronA plus ribavirīns

Nav veikti pētījumi jauniem dzīvniekiem, lai pārbaudītu interferona alfa-2b terapijas ietekmi uz augšanu, attīstību, dzimumnobriešanu un izturēšanos. Preklīniskie toksicitātes rezultāti jauniem dzīvniekiem liecina par no devas atkarīgu nedaudz samazinātu vispārējo augšanu jaundzimušām žurkām, kas saņēma ribavirīna devas (skatīt 5.3. apakšpunktu Rebetol zāļu aprakstā, ja IntronA jālieto kombinācijā ar ribavirīnu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Bezūdens nātrijs hidrogēnfosfāts
Nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Dinātrijs edetāts
Nātrijs hlorīds
M-krezols
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Zāles ar citiem preparātiem (Izņemot 6.6. apakšpunktā minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pēc pirmās flakona atvēršanas: Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte saglabājas 28 dienas uzglabājot to pie temperatūras 2°C - 8°C.

No mikrobioloģiskā viedokļa, pēc flakona atvēršanas preparātu drīkst uzglabāt ilgākais 28 dienas 2°C - 8°C temperatūrā. Lietotājs ir atbildīgs par citu uzglabāšanas laiku un apstākļiem.

Transportēšanas nolūkiem preparāts var tikt uzglabāts temperatūrā līdz 25°C septiņas dienas pirms lietošanas ievērojot tā derīguma termiņu. Šo septiņu dienu laikā IntronA var atlikt atpakaļ ledusskapī jebkurā laikā. Ja medikamentu neizlieto šo septiņu dienu laikā, to nevar likt atpakaļ ledusskapī uzglabāšanai un tas ir jāiznīcina.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Šo zāļu uzglabāšanas apstākļus skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

3 ml šķīduma (atbilst 18 miljonus SV) ir iepakots vairākdevu flakonā (I klases flintstikls) ar aizbāzni (halobutilgumija), kas noslēgts ar vāciņu (alumīnija) un aizsargvāciņu (polipropilēns).

Iepakojuma lielumi;

- 1 flakons
- 1 flakons, sešas 1 ml injekcijas šļirces, 6 injekcijas adatas un 12 tīrīšanas tamponi
- 1 flakons, 6 injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un adatas aizsardzības mehānismu (1 ml), un 12 tīrīšanas tamponi.
- 2 flakoni
- 2 flakoni, divpadsmit 1 ml injekcijas šļirces, 12 injekcijas adatas un 24 tīrīšanas tamponi
- 2 flakoni, 12 injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un adatas aizsardzības mehānismu (1 ml), un 24 tīrīšanas tamponi.
- 12 flakoni
- 12 flakoni, septiņdesmit divas 1 ml injekcijas šļirces, 72 injekcijas adatas un 144 tīrīšanas tamponi
- 12 flakoni, 72 injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un adatas aizsardzības mehānismu (1 ml), un 144 tīrīšanas tamponi.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārliedzieties vai esat izvēlēties atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

IntronA šķīdumu injekcijām vai infūzijām var injicēt tūlīt pēc aprēķinātās devas atsūkšanas no flakona ar sterilu injekcijas šļirci.

Sīkāki paskaidrojumi par zāļu subkutāno lietošanu ir norādīti lietošanas instrukcijā (skatīt „Kā pašam sev injicēt IntronA”).

IntronA pagatavošana intravenozai infūzijai: šķīdumu infūzijām pagatavo tieši pirms ievadīšanas. Jebkura lieluma flakonu drīkst lietot attiecīgās devas nomērīšanai, taču galīgā interferona koncentrācija nātrija hlorīda šķīdumā nedrīkst būt mazāka par 0,3 miljoniem SV/ml. Attiecīgai devai aprēķināto IntronA daudzumu atsūc no flakona(-iem), pievieno 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) sterilam nātrija hlorīda šķīdumam injekcijām PVH maisīņos vai stikla pudelēs un ievada intravenozi vismaz 20 minūšu laikā.

Nevienu citu medikamentu nedrīkst ievadīt vienlaicīgā infūzijā kopā ar IntronA.

Tāpat kā visas parenterāli ievadāmās zāles, IntronA šķīdums injekcijām vai infūzijām pirms tā ievadīšanas ir jāpārbauda vai nav daļiņu klātbūtnes un krāsas izmaiņas. Šķīdumam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/99/127/023
EU/1/99/127/024
EU/1/99/127/025
EU/1/99/127/026
EU/1/99/127/041
EU/1/99/127/042
EU/1/99/127/045
EU/1/99/127/046
EU/1/99/127/047

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 9. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 9. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IntronA 25 miljoni SV/2,5 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons ar šķīdumu injekcijām vai infūzijām satur 25 miljonus SV rekombinantā interferona alfa-2b (Interferon alfa-2b), kas tiek iegūts *E. coli* šūnās ar rekombinantu DNS tehnoloģiju, 2,5 mililitros šķīduma.

Viens ml šķīduma satur 10 miljonus SV interferona alfa-2b.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām vai infūzijām.
Dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hroniskais B hepatīts

Pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku B hepatītu, kas saistīts ar novēroto B hepatīta vīrusa replikāciju (B hepatīta vīrusa DNS (HBV-DNS) un B hepatīta antigēna (HBeAg) klātbūtne), paaugstinātu alanīnaminotransferāžu (ALAT) līmeni un histoloģiski apstiprinātu aknu iekaisumu un/vai fibrozi.

Hroniskais C hepatīts

Pirms ārstēšanas sākšanas ar IntronA jāapsver IntronA un pegilēto interferonu salīdzinošo klīnisko pētījumu rezultāti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pieaugušie pacienti

IntronA ir indicēts pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku C hepatītu, kam ir paaugstināts transamināžu līmenis bez aknu dekompensācijas, un kuri ir pozitīvi uz C hepatīta vīrusa RNS (HCV-RNS) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pie šīs indikācijas IntronA vislabāk ir lietot kombinācijā ar ribavirīnu.

3 gadus veci un vecāki bērni un pusaudži

IntronA indicēts kombinētā shēmā ar ribavirīnu 3 gadus vecu un vecāku bērnu un pusaudžu ārstēšanai, kuriem ir hronisks C hepatīts, iepriekš neārstēts, bez aknu dekompensācijas, un kuri ir HCV-RNS pozitīvi.

Lemjot neatlikt ārstēšanu līdz pieaugušā vecumam, ir svarīgi ņemt vērā, ka kombinētā terapija izraisīja augšanas nomākumu, kā rezultātā dažiem pacientiem pieaugušo vecumā augums bija samazināts. Lēmums veikt ārstēšanu jāpieņem individuāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Matšūnu leukēmija

Matšūnu leukēmijas slimnieku ārstēšanai.

Hroniskā mielogēnā leukēmija

Monoterapija

Pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir Filadelfijas hromosoma vai bcr/abl translokācijas pozitīva hroniska mielogēna leukēmija.

Klīniskā pieredze rāda, ka vairumam ārstēto pacientu ir novērota ievērojama/neliela hematoloģiska vai citogēnētiska atbilde. Kā ievērojama citogēnētiska atbilde ir noteikta robežās $< 34\%$ Ph⁺ leukēmijas šūnas kaulu smadzenēs, turpretim neliela atbilde ir $\geq 34\%$, bet $< 90\%$ Ph⁺ šūnu ir kaulu smadzenēs.

Kombinētā terapija

Lietojot kombinētā terapijā interferonu alfa-2b un citarabīnu (Ara-C) pirmajos 12 mēnešos tika novērota nozīmīgi paaugstināta citogēnētiska atbilde, kā arī ievērojami pagarināta vispārējā dzīvildze līdz trīs gadiem, salīdzinājumā ar interferona alfa 2-b monoterapiju.

Multiplā mieloma

Lieto kā uzturošo terapiju pacientiem, kuri ir ieguvuši objektīvu remisiju (vairāk nekā 50 % mielomas proteīna samazināšanos) pēc sākotnējās indukcijas ķīmijterapijas.

Esošā klīniskā pieredze liecina, ka uzturošā terapija ar interferonu alfa-2b paildina plato fāzi; tomēr ietekme uz vispārējo dzīvildzi nav pārliecinoši pierādīta.

Folikulārā limfoma

Lieto kā papildus ārstēšanas līdzekli lielas tumora masas folikulārai limfomai pie adekvātas kombinētas indukcijas ķīmijterapijas, piem. CHOP līdzīgām shēmām. Lielā tumora masa tiek definēta, ja ir kaut viens no šiem rādītājiem: tumora konglomerāts (> 7 cm), iesaistītas trīs vai vairākas limfmezglu grupas (katra $>$ par 3 cm), ir sistēmas simptomi (svara zudums $> 10\%$, drudzis $> 38^{\circ}\text{C}$ ilgāk par 8 dienām, vai nakts svīšana), liesas palielināšanās zem nabas līmeņa, ievērojams orgānu aizsprostojums vai kompresijas sindroms, acs dobuma vai epidurālās telpas bojājums, serozie izsvīdumi vai leukēmija.

Karcinoīdais audzējs

Lieto karcinoīdo audzēju ar limfmezglu vai aknu metastāzēm un “karcinoīdo sindromu” ārstēšanai.

Laundabīgā melanoma

Kā papildus terapija pacientiem, kuriem melanoma ir izoperēta, bet kam ir augsts sistēmas recidīva risks, t.i. pacienti ar primāru vai recidivējošu (klīniski vai patoloģiski) limfmezglu iesaisti.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt ārsts, kuram ir pieredze slimības ārstēšanā.

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Jāizvēlas piemērota zāļu forma un tās stiprums.

Ja ārstēšanas kursa laikā ar IntronA, jebkādi indikācijai, attīstās blakusparādības, devu lielums jāmaina vai terapija uz laiku jāpārtrauc, kamēr blakusparādības mazinās. Ja persistējoša vai atgriezeniska nepanesība attīstās pēc piemērotu devu pielāgošanas, vai slimība progresē, ārstēšana ar IntronA ir jāpārtrauc. Uzturošo devu shēmām, ievadāmām zem ādas, pēc ārsta ieskatiem, devas ievadīšanu var izdarīt pacients pats.

Hroniskais B hepatīts

Rekomendējamā deva ir diapazonā no 5 līdz 10 miljoniem SV, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), četrus līdz sešus mēnešus ilgi.

Ievadīšanas deva jāsamazina par 50 % tajos gadījumos, kad novēro hematoloģiskas izmaiņas (leikocīti $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocīti $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocīti $< 100\,000/\text{mm}^3$). Ārstēšana jāpārtrauc smagas

leikopēnijas ($< 1\,200/\text{mm}^3$), smagas neitropēnijas ($< 750/\text{mm}^3$) vai smagas trombocitopēnijas ($< 70\,000/\text{mm}^3$) gadījumos.

Ja pēc triju līdz četru mēnešu terapijas seruma HBV-DNS uzlabošanās nenovēro (lietojot maksimālo panesamo devu), IntronA lietošana jāpārtrauc.

Hroniskais C hepatīts

Pieaugušie

Rekomendējamā deva pieaugušiem pacientiem ir 3 miljoni SV IntronA, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), lietojot kā monoterapiju vai kombinācijā ar ribavirīnu.

Bērni no trīs gadu vecuma vai vecāki un pusaudži

IntronA devu 3 miljonus SV/ m^2 ievada subkutāni (zem ādas) trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) kopā ar ribavirīna kapsulām vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai katru dienu divās reizes devās ēšanas laikā (no rīta un vakarā).

(Skatīt ribavirīna kapsulu zāļu aprakstu par ribavirīna kapsulu devām un devu pielāgošanas vadlīnijas pie kombinētās terapijas. Bērni, kas sver < 47 kg, vai arī tie nevar norīt kapsulas, skatīt zāļu aprakstu ribavirīna šķīdumam iekšķīgai lietošanai.)

Pacienti (pieaugušie) ar slimības recidīvu

IntronA lieto kopā ar ribavirīnu. Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 6 mēnešu laikā, pacientus rekomendē ārstēt ar kombinēto IntronA un ribavirīna terapiju vismaz 6 mēnešus.

Iepriekš neārstēti pacienti (pieaugušie)

IntronA iedarbība palielinās lietojot to kopā ar ribavirīnu. Ja ir kontrindikācijas vai nepanesamība pret ribavirīnu, labāk ir lietot vienu pašu IntronA.

- IntronA kombinācijā ar ribavirīnu

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 12 mēnešu laikā, tika rekomendēts ārstēt pacientus ar IntronA un ribavirīnu kombināciju vismaz 6 mēnešus.

Ārstēšanu jāturpina vēl 6 mēnešus (t.i., kopumā 12 mēnešus) pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs pēc 6 ārstēšanas mēnešiem, un kam ir 1. genotipa vīrusi (tika noteikti pirms ārstēšanas uzsākšanas) un augsts vīrusu daudzums pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Lēmums par terapijas pagarināšanu līdz vienam gadam jāpieņem, ņemot vērā citus prognostiskos faktorus (vecums > 40 gadiem, vīriešu dzimums, tiltveida fibroze).

Klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kam nenovēroja virusoloģisku atbildreakciju pēc 6 ārstēšanas mēnešiem (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas), nenovēroja arī noturīgu virusoloģisko atbildreakciju (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas).

- IntronA monoterapija

Optimālais ārstēšanas ilgums tikai ar IntronA vēl nav noteikts, bet ieteiktais ārstēšanas ilgums ir 12 un 18 mēneši.

To rekomendē pacientiem, kuri ir ārstēti tikai ar IntronA vismaz 3 -4 mēnešus, un kuriem HCV-RNS stāvoklis ir noteikts. Ārstēšanu vajadzētu turpināt pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs.

Iepriekš neārstēti pacienti (bērni un pusaudži)

IntronA efektivitāte un drošība kombinācijā ar ribavirīnu tika pētīta iepriekš neārstētiem bērniem un pusaudžiem, kuriem ir hroniskais C hepatīts.

Ārstēšanas ilgums bērniem un pusaudžiem

- 1. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 1 gads. Nav domājams, ka pacientiem, kam virusoloģiska atbildreakcija nerodas pēc 12 nedēļām, veidosies noturīga virusoloģiska atbildreakcija (negatīvas prognozes vērtējums 96 %). Tādēļ bērniem un pusaudžiem, kas saņem IntronA/ribavirīna kombināciju, ieteicams pārtraukt terapiju, ja, salīdzinot ar līmeni pirms terapijas, 12. nedēļā HCV-RNS līmenis mazinājies $< 2 \log_{10}$, vai 24. nedēļā ir nosakāms HCV-RNS līmenis.
- 2./3. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 24 nedēļas.

Matšūnu leukēmija

Rekomendējamā deva ir 2 miljoni SV/m², to ievada zem ādas trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) gan pacientiem, kam izdarīta splenektomija, gan tiem, kam tā nav izdarīta. Ārstējot ar IntronA, vairumam matšūnu leukēmijas slimnieku viena vai vairāku hematoloģisko rādītāju normalizācija notiek viena vai divu mēnešu laikā. Visu triju hematoloģisko rādītāju (granulocītu skaita, trombocītu skaita un hemoglobīna līmeņa) uzlabošanās var prasīt sešus mēnešus vai vairāk. Šī shēma ir jālieto, ja vien slimība ātri neprogresē vai neattīstās smaga nepanesamība.

Hroniskā mielogēnā leukēmija

Rekomendējamā IntronA deva ir 4 līdz 5 miljoni SV/m², ievadot katru dienu zem ādas. Dažiem pacientiem var novērot uzlabošanos, ja IntronA 5 miljoni SV/m² lieto kopā ar citarabīnu (Ara-C) 20 mg/m² ievadot reizi dienā zem ādas 10 dienas mēnesī (līdz maksimālai diennakts devai 40 mg). Kad balto asinsšūnu skaits ir kontrolēts, jāievada maksimāli panesamā deva IntronA (4 līdz 5 miljoni SV/m² dienā), lai uzturētu hematoloģisko remisiju.

Ārstēšana ar IntronA jāpārtrauc, ja 8 līdz 12 nedēļu laikā nav iegūta vismaz daļēja hematoloģiska remisija vai klīniski nozīmīga šūnu skaita samazināšanās.

Multiplā mieloma

Uzturošā terapija

Pacientiem, kuri atrodas plato fāzē (mielomas proteīns samazinās vairāk nekā par 50 %) pēc sākotnējās indukcijas ķīmijterapijas, interferons alfa-2b var tikt lietots kā monoterapija, zem ādas, devā 3 miljoni SV/m² trīs reizes nedēļā (katru otro dienu).

Folikulārā limfoma

Kopā ar ķīmijterapiju, interferons alfa-2b var tikt ievadīts zem ādas, devā 5 miljoni SV trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) 18 mēnešus ilgi. Vēlams lietot CHOP līdzīgas shēmas, bet klīniskā pieredze ir pieejama tikai ar CHVP (ciklofosfamīda, doksorubicīna, teniposida un prednizolona kombinācija).

Karcinoīdais audzējs

Parastā deva ir 5 miljoni SV (3 līdz 9 miljoni SV), ievada zem ādas trīs reizes nedēļā (katru otro dienu). Pacientiem ar ielaistu slimību varētu būt nepieciešama dienas deva 5 miljoni SV. Ārstēšanu īslaicīgi jāpārtrauc ķirurģiskas terapijas laikā un pēc tās. Ārstēšana jāturpina tik ilgi, cik ilgi pacientam novēro interferona alfa-2b terapijas efektivitāti.

Laundabīgā melanoma

Kā indukcijas terapija, interferons alfa-2b tiek ievadīts intravenozi devā 20 miljoni SV/m² dienā piecas dienas pēc kārtas vienu nedēļu četru nedēļu laika periodā; aprēķināto interferona alfa-2b devu pievieno 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumam injekcijām un ievada kā 20 minūšu ilgu infūziju (skatīt 6.6. apakšpunktu). Uzturošai terapijai rekomendējamā deva ir 10 miljoni SV/m² zem ādas trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) 48 nedēļas ilgi.

Ja interferona alfa-2b lietošanas laikā attīstās smagas blakusparādības, it īpaši, ja granulocītu skaits samazinās līdz $< 500/\text{mm}^3$ vai alanīnaminotransferāzes/aspartāminotransferāzes (ALAT/ASAT) paaugstinās vairāk nekā 5 reizes virs normas augšējās robežas, ārstēšana uz laiku jāpārtrauc, kamēr blakusparādības mazinās. Ārstēšana ar interferonu alfa-2b jāatsāk, lietojot par 50 % mazāku devu. Ja nepanesamība saglabājas pēc devu samazināšanas vai ja granulocītu skaits samazinās līdz $< 250/\text{mm}^3$ vai ALAT/ASAT 10 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, ārstēšana ar interferonu alfa-2b jāpārtrauc.

Lai gan optimālā (minimālā) deva nav zināma, pilnai terapeitiskās efektivitātes nodrošināšanai jālieto rekomendētā deva, piemērojot devas modifikāciju toksicitātes dēļ, vadoties pēc iepriekšējā apraksta.

IntronA var tikt ievadīts lietojot gan sterilas stikla, gan plastmasas vienreizējās lietošanas šļirces.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smaga sirds slimība anamnēzē, piem., nekontrolēta sastrēguma sirds mazspēja, nesens miokarda infarkts, smagi sirds ritma traucējumi.
- Smaga aknu vai nieru disfunkcija; arī tā, ko rada metastāzes.
- Epilepsija un/vai centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Hronisks hepatīts ar dekompensētu aknu cirozi.
- Hronisks hepatīts pacientiem, kuri pašreiz vai nesen tikuši ārstēti ar imūnsupresīviem medikamentiem, izņemot īslaicīgu kortikosteroīdu atcelšanu.
- Autoimūnais hepatīts; anamnēzē autoimūna slimība; imūnsupresēti transplantātu recipienti.
- Iepriekšēja vairogdziedzera slimība, izņemot, ja to var kontrolēt ar vispārpieņemto terapiju.
- IntronA kombinācijā ar telbivudīnu.

Bērni un pusaudži

- Smagi psihiski traucējumi, sevišķi smaga depresija, pašnāvnieciskas domas vai pašnāvības mēģinājums, pašlaik vai šādi traucējumi anamnēzē.

Kombinēta terapija ar ribavirīnu

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju IntronA kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna zāļu aprakstu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Psihiski un centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi

Dažiem pacientiem ārstēšanas laikā ar IntronA un arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas visbiežāk vēl vismaz sekojošos 6 mēnešus, novērotas smagas pakāpes CNS reakcijas, īpaši depresija, pašnāvības domas un pašnāvības mēģinājums. Terapijas laikā un turpmāko 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas laikā bērniem un pusaudžiem tika biežāk novērotas domas par pašnāvību vai pašnāvības mēģinājums, salīdzinājumā ar pieaugušajiem (2,4 % , salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, arī bērniem un pusaudžiem radās citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nelīdzsvarotība un miegainība). Lietojot alfa interferonus, novērotas citas CNS reakcijas, tostarp agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem, t.sk., slepkavnieciskas tieksmes), bipolāri traucējumi, mānija, apjukums un psihiskā stāvokļa pārmaiņas. Ja parādās jebkādas psihisku traucējumu pazīmes vai simptomi, pacienti ir rūpīgi jānovēro. Ja šādi simptomi parādās, ārstam, kas ir izrakstījis zāles, ir jāatceras šo potenciālo nelabvēlīgo blakusparādību nopietnība un jāapsver adekvātas terapijas ordinēšanas nepieciešamība. Ja psihiskie simptomi turpinās vai saasinās, vai novēro domas par pašnāvību vai slepkavnieciskas tieksmes, ieteicams pārtraukt IntronA lietošanu, novērot pacientu un veikt atbilstošu psihiatrisku aprūpi.

Pacienti, kuriem bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik:

ja ārstēšanas laikā ar alfa-2b interferonu ir nepieciešams novērtēt pieauguša pacienta stāvokli, kam ir bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik, tad to vajadzētu ordinēt tikai pēc atbilstošas psihisko traucējumu individuālas diagnostikas un terapijas veikšanas.

- Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar esošiem vai iepriekš bijušiem smagiem psihiskiem traucējumiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti, kuri lieto prereibinošas vielas (arī ļaunprātīgā nolūkā):

ar HCV inficētajiem pacientiem, kuri vienlaikus lieto apreibinošas vielas (alkoholu, marihuānu u.c.), ir palielināts psihisku traucējumu rašanās vai jau esošu psihisku traucējumu pastiprināšanās risks, ja viņi tiek ārstēti ar alfa interferonu. Ja ārstēšanu ar alfa interferonu šādiem pacientiem uzskata par nepieciešamu, pirms terapijas uzsākšanas rūpīgi jāizvērtē psihiska rakstura blakusslimības un citu apreibinošu vielu lietošanas iespējamība un šie stāvokļi attiecīgi jākorrigē. Ja nepieciešams, pacienta stāvokļa izvērtēšanai un viņa ārstēšanai un apsekošanai jāapsver iespēja pielietot starpdisciplināru pieeju, piesaistot psihiatru vai atkarību speciālistu. Ārstēšanas laikā un arī pēc tās pārtraukšanas pacienti rūpīgi jānovēro. Ja atkārtojas vai attīstās psihiski traucējumi, ieteicama agrīna iejaukšanās.

Bērnu un pusaudžu populācija: Augšana un attīstība (hroniska C hepatīta gadījumā)

Līdz 48 nedēļas ilga interferona (standarta un pegilētā)/ribavirīna kombinētas terapijas kursa laikā 3 - 17 gadus veciem pacientiem bieži novērots svara zudums un kavēta augšana (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Par ilgāku laiku pieejamie dati par bērniem, kuri saņēmuši kombinētu terapiju ar standarta interferonu/ribavirīnu, arī liecina par nozīmīgi kavētu augšanu (augšanas ātruma samazināšanos par > 15 procentilēm, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) 21 % bērnu (n=20), neraugoties uz to, ka terapija pārtraukta pirms vairāk nekā 5 gadiem. Dati par pieaugušā augumu bija pieejami 14 no šiem bērniem, un tie liecināja, ka 12 pacientiem 10 līdz 12 gadus pēc ārstēšanas beigām joprojām bija auguma deficīts >15 procentilēm.

Bērnu ieguvuma/riska vērtēšana katrā konkrētajā gadījumā

Paredzamais terapijas sniegtais ieguvums rūpīgi jāvērtē, ievērojot klīnisko pētījumu laikā ar bērniem un pusaudžiem iegūtos attiecīgos drošības datus (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

- Ir būtiski ievērot, ka kombinēta terapija ir izraisījusi augšanas nomākumu, kā rezultātā dažiem pacientiem pieaugušo vecumā augums bija samazināts.
- Šis risks jāvērtē, ņemot vērā bērna slimības parametrus, piemēram, pierādījumus par slimības progresēšanu (īpaši fibrozi), blakusslimībām, kas var negatīvi ietekmēt slimības progresēšanu (piemēram, vienlaicīgu HIV infekciju), kā arī prognostiskos atbildreakcijas faktorus (HCV genotipu un vīrusu slodzi).

Lai mazinātu augšanas nomākuma risku, kad vien iespējams, bērns jāārstē pēc pubertātei raksturīgās straujās augšanas. Datu par ilgtermiņa ietekmi uz dzimumnobriešanu nav.

Hipersensitivitātes reakcijas

Akūtas hipersensitivitātes reakcijas (piem. nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhu spazmas, anafilakse) pēc interferona alfa-2b ievadīšanas IntronA lietošanas laikā ir novērotas reti. Ja šādas reakcijas attīstās, medikamenta lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāsāk atbilstoša ārstēšana. Pārejoši izsitumi nav iemesls terapijas pārtraukšanai.

Nevēlamas blakusparādības, tostarp arī asinsreci raksturojošo parametru vērtību palielināšanās un aknu darbības traucējumi

Mērenas līdz smagas blakusparādības var radīt nepieciešamību mainīt slimnieka devu režīmu, vai dažos gadījumos beigt terapiju ar IntronA. IntronA paaugstina aknu dekompensācijas un pacientu ar aknu cirozi nāves risku.

Slimniekiem ar hronisku hepatītu jāpārtrauc IntronA lietošana, ja attīstās asins recēšanas traucējumi, kas var liecināt par aknu dekompensāciju.

Ikviens slimnieks, kam attīstās aknu funkciju traucējumi ārstēšanās laikā ar IntronA, ir rūpīgi jānovēro un ārstēšana jāpārtrauc, ja pazīmes un simptomi progresē.

Aknu cirozes pacientiem regulāri jāpārbauda aknu enzīmu līmenis un aknu darbība.

Hipotensija

IntronA terapijas laikā vai līdz pat divām dienām pēc tās, var rasties hipotensija un var būt nepieciešama atbilstoša ārstēšana.

Nepieciešama adekvāta hidratācija

Pacientiem, kuri saņem terapiju ar IntronA, ir jāuztur adekvāta hidratācija, jo dažiem no tiem tika novērota ar šķidruma zudumu saistīta hipotensija. Var būt nepieciešama šķidrumu aizvietošana ar šķidrumu aizvietojošu līdzekli.

Drudzis

Lai gan drudzis var būt saistīts ar gripai līdzīgiem simptomiem, ko parasti novēro interferona terapijas laikā, nevar izslēgt arī citus ilgstoša drudža iemeslus.

Pacienti ar novājinām slimībām

IntronA jālieto piesardzīgi novājinātiem pacientiem, kam anamnēzē ir plaušu slimība (piem., hroniska obstruktīva plaušu saslimšana) vai cukura diabēts ar tieksmi uz ketoacidozi. Piesardzība jāievēro pacientiem ar asins recēšanas traucējumiem (piem., tromboflebītu, plaušu embolismu) vai smagu kaulu smadzeņu nomākumu.

Plaušu slimības

Pacientiem ārstētiem ar interferonu alfa, ieskaitot IntronA, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ikvienam pacientam, kam attīstās drudzis, klepus, aizdusa vai citi elpošanas traucējumi ir jāizdara krūšu rentgenogramma. Ja krūšu rentgenuzņēmumā ir norādes par plaušu infiltrātiem vai ir pierādījumi plaušu funkciju traucējumiem, pacients rūpīgi jānovēro, un, ja vajadzīgs, ārstēšanu ar interferonu alfa jāpārtrauc. Lai gan vairumā gadījumu tas novērots hroniskā C hepatīta pacientiem, kas ārstēti ar interferonu alfa, līdzīgi simptomi novēroti arī onkoloģiskiem slimniekiem, kuri saņem ārstēšanu ar interferonu alfa. Strauja interferona alfa ievadīšanas pārtraukšana un ārstēšana ar kortikosteroīdiem, iespējams, ir saistīta ar blakusparādību izzušanu plaušās.

Oftalmoloģiski traucējumi

Oftalmoloģiski traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu) ieskaitot asinsizplūdumus tīklenē, vates veida eksudātus, serozu tīklenes atslāņošanu un tīklenes artēriju vai vēnu trombozi, tika novēroti ļoti retos gadījumos pēc interferonu alfa terapijas. Visiem pacientiem sākumā ir jāpārbauda redze. Ikvienam pacientam, kurš sūdzas par redzes asuma vai redzes lauku izmaiņām, vai sūdzas par citiem ar redzi saistītiem simptomiem IntronA terapijas laikā, ir neatliekami jāveic pilnīga acs izmeklēšana. Regulāras redzes pārbaudes IntronA lietošanas laikā tiek īpaši rekomendētas pacientiem, kam retinopātija var būt saistīta ar cukura diabētu vai hipertensiju. Ir jāapsver IntronA terapijas pārtraukšana pacientiem, kuriem parādās jauni vai arī pasliktinās jau esošie oftalmoloģiskie traucējumi.

Apziņas aptumšošanās, koma un encefalopātija

Ļoti svarīgi, ka dažiem slimniekiem, parasti gados vecākiem cilvēkiem saņemot lielas devas, tika novērota apziņas aptumšošanās un koma, tai skaitā arī encefalopātijas gadījumi. Lai arī vispār šie stāvokļi ir atgriezeniski, dažiem slimniekiem pilnīga simptomu izzušana notika laikā līdz pat trīs nedēļām. Ļoti reti pēc lielām IntronA devām ir novērotas krampju lēkmes.

Pacienti ar esošām sirds slimībām

Pieauguši pacienti, kuri slimojuši ar miokarda infarktu un/vai kuriem ir sirds mazspēja, bijuši vai pastāv ritma traucējumi, un kam nepieciešama IntronA terapija, ir rūpīgi jānovēro. Slimniekiem, kam ir sirdsdarbības traucējumi un/vai ir vēža vēlīnā stadija, jāpieraksta elektrokardiogramma pirms kursa un ārstēšanas kursa laikā. Sirds aritmijas (pirmām kārtām supraventrikulārās) parasti padodas konvencionālai terapijai, bet var radīt nepieciešamību pārtraukt IntronA terapiju. Nav datu par bērniem un pusaudžiem, kam anamnēzē ir sirds slimība.

Hipertrigliceridēmija

Tika novērota hipertrigliceridēmija un dažkārt pat smaga hipertrigliceridēmijas saasināšanās. Tādēļ rekomendē kontrolēt lipīdu līmeni.

Pacienti ar psoriāzi un sarkoidozi

Pastāv novērojumi, ka interferons alfa saasina simptomus psoriāzes un sarkoidozes slimniekiem, tāpēc IntronA šiem psoriāzes un sarkoidozes pacientiem būtu jālieto tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku.

Nieru un aknu transplantāta atgrūšana

Sākotnējie dati liecina, ka alfa interferona terapija var būt saistīta ar palielinātu nieru transplantāta atgrūšanas biežumu. Ziņots arī par aknu transplantāta atgrūšanu.

Autoantivielu un autoimūni traucējumi

Dažādu autoantivielu un autoimūnu traucējumu rašanās ir novērota ārstēšanas laikā ar alfa interferoniem. Var palielināties risks predisponētiem pacientiem pret autoimūnu traucējumu rašanos. Pacienti ar pazīmēm vai simptomiem, kas ir savienojami ar autoimūniem traucējumiem ir rūpīgi jānovēro, un iespējamais terapeitiskais risks turpmākai terapijai ar interferonu ir jāpārskata (skatīt arī 4.4. apakšpunktu Hroniskais C hepatīts, monoterapija (vairogdziedzera patoloģijas) un 4.8. apakšpunktu).

Ziņots par *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindroma rašanās gadījumiem pacientiem ar hronisku C hepatītu, ko ārstē ar interferonu. Šis sindroms ir granulomatozs iekaisīgs traucējums, kas skar acis, dzirdes sistēmu, mīksto smadzeņu apvalkus un ādu. Ja ir aizdomas par VKH sindroma rašanos, jāpārtrauc pretvīrusu terapija un jāapsver terapija ar kortikosteroīdiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vienlaicīga ķīmijterapija

IntronA kombinēta ievadīšana ar citiem ķīmijterapijas preparātiem (piem., Ara-C, ciklofosfamīds, doksorubicīns, tenipozīds) var radīt paaugstinātu toksicitātes risku (smagums un ilgums), kas var apdraudēt dzīvību, vai būt letāls kā rezultāts vienlaicīgai zāļu ievadīšanai. Visbiežāk novērotie potenciāli dzīvību apdraudošie vai letālie blakusefekti ir mukozīts, caureja, neitropēnija, nieru mazspēja un elektrolītu sastāva izmaiņas. Paaugstināta toksicitātes riska dēļ, rūpīgi jāpiemēro devas gan IntronA, gan ķīmijpreparātiem, tos ievadot vienlaicīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu). Lietojot IntronA kopā ar hidroksiurīnvielas preparātiem, var palielināties ādas vaskulīta sastopamības biežums un smaguma pakāpe.

Hroniskais C hepatīts

Kombinēta terapija ar ribavirīnu

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna zāļu aprakstu.

Visiem hroniskā C hepatīta slimniekiem pirms iekļaušanas pētījumos, tika veikta aknu biopsija, bet atsevišķos gadījumos (t.i. pacientiem ar 2. un 3. genotipu) ārstēšana var būt iespējama arī bez histoloģiskā apstiprinājuma. Parasti ārstēšanas vadlīnijās jābūt norādītam, vai pirms ārstēšanas uzsākšanas aknu biopsija ir nepieciešama.

Monoterapija

Reti tiem pieaugušiem pacientiem, kuri ārstējas no hroniska C hepatīta ar IntronA, attīstās vairogdziedzera patoloģijas, vai nu hipotireoīda vai hipertireoīda rakstura. Klīniskos pētījumos, lietojot IntronA, pavisam 2,8 % slimnieku attīstās vairogdziedzera traucējumi. Šie traucējumi tika novērsti ar konvencionālo vairogdziedzera disfunkcijas terapiju. Mehānisms, kā IntronA var izmainīt vairogdziedzera stāvokli, nav zināms. Pirms IntronA lietošanas hroniska C hepatīta ārstēšanai, jānosaka vairogdziedzera stimulējošā hormona (TSH) līmenis serumā. Jebkuri vairogdziedzera traucējumi, ko atklāj šai laikā, ir jāārstē ar konvencionālu terapiju. Ārstēšanu ar IntronA var sākt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar medikamentu palīdzību. Ja IntronA ārstēšanas kursa laikā pacientam attīstās simptomi, kas liecina par iespējamu vairogdziedzera disfunkciju, jānovērtē TSH līmenis. Eksistējot vairogdziedzera disfunkcijai, ārstēšanu ar IntronA var turpināt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar zāļu palīdzību. IntronA lietošanas pārtraukšana nav novērsusi vairogdziedzera disfunkciju, kas radusies terapijas laikā (skatīt arī Papildu vairogdziedzera kontrole, kas ir specifiska bērniem un pusaudžiem).

Papildu vairogdziedzera kontrole, kas ir specifiska bērniem un pusaudžiem

Aptuveni 12 % bērnu, kas ārstēti ar interferona alfa-2b un ribavirīna kombinēto terapiju, paaugstinājās vairogdziedzera stimulējošā hormona (TSH) līmenis. Vēl 4 % līmenis uz laiku pazeminājās zem normas apakšējā līmeņa. Pirms sākt IntronA terapiju, jāpārbauda TSH līmenis, un jebkādas vairogdziedzera patoloģijas, kas tiek atklātas šajā brīdī, jāārstē ar standarta terapiju. IntronA terapiju

var sākt, ja TSH līmeni ar zālēm var noturēt normas robežās. Ārstēšanas laikā ar interferonu alfa-2b un ribavirīnu novērota vairogdziedzera disfunkcija. Ja tiek atklātas vairogdziedzera patoloģijas, jāpārbauda pacienta vairogdziedzera stāvoklis un jāārstē atbilstoši klīniskajām indikācijām. Bērniem un pusaudžiem ik pēc 3 mēnešiem jāveic izmeklējumi, lai noskaidrotu, vai nav vairogdziedzera disfunkcijas (piemēram, TSH).

HCV/HIV vienlaicīgā infekcija

Pacientiem, kam ir vienlaikus infekcija ar HIV, un kuri saņem augstu aktīvu antiretrovirālu terapiju (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy* HAART) var pieaugt pienskābās acidozes attīstības risks. Piesardzība būtu jāievēro ja papildus HAART terapijai sāk lietot IntronA un ribavirīnu (skatīt ribavirīna zāļu aprakstu). Pacientiem, kas saņem IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai.

Vienlaicīgi inficētiem pacientiem ar progresējošu cirozi, saņemot HAART var pieaugt aknu dekompensācijas risks līdz pat letālam iznākumam. Papildus ārstēšana ar alfa interferoniem vieniem pašiem vai kombinācijā ar ribavirīnu var izsaukt riska pieaugumu šādiem pacientiem.

HCV/HBV vienlaicīga infekcija

Ir ziņots par B hepatīta reaktivācijas gadījumiem (dažiem ar smagām sekām) ar interferonu ārstētiem pacientiem, kas bija vienlaicīgi inficēti ar B un C hepatīta vīrusiem. Šādi reaktivācijas gadījumi, šķiet, ir reti.

Pirms sākt interferona terapiju C hepatīta ārstēšanai, visi pacienti ir jāizmeklē, vai viņiem nav B hepatīta; pacienti, kas ir inficēti gan ar B, gan C hepatītu, pēc tam ir jānovēro un jāārstē atbilstoši spēkā esošajām klīniskajām vadlīnijām.

Dentālie un periodontālie bojājumi

Lietojot vienlaicīgi IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par dentāliem un periodontāliem bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju, parādījās sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Pacientiem ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja novēro šādu reakciju, tad pēc tam tiek ieteikts kārtīgi izskalot muti.

Laboratorijas testi

Jānosaka standarta hematoloģiskie un asins bioķīmiskie rādītāji (pilna asins aina un leukocītu formula, trombocītu skaits, elektrolīti, aknu fermenti, seruma proteīni, seruma bilirubīns un seruma kreatinīns) visiem pacientiem pirms ārstēšanas un periodiski ārstēšanās laikā ar IntronA.

Ārstējot B vai C hepatītu, rekomendējama pārbažu biežums ir 1.,2.,4.,8.,12.un 16. nedēļa, un pēc tam katru otro mēnesi visu ārstēšanas laiku. Ja ALAT aktivitāte strauji paaugstinās IntronA lietošanas laikā, divas vai vairāk reizes pārsniedzot sākotnējo līmeni, IntronA terapiju var turpināt, ja netiek novērotas aknu mazspējas pazīmes un simptomi. Laikā, kad ir paaugstināta ALAT koncentrācija, ar divu nedēļu intervālu jākontrolē šādu aknu darbības analīžu rezultāti: ALAT, protrombīna laiks, sārmainā fosfatāze, albumīns un bilirubīns.

Pacientiem, ko ārstē no ļaundabīgas melanomas, aknu funkcijām un leukocītu skaitam un formulai jāseko ik nedēļas indukcijas terapijas fāzē, un ik mēnesi uzturošas terapijas fāzē.

Efekts uz auglību

Interferons var pasliktināt auglību (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu)

Svarīga informācija par kādu no IntronA sastāvdaļām

2,5 ml šo zāļu satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija, t. i., tās „praktiski nesatur nātriju”.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Narkotiskās vielas, miega un sedatīvie līdzekļi vienlaikus ar IntronA jālieto piesardzīgi.

Mijiedarbība starp IntronA un citiem medikamentiem nav pilnībā izvērtēta. Jāievēro piesardzība lietojot IntronA kombinācijā ar citiem potenciāli mielosupresīviem līdzekļiem.

Interferoni var ietekmēt oksidatīvos vielmaiņas procesus. Tas jāņem vērā, lietojot vienlaicīgi ar medikamentiem, kuri tiek šādā veidā metabolizēti, kā ksantīna atvasinājumi teofilīns vai aminofilīns. Vienlaicīgas lietošanas laikā ar ksantīna atvasinājumiem, jānosaka teofilīna līmenis serumā un, ja nepieciešams, jāpiemēro devas.

Pacienti, kas ārstēti ar interferonu alfa, ieskaitot IntronA, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

IntronA kombinēta ievadīšana ar citiem ķīmijterapijas preparātiem (piem., Ara-C, ciklofosfamīds, doksorubicīns, tenipozīds) var radīt paaugstinātu toksicitātes risku (smagums un ilgums) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju IntronA kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna zāļu aprakstu.

Klīniskajā pētījumā, kurā pētīta 600 mg telbivudīna dienā kombinācija ar 180 mikrogramiem pegilēta alfa-2a interferona, iegūtie rezultāti liecina, ka šī kombinācija ir saistīta ar paaugstinātu perifērās neiropātijas risku. Šo traucējumu mehānisms nav zināms (skatīt telbivudīna zāļu apraksta 4.3., 4.4. un 4.5.4. apakšpunktu). Turklāt kombinācijā ar interferoniem lietota telbivudīna drošība un efektivitāte hroniska B hepatīta ārstēšanai nav pierādīta. Tādēļ IntronA lietošana kombinācijā ar telbivudīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Ārstējot sievietes ar cilvēku leukocītu interferonu novēroja estradiola un progesterona koncentrācijas samazināšanos serumā.

IntronA ar piesardzību jālieto fertīliem vīriešiem.

Kombinēta terapija ar ribavirīnu

Lietojot grūtniecības laikā, ribavirīns izraisa nopietnus iedzimtus defektus. Sievietēm, kuras lieto IntronA kombinācijā ar ribavirīnu, jāievēro ārkārtīga piesardzība, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos (arī sievietēm, kuru dzimumpartneris lieto šo kombināciju). Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Vīriešiem vai viņu dzimumpartnerēm ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jāizmanto efektīva kontracepcijas metode (skatīt ribavirīna zāļu aprakstu).

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu pa interferona alfa-2b lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. IntronA var lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku embrijam.

Kombinētā terapija ar ribavirīnu

Ribavirīna terapija grūtniecēm ir kontrindicēta.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai šī medikamenta sastāvdaļas izdalās ar mātes pienu. Iespējamo izraisīto blakusefektu dēļ zīdaiņiem, pirms ārstēšanas sākšanas zīdīšanu vajadzētu pārtraukt.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacienti, kuriem attīstās nogurums, miegainība vai apjukums IntronA terapijas laikā, ir jāiesaka izvairīties no satiksmes līdzekļu vadīšanas un iekārtu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju IntronA kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna zāļu aprakstu.

Klīniskos pētījumos, kuri veikti plašam indikāciju spektram un plašā devu diapazonā (no 6 miljonus SV/m²/nedēļā matšūnu leukēmijas gadījumā līdz pat 100 miljonus SV/m²/nedēļā melanomas gadījumā), visbiežāk novērotās blakusparādības ir drudzis, nogurums, galvassāpes un muskuļu sāpes. Drudzis un nogurums bija atgriezeniski, atkarīgi no devas, tie izzuda 72 stundu laikā, pārtraucot vai izbeidzot ārstēšanu.

Pieaugušie

C hepatīta slimnieku populācijā veikto klīnisko pētījumu laikā pacienti vienu gadu saņēma IntronA – gan monoterapijas veidā, gan kombinācijā ar ribavirīnu. Šo klīnisko pētījumu laikā visi pacienti 3 reizes nedēļā saņēma 3 miljonus SV IntronA. **1. tabulā** ir norādīts klīnisko pētījumu laikā vienu gadu ārstētajiem pacientiem, kuri agrāk terapiju nav saņēmuši, aprakstīto nevēlamo, ar terapiju saistīto blakusparādību biežums. Parasti blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas. **1. tabulā** nosaukto nevēlamo blakusparādību biežumu pamato klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Klīnisko pētījumu laikā un pēc IntronA reģistrācijas novērotās nevēlamās blakusparādības, preparātu lietojot monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas Ļoti bieži: Bieži: Retāk: Reti: Nav zināmi:	Faringīts*, vīrusinfekcija* Bronhīts, sinusīts, herpes simplex (rezistenta), rinīts Bakteriāla infekcija Pneimonija [§] , sepse B hepatīta reaktivācija pacientiem ar HCV/HBV vienlaicīgu infekciju
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nav zināmi:	Leikopēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija, limfopēnija Aplastiska anēmija Asins sarkano šūnu aplāzija, idiopātiska trombocitopēniskā purpura, trombotiskā trombocitopēniskā purpura
Imūnās sistēmas traucējumi[§] Ļoti reti: Nav zināmi:	Sarkoidoze, sarkoidozes saasinājums Sistēmiskā sarkanā vilkēde, vaskulīts, reimatoīdais artrīts (jauns vai paasinājums), Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms, akūtas hipersensitivitātes reakcijas, tai skaitā

	nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhokonstrikcija, anafilakse ^s
Endokrīnās sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipotireoze ^s , hipertireoze ^s Diabēts, diabēta saasinājums
Vielmaiņa un uztures traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Anoreksija Hipokalcēmija, dehidratācija, hiperurikēmija, slāpes Hiperglikēmija, hipertrigliceridēmija ^s , apetītes pieaugums
Psihiskie traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži: Reti: Ļoti reti: Nav zināmi:	Depresija, bezmiegs, trauksme, emocionālā labilitāte*, satraukums, nervozitāte Apjukums, miega traucējumi, samazināta dzimumtieksme Domas par pašnāvību Pašnāvība, pašnāvības mēģinājumi, agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), psihozes, arī halucinācijas Pašnāvības domas, izmaiņas domāšanas procesā ^s , mānija, bipolāri traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži: Retāk: Ļoti reti: Nav zināmi:	Reibonis, galvassāpes, apgrūtināta koncentrēšanās, sausuma sajūta mutē Trīce, parestēzija, hipoestēzija, migrēna, pietvīkums, miegainība, garšas sajūtas pārmaiņas Perifērā neiropātija Cerebrovaskulārā asiņošana, cerebrovaskulārā išēmija, lēkmes, apziņas traucējumi, encefalopātija Mononeiropātijas, koma ^s
Acu bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Reti: Nav zināmi	Neskaidra redze Konjunktivīts, redzes traucējumi, asaru dziedzeru darbības traucējumi, sāpes acī Asinsizplūdumi tīklenē ^s , retinopātijas (tai skaitā makulas tūska), tīklenes artēriju vai vēnu tromboze ^s , optiskais neirīts, papilloedēma, redze asuma vai laukuma zudums, vates veida eksudāti ^s Seroza tīklenes atslāņošanās
Ausu un labirinta bojājumi Bieži: Ļoti reti:	Vertigo, troksnis ausīs Dzirdes zudums, dzirdes traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi Bieži: Retāk: Reti: Ļoti reti: Nav zināmi:	Sirdsklauves, tahikardija Perikardīts Kardiomiopātija Miokarda infarkts, sirds išēmija Sastrēguma sirds mazspēja, izsvīdums perikardā, aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipertensija Perifērā išēmija, hipotensija ^s
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Dispnoja*, klepus* Deguna asiņošana, elpošanas traucējumi, aizlikts deguns, rinoreja, neproduktīvs klepus Plaušu infiltrāti ^s , pneimonīts ^s

Nav zināmi:	Plaušu fibroze, plaušu arteriālā hipertensija [#]
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nav zināmi:	Slikta dūša/vemšana, sāpes vēderā, caureja, stomatīts, dispepsija Čūlains stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, glosīts, smaganu iekaisums, aizcietējums, mīksti izkārnījumi Pankreatīts, išēmisks kolīts, čūlains kolīts, smaganu asiņošana Parodontozi bojājumi (nekonkretizēti), zobu bojājumi (nekonkretizēti) [§] , mēles pigmentācija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Aknu palielināšanās Hepatotoksicitāte (līdz pat letālam iznākamam)
Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Alopēcija, nieze*, sausa āda*, izsitumi*, pastiprināta svīšana Psoriāze (jauna vai saasinājums) [§] , makulopapulāri izsitumi, eritematozi izsitumi, ekzēma, eritēma, ādas funkciju traucējumi Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermālā nekrolīze, <i>erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Mialģija, artralģija, sāpes muskuļos un kaulos Artrīts Rabdomiolīze, miozīts, krampji kājās, muguras sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Bieža urīnēšana Nieru darbības traucējumi, nieru nepietiekamība, nefrotiskais sindroms
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības: Bieži	Amenoreja, sāpes krūtīs, dismenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā*, nogurums, drebuļi, drudzis [§] , gripai līdzīgi simptomi [§] , astēnija, uzbudināmība, sāpes krūtīs, vārgums Sāpes injekcijas vietā Nekroze injekcijas vietā, sejas pietūkums
Izmeklējumi Ļoti bieži:	Ķermeņa masas samazināšanās

*Šīs parādības biežāk tika novērotas lietojot vienu pašu IntronA

[§]Skatīt 4.4. apakšpunktu

[#]Klases apzīmējums interferonu saturošām zālēm, skatīt turpmāk Plaušu arteriālā hipertensija.

Šādas blakusparādības tika novērotas arī lietojot IntronA vienu pašu.

Blakusparādības, kuras tika novērotas ārstējot hronisko C hepatītu ar IntronA, tika novērotas arī pie citām indikācijām blakusparādību skaits atsevišķos gadījumos pieaug atkarībā no devas. Piemēram, pētījumos novēroja, ka ārstējot melanomas pacientus ar IntronA papildterapiju un lietojot lielas devas, sekojošo blakusparādību: nogurums, drudzis, mialģija, neitropēnija/anēmija, apetītes zudums, slikta dūša un vemšana, caureja, drebuļi, gripai līdzīgi simptomi, depresija, matu izkrišana, garšas sajūtas pārmaiņas un reibonis, gadījumu skaits bija lielāks nekā pētījumos pie C hepatīta. To smagums

attiecīgi pieaug lietojot lielu devu terapiju (3. un 4. pakāpe pēc PVO klasifikācijas, attiecīgi 66 % un 14 % no pacientiem). Salīdzinājumā ar vieglām līdz vidēji smagām blakusparādībām, kas parasti attiecas uz mazākām devām. Blakusparādības parasti novērsa piemeklējot attiecīgo devu.

Sirds-asinsvadu (SAV) blakusparādības, it īpaši aritmija, vairumā gadījumu bija saistīta ar jau esošu SAV slimību un iepriekšējo ārstēšanos ar kardiotoksiskiem preparātiem. (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacienti bez sirds slimības anamnēzē reti tika novērota pārejoša atgriezeniska kardiomiopātija, kas var izzust pēc alfa interferona lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot interferonu alfa saturošas zāles, īpaši pacientiem ar plaušu arteriālas hipertensijas (PAH) riska faktoriem (piemēram, portāla hipertensija, HIV infekcija, ciroze), ziņots par PAH gadījumiem. Par notikumiem ziņoja dažādos laika punktos, parasti dažus mēnešus pēc ārstēšanas ar interferonu alfa uzsākšanas.

Liela daudzveidība autoimūno un imūnstarpnieku traucējumu tika novēroti lietojot alfa interferonus, t.sk. vairogdziedzera traucējumi, sistēmiskā sarkanā vilkēde, reimatoīdais artrīts (jauns vai saasinājums), idiopātiska un trombotiskā trombocitopēniskā purpura, vaskulīts, neitropātijas, ieskaitot mononeitropātijas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Klīniski nozīmīgas laboratorisko rādītāju izmaiņas visbiežāk novērotas, lietojot par 10 miljoniem SV dienā lielākas devas, tai skaitā granulocītu un limfocītu skaita samazināšanās, hemoglobīna līmeņa, trombocītu skaita samazināšanās; pieaug sārmainās fosfatāzes, ZBH, seruma kreatinīna un seruma urīnvielas slāpekļa līmenis. Ziņots par vidēji smagu un parasti atgriezenisku pancitopēniju. Palielināti seruma ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) līmeņi ir atzīmēti kā novirze no normas dažiem ar hepatītu neslimojošiem slimniekiem, un arī dažiem slimniekiem ar hronisko B hepatītu, vienlaicīgi ar vīrusa DNSp izzušanu.

Bērnu un pusaudžu populācija

Hroniskais C hepatīts - kombinētā terapija ar ribavīrnu

Klīniskajos pētījumos ar 118 bērniem un pusaudžiem (3 – 16 gadus veciem) 6 % pārtrauca ārstēšanu blakusparādību dēļ. Kopumā blakusparādību raksturojums nelielajā bērnu un pusaudžu grupā, kas tika pētīta, līdzinājās pieaugušajiem novērotajam, lai gan radās bērnu grupai specifiska nevēlama blakusparādība - augšanas nomākums, jo ārstēšanas laikā tika novērota auguma garuma percentīles (vidējā percentīles samazināšanās par 9 procentilēm) un ķermeņa masas percentīles samazināšanās (vidējās percentīles samazināšanās par 13 procentilēm). 5 gadu novērošanas periodā pēc ārstēšanas bērnu vidējā auguma garuma percentīle bija 44., kas bija zem mediānās normas populācijā un mazāk nekā viņu vidējais sākotnējais auguma garums (48. percentīle). Divdesmit (21 %) no 97 bērniem auguma garuma percentīle samazinājās par > 15 procentilēm, no tiem 10 no 20 bērniem auguma garuma percentīle samazinājās par > 30 procentilēm, sākot no ārstēšanas sākuma līdz ilgtermiņa novērošanas beigām (līdz 5 gadiem). Dati par pieaugušā augumu bija pieejami 14 no šiem bērniem, un tie liecināja, ka 12 pacientiem 10 līdz 12 gadus pēc ārstēšanas beigām joprojām bija auguma deficīts >15 procentilēm. Kombinētās terapijas laikā līdz 48 nedēļām ar IntronA un ribavīrnu tika novērots augšanas nomākums, kā rezultātā dažiem pacientiem pieaugušo vecumā augums bija samazināts. Īpaši vidējās auguma garuma percentīles samazināšanās no sākuma līdz ilgtermiņa novērošanas perioda beigām izteikta bija pirmspubertātes vecuma bērniem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bez tam ārstēšanas laikā un 6 mēnešus ilgā novērošanas periodā pēc ārstēšanās biežāk kā pieaugušiem pacientiem tika ziņots par domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem (attiecīgi 2,4 % , salīdzinot ar. 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, bērniem un pusaudžiem radās arī citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nestabilitāte un miegainība) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Papildus tam bērniem un pusaudžiem biežāk novēroja reakcijas injekcijas vietā, drudzi, anoreksiju, vemšanu un emocionālu nestabilitāti, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem. 30 % pacientu vajadzēja mainīt devu, visbiežāk anēmijas un neitropēnijas dēļ.

Blakusparādības, kas norādītas **2. tabulā**, pamatojas uz divu daudzcentru, ar bērniem un pusaudžiem veiktu klīnisko pētījumu pieredzi. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi

apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Blakusparādības, par kurām klīniskajos pētījumos ar IntronA kombinācijā ar ribavīrīnu ārstētiem bērniem un pusaudžiem ziņots ļoti bieži un bieži	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas Ļoti bieži: Bieži:	Vīrusinfekcija, faringīts Sēnīšu infekcija, bakteriāla infekcija, plaušu infekcija, vidusauss iekaisums, sastrutojis zobs, <i>herpes simplex</i> , urīnceļu infekcija, vaginīts, gastroenterīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus) Bieži:	Jaunveidojums (nespecifisks)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anēmija, neitropēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija
Endokrīnās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Hipotireoze [§] Hipertireoze [§] , virilisms
Vielmaiņas un uztures traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anoreksija Hipertrigliceridēmija [§] , hiperurikēmija, palielināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži:	Depresija, emocionālā nestabilitāte, bezmiegs Domas par pašnāvību, agresīva reakcija, apjukums, uzvedības traucējumi, trauksme, mēnessērdzība, nemiers, nervozitāte, miega traucējumi, patoloģiski sapņi, apātija
Nervu sistēmas traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži:	Galvassāpes, reibonis Hiperkinēze, trīce, disfonija, parestēzija, hipoestēzija, hiperestēzija, koncentrēšanās traucējumi, miegainība
Acu bojājumi Bieži:	Konjunktivīts, sāpes acīs, neskaidra redze, asaru dziedzeru darbības traucējumi
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži:	Pietvīkums, bālums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības Bieži:	Aizdusa, paātrināta elpošana, asiņošana no deguna, klepus, aizlikts deguns, deguna iekaisums, rinoreja, šķavas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā Čūlas mutes dobumā, čūlains stomatīts, stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, dispepsija, glosīts, gastroezofagālais atvilkis, taisnās zarnas darbības traucējumi, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, aizcietējums, šķidra vēdera izeja, zobu sāpes, zobu bojājumi
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi Bieži:	Aknu darbības traucējumi

Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži:	Alopēcija, izsitumi Fotosensitivitātes reakcijas, makulopapulāri izsitumi, ekzēma, pinnes, ādas bojājums, nagu bojājumi, ādas krāsas izmaiņas, nieze, sausa āda, eritēma, zilumi, pastiprināta svīšana
Skeleta–muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži:	Artralģija, mialģija, muskuļu un kaulu sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi Bieži:	Urīna nesaturēšana, urinēšanas traucējumi, urīna nesaturēšana
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības Bieži:	<u>Sievietēm</u> : amenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi <u>Vīriešiem</u> : sāpes sēkliniekos
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā, nogurums, drebuļi, drudzis [§] , gripai līdzīgi simptomi [§] , vārgums, aizkaitināmība Sāpes krūtīs, astēnija, tūska, sāpes injekcijas vietā
Izmeklējumi Ļoti bieži:	Augšanas aizture (garuma un/vai ķermeņa masas samazināšanās neatbilstoši vecumam) [§]
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas Bieži:	Ādas brūces

[§]Skatīt 4.4. apakšpunktu

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav zināmi gadījumi, ka pārdozēšana izraisītu akūtas klīniskas izpausmes. Tomēr, kā katram farmakoloģiski aktīvam savienojumam, pārdozēšanas gadījumā ir indicēta simptomātiska ārstēšana ar biežu vitāli svarīgu simptomu kontroli un rūpīgu slimnieka novērošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: interferons alfa-2b, ATĶ kods: L03A B05.

IntronA, ir sterils, stabils savienojums, kas sastāv no augsti attīrīta interferona alfa-2b, izgatavota DNS rekombinācijas ceļā. Rekombinantais interferons alfa-2b ir ūdenī šķīstošs proteīns ar aptuveno molekulsvaru 19 300 daltonu. To iegūst no *E. coli* klona, kas satur ar gēnu inženierijas ceļā iegūtu plazmīdas hibrīdu ar cilvēka leukocīta alfa-2b gēnu.

IntronA aktivitāti izsaka SV, kur 1 mg rekombinantā interferona alfa-2b proteīna atbilst $2,6 \times 10^8$ SV. Starptautiskās Vienības tiek noteiktas, salīdzinot rekombinantā interferona alfa-2b aktivitāti ar starptautisku standartu - cilvēka leukocītu interferonu, kuru noteikusi Pasaules Veselības organizācija.

Interferoni pieder mazu proteīnu molekulu grupai ar molekulsvaru 15 000 līdz 21 000 daltonu. Tos veido un izdala šūnas, atbildot uz vīrusu infekciju vai uz dažādu sintētisku un bioloģisku induktoru iedarbību. Ir identificētas trīs galvenās interferonu klases: alfa, beta un gamma. Šīs trīs galvenās klases pašas par sevi nav viendabīgas un var saturēt dažādu interferonu molekulu veidus. Ir izdalīti vairāk nekā 14 ģenētiski atšķirīgi cilvēka alfa interferoni. IntronA tiek klasificēts kā rekombinantais interferons alfa-2b.

Interferoni darbojas šūnā, saistoties ar specifiskiem membrānu receptoriem uz šūnu virsmas. Cilvēka limfoblastoīdās (Daudi) šūnās esošie cilvēka interferona receptori ir ļoti asimetriski proteīni. Tiem piemīt selektivitāte pret cilvēka, bet ne pret peļu interferoniem, liecinot par sugu specifitāti. Pētījumi ar citiem interferoniem ir pierādījuši sugu specifitāti. Tomēr, atsevišķas pērtiķu sugas, piem., Rēzus pērtiķi, ir jutīgi pret farmakodinamisko stimulāciju, lietojot cilvēka 1. tipa interferonu.

Vairāku pētījumu rezultāti liecina par to, ka pēc saistīšanās ar šūnu membrānu interferons izraisa kompleksu intracelulāru procesu norisi, kas ietver noteiktu enzīmu indukciju. Uzskata, ka šis process, vismaz daļēji, nodrošina dažādas šūnas atbildreakcijas uz interferonu, to vidū vīrusu replikācijas nomākšanu ar vīrusu inficētās šūnās, šūnas proliferācijas nomākšanu un tādu imūnmodulējošu iedarbību kā makrofāgu fagocītiskās aktivitātes un limfocītu specifiskās citotoksiskās pastiprināšanu pret mērķšūnām. Kāds no šiem darbības veidiem vai visi var noteikt interferona terapeitisko darbību.

Rekombinantā interferona alfa-2b antiproliferatīvais efekts pierādīts pētījumos, kuros izmantoja gan dzīvnieku, gan cilvēku šūnu kultūras sistēmas, kā arī pārstādot cilvēka audzēja audus dzīvniekiem. Tas uzrādīja ievērojamu imūnmodulējošu aktivitāti *in vitro*.

Rekombinantais interferons alfa-2b arī inhibē vīrusu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Lai gan precīzs rekombinantā interferona alfa 2-b pretvīrusu darbības mehānisms nav skaidri zināms, iespējams tas ietekmē saimniekšūnas vielmaiņu. Šī iedarbība nomāc vīrusu vairošanos vai, ja vairošanās notiek, jaunie virioni nespēj izkļūt no šūnas.

Hroniskais B hepatīts

Esošie klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kas lietoja interferonu alfa-2b no 4-6 mēnešiem ilgi, pieauga seruma HBV-DNS klīnens. Tika novērots, ka uzlabojas aknu histoloģiskie rādītāji. Pieaugušiem pacientiem līdz ar HBsAg un HBV-DNS samazināšanos, tika novērota arī ievērojama saslimšanas un mirstības skaita samazināšanās.

Interferons alfa-2b ($6 \text{ miljonus SV/m}^2$ trīs reizes nedēļā 6 mēnešiem) tika dots bērniem ar hronisku aktīvu B hepatītu. Efektivitāti nevarēja pierādīt, jo nebija izstrādāta pietiekama metodoloģija. Bez tam bērniem, kas tika ārstēti ar interferonu alfa-2b novēroja pazeminātu augšanas normu un dažos gadījumos arī depresiju.

Hroniskais C hepatīts pieaugušiem pacientiem

Pieaugušiem pacientiem, kas saņēma interferonu kombinācijā ar ribavīrīnu noturīga atbildreakcija bija 47 %. Labāka efektivitāte tika novērota lietojot kombinācijā pegilēto interferonu ar ribavīrīnu (noturīga atbildreakcija pētījumā ar iepriekš neārstētiem pacientiem, kas lietoja ribavīrīna devu $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$ sasniedza 61 %).

Terapija ar vienu pašu IntronA vai kombinācijā ar ribavīrīnu tika izvērtēta 4 randomizētos III fāzes klīniskajos pētījumos ar 2 552 hroniskā C hepatīta iepriekš neārstētiem slimniekiem. Pētījumos salīdzināja terapijas efektivitāti starp IntronA vienu pašu un IntronA kombinācijā ar ribavīrīnu. Efektivitāte tika noteikta noturīgas virusoloģiskas atbildreakcijas veidā 6 mēnešu laika periodā pēc ārstēšanas beigām. Šiem pētījumiem atlasītiem pacientiem bija hronisks C hepatīts, kas apstiprināts ar pozitīvu HCV-RNS polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) rezultātu (> 100 kopijas/ml), aknu biopsijas

dati atbilda hroniska hepatīta histoloģiskai diagnozei bez citiem hroniska hepatīta iemesliem, un pacientiem bija patoloģisks ALAT līmenis serumā.

IntronA tika nozīmēts devā 3 miljonus SV trīs reizes nedēļā monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu. Lielākā daļa pacientu šajos klīniskajos pētījumos tika ārstēti vienu gadu. Visus pacientus novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām, lai novērtētu noturīgo viroloģisko atbildreakciju. Noturīgās atbildreakcijas pakāpe pacientiem, kas tika ārstēti tikai ar IntronA vai kombinācijā ar ribavirīnu (2 pētījumos) ir redzama **3. tabulā**.

Iepriekš neārstētiem hroniskā C hepatīta pacientiem lietojot kombinēto ārstēšanu ar IntronA un ribavirīnu efektivitāte bija vismaz divas reizes lielāka nekā terapija tikai ar IntronA. HCV genotips un sākotnējā vīrusu slodze ir prognostiski faktori, kas ietekmē atbildreakcijas pakāpi. Atbildreakcijas pakāpe, lietojot kombinēto ārstēšanu IntronA + ribavirīns salīdzinot tikai ar IntronA, palielinājās visām pētījumā iesaistītām apakšgrupām. Relatīva uzlabošanās pie kombinētas ārstēšanas, lietojot IntronA un ribavirīnu, ir sevišķi svarīga visgrūtāk ārstējamai pacientu apakšgrupai (1. genotips un augsta vīrusu slodze) (**3. tabula**).

Šajā pētījumā atbildreakcijas pakāpe palielinājās, ja pacienti spēja nodrošināt līdzestību. Neatkarīgi no genotipa pacientiem, kurus ārstēja pēc ieteiktām kombināciju shēmām, un kas saņēma $\geq 80\%$ IntronA un ribavirīna ordinētas ārstēšanas, bija augstāka noturīgā atbildreakcija 6 mēnešus pēc vienu gadu ilgas ārstēšanas, nekā pacientiem, kas saņēma $< 80\%$ no ordinētās ārstēšanas (56 %, salīdzinot ar 32 % pētījumā C/I98-580).

3. tabula Noturīgās atbildreakcijas pakāpe, lietojot IntronA + ribavirīns (1 gada ārstēšanas periodā) atkarā no vīrusu genotipa un vīrusu slodzes			
HCV genotips	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
Visi genotipi	16 %	41 %	47 %
1. genotips	9 %	29 %	33 %
1. genotips ≤ 2 miljoni kopiju/ml	25 %	33 %	45 %
1. genotips > 2 miljoni kopiju/ml	3 %	27 %	29 %
2./3. genotips	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 miljonus SV trīs reizes nedēļā)

I/R IntronA (3 miljonus SV trīs reizes nedēļā) + ribavirīns (1 000/1 200 mg/ dienā)

Ar HCV/HIV vienlaikus inficēti pacienti

Vienlaikus ar HIV un HCV inficētiem pacientiem veikti divi pētījumi. Kopumā abos pētījumos pacientiem, kas saņēma IntronA un ribavirīnu, mazāk bija raksturīga atbildreakcija nekā pacientiem, kuri saņēma pegilētu alfa-2b interferonu un ribavirīnu. Atbildreakcija uz ārstēšanu, kas novērota abos šajos pētījumos, ir parādīta **4. tabulā**. 1. pētījums (RIBAVIC; P01017) bija randomizēts, daudzcentru pētījums, kurā piedalījās 412 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu pegilētu alfa-2b interferonu (1,5 μ g/kg nedēļā) un ribavirīnu (800 mg dienā), vai IntronA (3 miljonus SV TRN) un ribavirīnu (800 mg dienā) 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu. 2. pētījums (P02080) bija randomizēts, viena centra pētījums, kurā piedalījās 95 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar

hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu alfa-2b pegilētu interferonu (100 vai 150 µg nedēļā atbilstoši ķermeņa masai) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai), vai IntronA (3 miljonus SV TRN) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai). Terapijas ilgums bija 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu, izņemot ar 2. vai 3. genotipa vīrusiem inficētus pacientus, kuru vīrusu slodze ir < 800 000 SV/ml (Amplicor) un kas tika ārstēti 24 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu.

4. tabula Noturīga virusoloģiska atbildreakcija atbilstoši genotipam pēc IntronA lietošanas kombinācijā ar ribavirīnu, salīdzinot ar pegilētu alfa-2b interferonu kombinācijā ar ribavirīnu, ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem						
1. pētījums¹				2. pētījums²		
	pegilēts alfa-2b interferons (1,5 µg/kg nedēļā) + ribavirīns (800 mg)	IntronA (3 miljonus SV TRN) + ribavirīns (800 mg)	p vērtība ^a	pegilēts alfa-2b interferons (100 vai 150 µg nedēļā) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	IntronA (3 miljonus SV TRN) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	p vērtība ^b
Visi	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
1., 4. ge noti ps	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
2., 3. ge noti ps	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

miljonus SV = miljons starptautisko vienību; TRN = trīs reizes nedēļā.

a: p vērtība atbilstoši *H₀ Kohrāna - Mantela - Henzela H₀ (Cochran-Mantel-Haenszel Chi square test)*. kvadrāta testam.

b: p vērtība atbilstoši *H₀ kvadrāta testam (chi-square test)*.

c: pacienti ar ķermeņa masu < 75 kg saņēma 100 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā, un pacienti ar ķermeņa masu ≥ 75 kg saņēma 150 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā.

d: ribavirīna deva bija 800 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg, 1000 mg pacientiem ar ķermeņa masu 60 - 75 kg un 1200 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 75 kg.

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

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

Pacienti ar slimības recidīvu

Divos pētījumos vērtēja IntronA monoterapijas vai kombinētās terapijas ar ribavirīnu nozīmi 345 hroniska hepatīta pacientiem, kam pēc iepriekšējas ārstēšanas ar interferonu alfa bija attīstījusies slimības recidīvs. Kombinēta ārstēšana ar IntronA un ribavirīnu nodrošināja noturīgu virusoloģisku atbildreakciju, kas bija 10 reizes izteiktāka, nekā lietojot hroniska C hepatīta ārstēšanai tikai IntronA (48,6 % , salīdzinot ar 4,7 %). Iedarbības pastiprināšanās ir saistīta ar HCV samazināšanos serumā (< 100 PKR kopijas/ml), samazinās aknu iekaisums, normalizējas ALAT līmenis serumā, un to novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām.

Ilgstošas terapijas efektivitātes dati

1071 pacients, kas iepriekš tika ārstēti ar nepegilēto alfa-2b interferonu vai arī ar nepegilēto alfa-2b interferonu un ribavirīnu, tika iesaistīti lielā pētījumā, lai izvērtētu virusoloģiskās atbildreakcijas pakāpes noturību un izvērtētu turpmāko ietekmi uz vīrusu klātbūtni iegūtajos klīniskajos datos. 462 pacienti tika iesaistīti vismaz 5 gadus un ilgāk, un no 492 pacientiem bija ar noturīgu atbildreakciju tikai 12 bija ar slimības recidīvu.

Kapšana - Meijera novērtējums noturīgai atbildreakcijai visiem pacientiem, kas ārstēti ilgāk par 5 gadiem ir 97 % , ar 95 % ticamības intervālu [95 %, 99 %].

Noturīga virusoloģiskā atbildreakcija (IVA) pēc hroniska HCV ārstēšanas ar nepegilētu alfa-2b interferonu (ar vai bez ribavirīna) uzrāda vīrusa līmeņa samazinājumu, novēršot aknu infekciju un

„izārstējot” klīnisku HCV. Taču, tas nenovērš aknu bojājumus pacientiem ar cirozi (t.sk. arī hepatokarcinomu).

Hroniskais C hepatīts bērnu un pusaudžu populācijā

Ar bērniem un pusaudžiem ir veikti trīs klīniskie pētījumi. Divi pētījumi tika veikti ar standarta interferonu un ribavirīnu, bet viens - ar pegilēto interferonu un ribavirīnu. Pacientiem, kuri saņēma IntronA un ribavirīnu, atbildreakcija bija mazāk izteikta nekā pacientiem, kuri saņēma pegilēto alfa-2b interferonu un ribavirīnu.

Bērni un pusaudži vecumā no 3 līdz 16 gadiem ar kompensētu hronisku C hepatītu un nosakāmu HCV RNS līmeni (ko izmeklēja centrālā laboratorijā, izmantojot pētījumam paredzētu RT-PKR raudzi) tika iekļauti divos daudzcentru pētījumos un saņēma 3 miljonus SV/m² IntronA trīs reizes nedēļā plus 15 mg/kg ribavirīna dienā 1 gadu ilgi, kam sekoja 6 mēnešus ilgs pēcterapijas novērošanas periods. Kopumā pētījumā tika iekļauti 118 pacienti: 57 % vīriešu dzimuma, 80 % baltās rases, 78 % ar 1. genotipa vīrusu inficēti, 64 % ≤ 12 gadus veci. Pētījumā bija iesaistīti galvenokārt bērni ar vieglu līdz vidēji smagu C hepatītu. Divos daudzcentru pētījumos noturīgas viroloģiskās atbildreakcijas pakāpe bērniem un pusaudžiem bija tāda pati kā pieaugušajiem. Šajos divos daudzcentru pētījumos nav datu par bērniem ar smagi progresējošu slimību un nevēlamu blakusparādību iespējamību, tāpēc ribavirīna un interferona alfa-2b kombinācijas lietošanas guvums/risks šai pacientu grupai ir rūpīgi jāapsver (skatīt 4.1., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pētījumu rezultāti ir apkopoti **5. tabulā**.

5. tabula	Ilgstoša viroloģiskā atbildreakcija: iepriekš neārstēti bērni un pusaudži
	3 miljonus SV/m² IntronA 3 reizes nedēļā + 15 mg/kg ribavirīna dienā
Kopēja atbildreakcija ^a (n=118)	54 (46 %)*
1. genotips (n=92)	33 (36 %)*
2./3./4. genotips (n=26)	21 (81 %)*

*Pacientu skaits (%)

a. To raksturo HCV RNS koncentrācija, kas ir mazāka par nosakāmo robežu, izmantojot pētījumam paredzētu RT-PKR raudzi terapijas beigās un novērošanas perioda laikā.

Ilgtermiņa efektivitātes dati

Piecu gadu ilgtermiņa novērojuma pētījumā piedalījās 97 bērnu vecuma pacienti ar hronisku C hepatītu pēc ārstēšanas standarta interferona daudzcentru pētījumos. Septiņdesmit procentu (68/97) visu iekļauto personu pabeidza šo pētījumu, 75 % (42/56) bija noturīga atbildreakcija. Pētījuma mērķis bija katru gadu novērtēt noturīgas viroloģiskās atbildreakcijas (NVR) ilgumu, kā arī pastāvīgas vīrusu negatīvātes iespaidu uz klīnisko iznākumu pacientiem, kuriem 24 nedēļas pēc 48 nedēļu ārstēšanas ar interferonu alfa-2b un ribavirīnu bija noturīga atbildreakcija. Visiem, izņemot vienu bērnu vecuma pacientu, ilgtermiņa novērošanas laikā pēc ārstēšanas pabeigšanas ar interferonu alfa-2b plus ribavirīnu saglabājās noturīga viroloģiskā atbildreakcija. *Kaplana – Meijera* ilgstošas pastāvīgas atbildes reakcijas novērtējums bērnu vecuma pacientiem, kas ārstēti ar interferonu alfa-2b un ribavirīnu, 5 gadu laikā ir 98 % [95 % TI: 95 %, 100 %]. Vēl 98 % (51/52) ar normālu ALAT līmeni 24. novērošanas nedēļā saglabāja normālu ALAT līmeni pēdējā vizītē. NVR pēc hroniska HCV ārstēšanas ar nepegilētu interferonu alfa-2b ar ribavirīnu izraisa ilgstošu vīrusa klīrensu un tādējādi – aknu infekcijas izzušanu un klīnisku hroniska HCV “izārstēšanu”. Tomēr tas nenovērš aknu bojājumu rašanos pacientiem ar cirozi (arī aknu karcinomu).

Ar alfa-2b pegilēto interferonu un ribavirīnu veiktā klīniskā pētījuma rezultāti

Daudzcentru pētījuma laikā 3 līdz 17 gadus veci bērni un pusaudži ar kompensētu hronisku C hepatītu un nosakāmu HCV RNS 24 vai 48 nedēļas (atbilstoši HCV vīrusa genotipam un sākotnējai vīrusu

slodzei) tika ārstēti, vienu reizi nedēļā lietojot 60 µg/m² alfa-2b peginterferona un 15 mg/kg ribavirīna dienā. Visus pacientus uzraudzīja 24 nedēļas pēc terapijas beigām. Kopā terapiju saņēma 107 pacienti, no kuriem 52 % bija sievietes, 89 % baltās rases, 67 % ar 1. genotipa HCV un 63 % jaunāki par 12 gadiem. Pētījumā iesaistītie pacienti bija bērni ar galvenokārt vieglu līdz mērenu C hepatītu. Tā kā nav informācijas par bērniem, kam slimība smagi progresē, un datu par nevēlamo blakusparādību iespēju, šajā populācijā lietojot ribavirīnu un alfa-2b peginterferonu, rūpīgi jāapsver ieguvuma/riska attiecība (skatīt alfa-2b peginterferona un ribavirīna zāļu apraksta 4.4. apakšpunktu). Šī pētījuma rezultāti apkopoti **6. tabulā**.

6. tabula. Noturīgas virusoloģiskās atbildreakcijas pakāpe (n ^{a,b} (%)) iepriekš neārstētiem bērniem un pusaudžiem atkarībā no genotipa un terapijas ilguma – Visi pētījuma dalībnieki n = 107		
	24 nedēļas	48 nedēļas
Visi genotipi	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
1. genotips	-	38/72 (53 %)
2. genotips	14/15 (93 %)	-
3. genotips ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
4. genotips	-	4/5 (80 %)

a: Reakcija pret terapiju tika definēta kā nenosakāms HCV-RNS līmenis 24 nedēļas pēc terapijas beigām, noteikšanas apakšējā robeža = 125 SV/ml.

b: n = pret terapiju reaģējošo pacientu skaits/pētījuma dalībnieku, kam ir norādītais genotips un nozīmētais terapijas ilgums, skaits.

c: Pacienti ar mazu 3. genotipa vīrusa kopiju skaitu (< 600 000 SV/ml) terapiju saņēma 24 nedēļas, bet pacienti ar lielu 3. genotipa vīrusa kopiju skaitu (≥ 600 000 SV/ml) terapiju saņēma 48 nedēļas.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

IntronA farmakokinētika tika izpētīta uz veselīgiem brīvprātīgajiem pēc vienreizējas 5 miljonu SV/m² un 10 miljonu SV ievadīšanas zem ādas, 5 miljonu SV/m² intramuskulāri, un 30 minūšu ilga intravenoza infūzija. Vidējās interferona koncentrācijas serumā pēc zemādas un intramuskulārām injekcijām bija līdzīgas. Maksimālais līmenis serumā C_{max} bija nosakāms pēc 3 līdz 12 stundām pēc mazākās devas ievadīšanas un 6 līdz 8 stundās pēc lielākās devas ievadīšanas. Interferona eliminācijas pusperiods to injicējot bija attiecīgi aptuveni divas līdz trīs stundas, un sešas līdz septiņas stundas. Interferona līmeni serumā nebija iespējams noteikt attiecīgi 16 un 24 stundas pēc injekcijas. Gan subkutānas, gan intramuskulāras ievadīšanas rezultātā biopieejamība bija lielāka par 100 %.

Pēc intravenozas ievadīšanas, interferona maksimālais līmenis asins serumā (135 līdz 273 SV/ml) tika sasniegts infūzijas beigās, pēc tam tas samazinājās nedaudz ātrāk nekā pēc subkutānas vai intramuskulāras zāļu ievadīšanas, kļūstot nenosakāms četras stundas pēc infūzijas. Eliminācijas pusperiods bija aptuveni divas stundas.

Interferona daudzumu urīnā nebija iespējams noteikt, ievadot to pa jebkuru no trijiem ievadīšanas ceļiem.

Slimniekiem, kuri saņēma IntronA Schering-Plough kontrolētos klīniskos pētījumos, tika veikta interferona neitralizējošo faktoru noteikšana asins seruma paraugos. Interferona neitralizējošie faktori ir antivielas, kas neitralizē interferona pretvīrusu darbību. Neitralizējošo faktoru rašanās biežums sistēmisku ārstēšanu saņemošiem vēža slimniekiem ir 2,9 %, un hroniska hepatīta slimniekiem 6,2 %. Gandrīz visos gadījumos nosakāmie titri ir zemi un netiek regulāri saistīti ar atbildes zudumu vai kādu citu autoimūnu fenomenu. Hepatīta slimniekiem neviens atbildes reakcijas zudums netika novērots, acīmredzot zemo titru dēļ.

Bērnu un pusaudžu populācija

IntronA injekciju un ribavirīna kapsulu atkārtotu devu lietošanas farmakokinētiskās īpašības bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 līdz 16 gadiem ar hronisku C hepatītu apkopotas **7. tabulā**. IntronA un

ribavirīna (normalizēts pēc devas) farmakokinētika ir līdzīga pieaugušajiem un pusaudžiem vai bērniem.

7. tabula. Vidējie (% SK) atkārtotu devu farmakokinētiskie raksturlielumi IntronA un ribavirīna kapsulām, lietojot tos bērniem vai pusaudžiem ar hronisku C hepatītu		
Raksturlielums	Ribavirīns 15 mg/kg dienā 2 dalītās devās (n = 17)	IntronA 3 miljonus SV/m ² 3 reizes nedēļā (n = 54)
T _{max} (stundas)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Šķietamais klīrenss l/h/kg	0,27 (27)	Nav noteikts

* Ribavirīna AUC₁₂ (ng.h/ml); IntronA AUC₀₋₂₄ (SV.h/ml)

Izdalīšanās ar sēklas šķidrumu

Pētīta ribavirīna izdalīšanās ar sēklas šķidrumu. Ribavirīna koncentrācija sēklas šķidrumā ir aptuveni divreiz lielāka nekā serumā. Tomēr ribavirīna sistēmiskā iedarbība uz sievietes organismu pēc dzimumakta ar pacientu, kas tiek ārstēts ar šīm zālēm, ir aprēķināta un aizvien ir ļoti ierobežota, salīdzinot ar ribavirīna terapeitisko koncentrāciju plazmā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Lai gan ir vispārēji atzīts, ka interferons ir sugu specifisks, toksicitātes pētījumi tika veikti uz dzīvniekiem. Cilvēka rekombinantā interferona alfa-2b injekcijas līdz pat trim mēnešiem nedeja nekādus pierādījumus par toksicitāti pelēm, žurkām un trušiem. Dienakts deva *Macaca fascicularis* pērtiķiem 20 x 10⁶ SV/kg/dienā lietojot 3 mēnešus, neizsauca vērā ņemamu toksicitāti. Toksicitāti novēroja, ja pērtiķiem lietoja 100 x 10⁶ SV/kg/dienā lielu devu 3 mēnešu laikā.

Pētījumos ar interferonu, kas tika veikti ar ne-cilvēkveidīgajiem primātiem, novēroja menstruālā cikla traucējumus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzīvnieku vairošanās pētījumu rezultāti norāda, ka rekombinantais interferons alfa-2b nebija teratogēns žurkām vai trušiem, nedz arī negatīvi ietekmēja grūtniecību, augļa attīstību vai reproduktīvās spējas ārstēto žurku pēcnācējiem. *Macaca mulatta* (Rēzus pērtiķiem) tika novērota interferona alfa-2b abortu izraisošā iedarbība, ievadot 90 un 180 reizes lielāku devu par rekomendēto intramuskulāro vai subkutāno devu – 2 miljoni SV/m². Aborti tika novēroti visās devu grupās (7,5 miljoni, 15 miljoni un 30 miljoni SV/m²), un salīdzinot ar kontroli bija statistiski nozīmīgi vidēju un lielu devu grupām (atbilstot 90 un 180 reizes lielākai devai par rekomendējamo intramuskulāro vai subkutāno devu, kas ir 2 miljoni SV/m²). Tomēr, ir zināms, ka citu interferonu alfa un beta formu lielas devas rada devu atkarīgus anovulatorus un abortus veicinošus efektus Rēzus pērtiķiem.

Mutagenitātes pētījumi ar interferonu alfa-2b nekādus kaitīgus efektus neatklāja.

IntronA plus ribavirīns

Nav veikti pētījumi jauniem dzīvniekiem, lai pārbaudītu interferona alfa-2b terapijas ietekmi uz augšanu, attīstību, dzimumnobriešanu un izturēšanos. Preklīniskie toksicitātes rezultāti jauniem dzīvniekiem liecina par no devas atkarīgu nedaudz samazinātu vispārējo augšanu jaundzimušām žurkām, kas saņēma ribavirīna devas (skatīt 5.3. apakšpunktu Rebetol zaļu aprakstā, ja IntronA jālieto kombinācijā ar ribavirīnu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Bezūdens nātrijs hidroģēnfosfāts

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Dinātrija edetāts
Nātrija hlorīds
M-krezols
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Zāles ar citiem preparātiem (Izņemot 6.6. apakšpunktā minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pēc pirmās flakona atvēršanas: ķīmiskā un fizikālā stabilitāte saglabājas 28 dienas uzglabājot to pie temperatūras 2°C - 8°C.

No mikrobioloģiskā viedokļa, pēc flakona atvēršanas preparātu drīkst uzglabāt ilgākais 28 dienas 2°C - 8°C temperatūrā. Lietotājs ir atbildīgs par citu uzglabāšanas laiku un apstākļiem.

Transportēšanas nolūkiem preparāts var tikt uzglabāts temperatūrā līdz 25°C septiņas dienas pirms lietošanas ievērojot tā derīguma termiņu. Šo septiņu dienu laikā IntronA var atlikt atpakaļ ledusskapī jebkurā laikā. Ja medikamentu neizlieto šo septiņu dienu laikā, to nevar likt atpakaļ ledusskapī uzglabāšanai un tas ir jāiznīcina.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Šo zāļu uzglabāšanas apstākļus skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

2,5 ml šķīdums (atbilst 25 miljonus SV) ir iepildīts vairākdevu flakonā (I klases flintstikls) ar aizbāzni (halobutilgumija), kas noslēgts ar vāciņu (alumīnija) un aizsargvāciņu (polipropilēns).

Iepakojuma lielumi:

- 1 flakons
- 1 flakons, sešas 1 ml injekcijas šļirces, 6 injekcijas adatas un 12 tīrīšanas tamponi
- 1 flakons, 6 injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un adatas aizsardzības mehānismu (1 ml), un 12 tīrīšanas tamponi.
- 1 flakons, sešas 1 ml injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un 12 tīrīšanas tamponi.
- 2 flakoni
- 2 flakoni, divpadsmit 1 ml injekcijas šļirces, 12 injekcijas adatas un 24 tīrīšanas tamponi
- 2 flakoni, 12 injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un adatas aizsardzības mehānismu (1 ml), un 24 tīrīšanas tamponi.
- 2 flakoni, divpadsmit 1 ml injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un 24 tīrīšanas tamponi.
- 12 flakoni
- 12 flakoni, septiņdesmit divas 1 ml injekcijas šļirces, 72 injekcijas adatas un 144 tīrīšanas tamponi
- 12 flakoni, 72 injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un adatas aizsardzības mehānismu (1 ml), un 144 tīrīšanas tamponi
- 12 flakoni, septiņdesmit divas 1 ml injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un 144 tīrīšanas tamponi.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārliedzieties vai esat izvēlēties atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

IntronA šķīdumu injekcijām vai infūzijām var injicēt tūlīt pēc aprēķinātās devas atsūkšanas no flakona ar sterilu injekcijas šļirci.

Sīkāki paskaidrojumi par zāļu subkutāno lietošanu ir norādīti lietošanas instrukcijā (skatīt „Kā pašam sev injicēt IntronA”).

IntronA pagatavošana intravenozai infūzijai: šķīdumu infūzijām pagatavo tieši pirms ievadīšanas. Jebkura lieluma flakonu drīkst lietot attiecīgās devas nomērīšanai, taču galīgā interferona koncentrācija nātrija hlorīda šķīdumā nedrīkst būt mazāka par 0,3 miljoniem SV/ml. Attiecīgai devai aprēķināto IntronA daudzumu atsūc no flakona(-iem), pievieno 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) sterīlam nātrija hlorīda šķīdumam injekcijām PVH maisīnos vai stikla pudelēs un ievada intravenozi vismaz 20 minūšu laikā.

Nevienu citu medikamentu nedrīkst ievadīt vienlaicīgā infūzijā kopā ar IntronA.

Tāpat kā visas parenterāli ievadāmās zāles, IntronA šķīdums injekcijām vai infūzijām pirms tā ievadīšanas ir jāpārbauda vai nav daļiņu klātbūtnes un krāsas izmaiņas. Šķīdumam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/99/127/027
EU/1/99/127/028
EU/1/99/127/029
EU/1/99/127/030
EU/1/99/127/043
EU/1/99/127/044
EU/1/99/127/048
EU/1/99/127/049
EU/1/99/127/050
EU/1/99/127/051
EU/1/99/127/052
EU/1/99/127/053

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 9. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 9. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IntronA 3 miljoni SV/0,5 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām
Interferon alfa-2b

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons satur 3 miljonus SV interferona alfa-2b /0,5 ml šķīduma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens nātrijs hidrogēnfosfāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, dinātrijs edetāts, nātrijs hlorīds, m-krezols, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

3 miljoni SV/0,5 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām

1 flakons ar vienu devu

1 flakons ar 1 devu, viena 1 ml injekcijas šļirce, 1 injekcijas adats un 1 tīrīšanas tampons

6 flakoni ar 1 devu, sešas 1 ml injekciju šļirces, 6 injekciju adatas un 6 tīrīšanas tamponi

12 flakoni ar 1 devu, divpadsmit 1 ml injekciju šļirces, 12 injekciju adatas un 12 tīrīšanas tamponi

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai vai intravenozai lietošanai.

Pirms intravenozas lietošanas atšķaidīt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Pēc devas izlietošanas, jebkurš pāri paliekošais šķīdums ir jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/99/127/011 1 flakons ar vienu devu

EU/1/99/127/012 1 flakons ar 1 devu, viena 1 ml injekcijas šļirce, 1 injekcijas adata un 1 tīrīšanas tampons

EU/1/99/127/013 6 flakoni ar 1 devu, sešas 1 ml injekcijas šļirces, 6 injekcijas adatas un 12 tīrīšanas tamponi

EU/1/99/127/014 12 flakoni ar 1 devu, divpadsmit 1 ml injekcijas šļirces, 12 injekcijas adatas un 12 tīrīšanas tamponi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

IntronA 3 miljonus SV

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**Flakona etiķete****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

IntronA 3 miljoni SV/0,5 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām
Interferon alfa-2b
s.c./i.v.

2. LIETOŠANAS METODE**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

3 miljoni SV/0,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IntronA 5 miljoni SV/0,5 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām
Interferon alfa-2b

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons satur 5 miljonus SV interferona alfa-2b /0,5 ml šķīduma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens nātrijs hidroģēnfosfāts, nātrijs dihidroģēnfosfāta monohidrāts, dinātrijs edetāts, nātrijs hlorīds, m-krezols, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5 miljoni SV/0,5 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām

1 flakons ar vienu devu

1 flakons ar 1 devu, viena 1 ml injekcijas šļirce, 1 injekcijas adats un 1 tīrīšanas tampons

6 flakoni ar 1 devu, sešas 1 ml injekciju šļirces, 6 injekciju adatas un 6 tīrīšanas tamponi

12 flakoni ar 1 devu, divpadsmit 1 ml injekciju šļirces, 12 injekciju adatas un 12 tīrīšanas tamponi

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai vai intravenozai lietošanai.

Pirms intravenozas lietošanas atšķaidīt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Pēc devas izlietošanas, jebkurš pāri paliekošais šķīdums ir jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/99/127/015 1 flakons ar vienu devu
EU/1/99/127/016 1 flakons ar 1 devu, viena 1 ml injekcijas šļirce, 1 injekcijas adata un 1 tīrīšanas tampons
EU/1/99/127/017 6 flakoni ar 1 devu, sešas 1 ml injekcijas šļirces, 6 injekcijas adatas un 6 tīrīšanas tamponi
EU/1/99/127/018 12 flakoni ar 1 devu, divpadsmit 1 ml injekcijas šļirces, 12 injekcijas adatas un 12 tīrīšanas tamponi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

IntronA 5 miljonus SV

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**Flakona etiķete****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

IntronA 5 miljoni SV/0,5 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām
Interferon alfa-2b
s.c./i.v.

2. LIETOŠANAS METODE**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

5 miljoni SV/0,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IntronA 10 miljoni SV/ml šķīdums injekcijām vai infūzijām
Interferon alfa-2b

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons satur 10 miljonus SV interferona alfa-2b /1 ml šķīduma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, dinātrija edetāts, nātrija hlorīds, m-krezols, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 miljoni SV/ml šķīdums injekcijām vai infūzijām

1 flakons ar vienu devu

1 flakons ar 1 devu, viena 2 ml injekcijas šļirce, 1 injekcijas adats un 1 tīrīšanas tampons

6 flakoni ar 1 devu, sešas 2 ml injekciju šļirces, 6 injekciju adatas un 6 tīrīšanas tamponi

12 flakoni ar 1 devu, divpadsmit 2 ml injekciju šļirces, 12 injekciju adatas un 12 tīrīšanas tamponi

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai vai intravenozai lietošanai.

Pirms intravenozas lietošanas atšķaidīt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Pēc devas izlietošanas, jebkurš pāri paliekošais šķīdums ir jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/99/127/019 1 flakons ar vienu devu
EU/1/99/127/020 1 flakons ar 1 devu, viena 2 ml injekcijas šļirce, 1 injekcijas adats un 1 tīrīšanas tampons
EU/1/99/127/021 6 flakoni ar 1 devu, sešas 2 ml injekciju šļirces, 6 injekciju adatas un 6 tīrīšanas tamponi
EU/1/99/127/022 12 flakoni ar 1 devu, divpadsmit 2 ml injekciju šļirces, 12 injekciju adatas un 12 tīrīšanas tamponi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

IntronA 10 miljonus SV

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**Flakona etiķete****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

IntronA 10 miljoni SV/ml šķīdums injekcijām vai infūzijām
Interferon alfa-2b
s.c./i.v.

2. LIETOŠANAS METODE**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10 miljoni SV/1 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IntronA 18 miljoni SV/3 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām
Interferon alfa-2b

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons satur 18 miljonus SV interferona alfa-2b /3 ml šķīduma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, dinātrija edetāts, nātrija hlorīds, m-krezols, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

18 miljoni SV/3 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām

1 vairākdevu flakons

1 flakons ar vairākām devām, sešas 1 ml injekciju šļirces, 6 injekciju adatas un 12 tīrīšanas tamponi

1 flakons ar vairākām devām, 6 injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un adatas aizsardzības mehānisms (1 ml), un 12 tīrīšanas tamponi

2 vairākdevu flakoni

2 vairākdevu flakoni, divpadsmit 1 ml injekciju šļirces, 12 injekciju adatas un 24 tīrīšanas tamponi

2 vairākdevu flakoni, 12 injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un adatas aizsardzības mehānisms (1 ml), un 24 tīrīšanas tamponi

12 vairākdevu flakoni

12 vairākdevu flakoni, septiņdesmit divas 1 ml injekciju šļirces, 72 injekciju adatas un 144 tīrīšanas tamponi

12 vairākdevu flakoni, 72 injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un adatas aizsardzības mehānisms (1 ml), un 144 tīrīšanas tamponi

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai vai intravenozai lietošanai.

Pirms intravenozas lietošanas atšķaidīt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/99/127/023 1 vairākdevu flakons
EU/1/99/127/024 1 vairākdevu flakons, sešas 1 ml injekciju šļirces, 6 injekciju adatas un 12 tīrīšanas tamponi
EU/1/99/127/045 1 flakons ar vairākām devām, 6 injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un adatas aizsardzības mehānisms (1 ml), un 12 tīrīšanas tamponi
EU/1/99/127/025 2 vairākdevu flakoni
EU/1/99/127/041 2 vairākdevu flakoni, divpadsmit 1 ml injekciju šļirces, 12 injekciju adatas un 24 tīrīšanas tamponi
EU/1/99/127/046 2 vairākdevu flakoni, 12 injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un adatas aizsardzības mehānisms (1 ml), un 24 tīrīšanas tamponi
EU/1/99/127/026 12 vairākdevu flakoni
EU/1/99/127/042 12 vairākdevu flakoni, septiņdesmit divas 1 ml injekciju šļirces, 72 injekciju adatas un 144 tīrīšanas tamponi
EU/1/99/127/047 12 vairākdevu flakoni, 72 injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un adatas aizsardzības mehānisms (1 ml), un 144 tīrīšanas tamponi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

IntronA 18 miljonus SV

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS– 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**Flakona etiķete****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

IntronA 18 miljoni SV/3 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām
Interferon alfa-2b
s.c./i.v.

2. LIETOŠANAS METODE**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

18 miljoni SV/3 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IntronA 25 miljoni SV/2,5 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām
Interferon alfa-2b

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons satur 25 miljonus SV interferona alfa-2b /2,5 ml šķīduma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens nātrijs hidroģēnfosfāts, nātrijs dihidroģēnfosfāta monohidrāts, dinātrijs edetāts, nātrijs hlorīds, m-krezols, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

25 miljoni SV/2,5 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām

1 vairākdevu flakons

1 flakons ar vairākām devām, 6sešas 1 ml injekciju šļirces, 6 injekciju adatas un 12 tīrīšanas tamponi

1 flakons ar vairākām devām, 6 injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un adatas aizsardzības

mehānisms (1 ml), un 12 tīrīšanas tamponi

1 flakons ar vairākām devām, sešas 1 ml injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un 12 tīrīšanas tamponi

2 vairākdevu flakoni

2 vairākdevu flakoni, divpadsmit 1 ml injekciju šļirces, 12 injekciju adatas un 24 tīrīšanas tamponi

2 vairākdevu flakoni, 12 injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un adatas aizsardzības mehānisms

(1 ml), un 24 tīrīšanas tamponi

2 vairākdevu flakoni, divpadsmit 1 ml injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un 24 tīrīšanas tamponi

12 vairākdevu flakoni

12 vairākdevu flakoni, septiņdesmit divas 1 ml injekciju šļirces, 72 injekciju adatas un 144 tīrīšanas tamponi

12 vairākdevu flakoni, 72 injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un adatas aizsardzības mehānisms

(1 ml), un 144 tīrīšanas tamponi

12 vairākdevu flakoni, septiņdesmit divas 1 ml injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un 144 tīrīšanas tamponi

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai vai intravenozai lietošanai.

Pirms intravenozas lietošanas atšķaidīt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/99/127/027 1 vairākdevu flakons
EU/1/99/127/028 1 vairākdevu flakons, sešas 1 ml injekciju šļirces, 6 injekciju adatas un 12 tīrīšanas tamponi
EU/1/99/127/048 1 flakons ar vairākām devām, 6 injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un adatas aizsardzības mehānisms (1 ml), un 12 tīrīšanas tamponi
EU/1/99/127/051 1 flakons ar vairākām devām, sešas 1 ml injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un 12 tīrīšanas tamponi
EU/1/99/127/029 2 vairākdevu flakoni
EU/1/99/127/043 2 vairākdevu flakoni, divpadsmit 1 ml injekciju šļirces, 12 injekciju adatas un 24 tīrīšanas tamponi
EU/1/99/127/049 2 vairākdevu flakoni, 12 injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un adatas aizsardzības mehānisms (1 ml), un 24 tīrīšanas tamponi
EU/1/99/127/052 2 vairākdevu flakoni, divpadsmit 1 ml injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un 24 tīrīšanas tamponi
EU/1/99/127/030 12 vairākdevu flakoni
EU/1/99/127/044 12 vairākdevu flakoni, septiņdesmit divas 1 ml injekciju šļirces, 72 injekciju adatas un 144 tīrīšanas tamponi
EU/1/99/127/050 12 vairākdevu flakoni, 72 injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un adatas aizsardzības mehānisms (1 ml), un 144 tīrīšanas tamponi
EU/1/99/127/053 12 vairākdevu flakoni, septiņdesmit divas 1 ml injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un 144 tīrīšanas tamponi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

IntronA 25 miljonus SV

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**Flakona etiķete****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

IntronA 25 miljoni SV/2,5 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām
Interferon alfa-2b
s.c./i.v.

2. LIETOŠANAS METODE**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

25 miljoni SV/2,5 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

IntronA 3 miljoni SV/0,5 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām interferon alfa-2b

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir IntronA un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms IntronA lietošanas
3. Kā lietot IntronA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt IntronA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir IntronA un kādam nolūkam tās lieto

IntronA (interferons alfa-2b) modificē organisma imūnsistēmas reakciju, palīdzot tam cīnīties pret infekciju un smagām slimībām.

IntronA lieto pieaugušiem, lai ārstētu noteiktus traucējumus, kas skar asinis, kaulu smadzenes, limfas dziedzerus vai ādu, un var sniegties dziļāk organismā. Starp tiem jāmin matšūnu leikēmija, hroniska mielogēna leikēmija, multiplā mieloma, folikulārā limfoma, karcinoids audzējs un ļaundabīgā melanoma.

IntronA lieto arī pieaugušiem, lai ārstētu hronisku B vai C hepatītu, kas ir aknu vīrusu infekcijas.

IntronA lieto kombinācijā ar ribavirīnu 3 gadus veciem un vecākiem bērniem un pusaudžiem, kuriem ir iepriekš neārstēts hronisks C hepatīts.

2. Kas jāzina pirms IntronA lietošanas

Nelietojiet IntronA šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret interferonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums ir smaga sirds slimība.
- ja Jums ir vājināta nieru vai aknu funkcija.
- ja Jums ir progresējusi dekompensēta (neārstēta) aknu slimība.
- ja Jums ir hepatīts un nesen veikta ārstēšana ar medikamentiem, kas nomāc imūnsistēmu (izņemot īslaicīgu ārstēšanu ar kortizona tipa zālēm).
- ja Jums agrāk bijuši krampji (konvulsijas).
- ja Jums ir bijusi autoimūna slimība vai bijusi orgānu pārstādīšana un lietojat zāles, kas nomāc imūnsistēmu (imūnsistēma palīdz aizsargāties pret infekciju).
- ja Jums ir vairogdziedzera slimība, kas labi nepakļaujas ārstēšanai.
- tiekat ārstēti ar telbivudīnu (skatīt apakšpunktu „Citas zāles un IntronA”).

Bērniem un pusaudžiem:

- ja Jums bijuši nopietni nervu darbības vai psihiski traucējumi, piemēram, smaga depresija vai domas par pašnāvību.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms IntronA lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu

- ja Jums ir grūtniecība vai tā tiek plānota (skatīt apakšpunktu "Grūtniecība, zīdīšanas periods un fertilitāte").
- ja Jums tiek ārstēta garīga saslimšana vai ir iepriekš bijusi ārstēta cita nervu vai psihiska slimība, ieskaitot depresiju (piemēram, skumju vai atstumtības sajūta u.t.t.), domas par pašnāvību vai slepkavnieciskas tieksmes (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar smagiem psihiskiem traucējumiem anamnēzē ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu "Nelietojiet IntronA šādos gadījumos").
- ja Jums ir aknu ciroze vai citas aknu problēmas (citas izņemot B vai C hepatītu).
- ja Jums ir psoriāze, tā var progresēt, ārstējoties ar IntronA.
- kad lieto IntronA, uz laiku var palielināties infekcijas risks, tādēļ pārbaudieties pie ārsta, ja ir aizdomas par inficēšanos.
- ja Jums parādās simptomi, kas saistīti ar saaukstēšanos vai citādu elpošanas ceļu infekciju, kā drudzis, klepus vai apgrūtināta elpošana, par to jāpaziņo ārstam.
- ja Jūs pamanāt neparastu asiņošanu vai asinsizplūdumus, tūlīt sazinieties ar ārstu.
- ja Jums zāļu lietošanas laikā parādās smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (kā apgrūtināta elpošana, sēkšana vai nātrene), tūlīt meklējiet ārsta palīdzību.
- ja Jūs esat bijuši ārstēti no HIV (skatīt apakšpunktu „Citas zāles un IntronA”).
- ja Jums ir vai ir bijusi B hepatīta vīrusa infekcija, jo Jūsu ārsts, iespējams, vēlēsies Jūs novērot rūpīgāk.
- ja Jums ir pārstādīts orgāns, nieres vai aknas, ārstēšana ar interferonu var palielināt orgāna atgrūšanas risku. Konsultējieties par to ar ārstu.

Lietojot vienlaicīgi IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par zobu un smaganu bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju, var rasties sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Jums ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja Jums ir šāda reakcija, tad pārliecinieties, ka esat kārtīgi pēc tam izskalojis muti.

Iztāstiet ārstam, ja jums ir bijusi sirdslēkme vai kāda sirds slimība, ja agrāk jums konstatēti elpošanas traucējumi vai pneimonija, asinsreces traucējumi, aknu slimība, vairogdziedzera darbības traucējumi, cukura diabēts vai paaugstināts, vai pazemināts asinsspiediens.

Iztāstiet ārstam, ja jums kādreiz ir ārstēta depresija vai cita psihiska slimība, apjukums, bezsamaņa, domas par pašnāvību, vai esat mēģinājis izdarīt pašnāvību, vai anamnēzē ir apreibinošu vielu lietošana (piem., alkohols vai zāles).

Noteikti iztāstiet ārstam, ja lietojat Ķīnas augu izcelsmes zāļu līdzekli šosaikoto.

Citas zāles un IntronA

IntronA pastiprina tādu vielu iedarbību, kuras palēnina nervu sistēmas darbību un var izraisīt miegainību. Tādēļ pārvaicājiet ārstam vai farmaceitam par iespējām lietot alkoholiskus dzērienus vai miega zāles, nomierinošus līdzekļus vai spēcīgus pretsāpju līdzekļus.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat teofilīnu vai aminofilīnu bronhiālās astmas ārstēšanai, un par visām citām zālēm, ko lietojat vai kas nesen lietotas, arī par tādām, ko var iegādāties bez receptes, jo dažu zāļu devas var būt jāmaina, kad ārstējaties ar IntronA.

Pacientiem, kuriem ir arī HIV infekcija: Saņemot augstu aktīvu antiretrovirālu terapiju (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy* HAART) pie HIV ārstēšanas, kā blakusparādības novēro pienskābo acidozi un aknu funkciju pasliktināšanos. Ja jūs saņemat HAART terapiju, papildus IntronA un ribavirīna lietošana var paaugstināt risku pienskābai acidozei un aknu mazspējai. Ārsts pie šiem nosacījumiem novēros šo stāvokļu visas pazīmes un simptomus (lūdzu, noteikti izlasiet arī ribavirīna lietošanas instrukciju). Pacientiem, kas saņem papildus IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai (samazināts sarkano asinsšūnu skaits).

Ja Jūs lietojat **telbivudīnu** kopā ar alfa-2a interferonu vai kādu injicējamu interferona preparātu, perifērās neiropātijas (nejūtīgums, durstīšanas un/vai dedzināšanas sajūtas rokās un/vai kājās) risks ir lielāks. Šie traucējumi var būt arī smagāki. Tādēļ IntronA lietošana kombinācijā ar telbivudīnu ir kontrindicēta.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

IntronA kopā ar uzturu un dzērienu un alkoholu

IntronA lietošanas laikā, ārsts var likt dzert vairāk šķidruma, lai novērstu asinsspiediena pazemināšanos.

Grūtniecība, zīdīšanas periods un fertilitāte

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Dažreiz pētījumos ar grūšņiem dzīvniekiem interferoni ir izraisījuši abortus. Iedarbība uz grūtniecību cilvēkam nav zināma.

Ja IntronA ir parakstīts kombinācijā ar ribavirīnu, ir jāņem vērā, ka ribavirīns var būt ļoti kaitīgs nedzimušam bērnam, tādēļ gan vīriešiem, gan sievietēm jāievēro īpaša piesardzība dzimumattiecībās, ja ir grūtniecības iestāšanās iespēja:

- ja Jūs esat **meitene** vai **sieviete** reproduktīvā vecumā, jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanās, katru mēnesi ārstēšanās laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Jums jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautājiel padomu ārstam.
- ja Jūs esat **vīrietis**, kas lieto ribavirīnu, nestājielies ar grūtnieci dzimumattiecībās bez prezervatīva. Tas mazinās iespēju ribavirīnam nokļūt sievietes organismā. Ja jūsu partnere nav grūtniece, bet ir reproduktīvā vecumā, viņai jāveic grūtniecības tests katru mēnesi ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas. Jautājiel padomu ārstam. Jums vai Jūsu partnerei jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautājiel padomu ārstam.

Nav zināms, vai šis preparāts izdalās ar mātes pienu. Tāpēc, ja Jūs lietojat IntronA, nebarojiet bērnu ar krūti. Lietojot kombinēto terapiju ar ribavirīnu, Jums ir jāņem vērā visa attiecīgā informācija par ribavirīnu saturošiem medikamentiem.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiel mehānismus, ja šo zāļu lietošanas laikā kļūstat miegains, noguris vai apjucis.

IntronA satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija 0,5 ml, t. i., tās „praktiski nesatur nātriju”.

3. Kā lietoel IntronA

Vienmēr lietojiel šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiel ārstam vai farmaceitam. Ārsts ir parakstījis IntronA tieši jums šajā konkrētajā situācijā - nedodiel šīs zāles nevienam citam!

Ārsts ir noteicis precīzu devu IntronA lietošanai atbilstoši jūsu konkrētajām vajadzībām. Devas mainās atbilstoši ārstējamajai slimībai.

Ja injicējat sev IntronA, lūdzam pārliecināties, vai saņemtajā iesaiņojumā ir tieši tāda deva, kāda jums parakstīta. Devas, kas jāsaņem 3 reizes nedēļā, vislabāk ir dot katru otro dienu.

Tālāk parādīta parastā sākumdeva katrai no slimībām; taču devas atsevišķiem pacientiem var atšķirtiies, un ārsts tās var mainīt pēc jūsu konkrētajām vajadzībām:

Hronisks B hepatīts: 5–10 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Hronisks C hepatīts: *pieaugušiem* - 3 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavīrīnu vai vienu pašu. *Bērniem no 3 gadu vecuma un vecākiem un pusaudžiem* - 3 miljoni SV/m² trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavīrīnu (lūdzam skatīt arī ribavīrīna lietošanas instrukciju).

Matšūnu leukēmija: 2 miljoni SV/m² 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Hroniskā mielogēnā leukēmija: 4–5 miljoni SV/m² dienā, injicējot subkutāni (zem ādas).

Multiplā mieloma: 3 miljoni SV/m² 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Folikulārā limfoma: papildinot ķīmijterapiju, 5 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Karcinoīds audzējs: 5 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Ļaundabīgas melanomas sākumterapija: 20 miljoni SV/m², intravenozi (injicējot vēnā) 5 dienas nedēļā 4 nedēļu ilgā laika posmā. Balstterapija: 10 miljoni SV/m² 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Ārsts var parakstīt citādu IntronA devu monoterapijai (atsevišķi) vai kombinācijā ar citām zālēm (piemēram, citarabīnu, ribavīrīnu). Ja IntronA parakstīts lietošanai kombinācijā ar citām zālēm, lūdzam iepazīties arī ar šo otru zāļu lietošanas instrukciju. Ārsts noteiks precīzu devu lietošanas grafiku un režīmu atbilstoši jūsu vajadzībām. Ja jums liekas, ka IntronA iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Subkutānai lietošanai:

Parasti IntronA izmanto zemādas injekcijām. Tas nozīmē, ka IntronA ar īsu adatu tiek iešļircināts taukaudos tieši zem ādas. Ja injekcijas izdarāt sev paši, jums ierādīs, kā sagatavoties injekcijai un kā izdarīt injekciju. Sīkus norādījumus par lietošanu subkutānai injekcijai var atrast šīs instrukcijas beigās (skatīt apakšpunktu „KĀ PAŠAM SEV INJICĒT INTRONA” lietošanas instrukcijas beigās).

Intravenozai lietošanai:

Infūzijas šķīdums jāpagatavo tieši pirms ievadīšanas. Jebkura lieluma flakonu drīkst lietot attiecīgās devas nomērīšanai tā, lai galīgā interferona koncentrācija nātrija hlorīda šķīdumā nebūtu mazāka par 0,3 miljoniem SV/ml. Attiecīgai devai aprēķināto IntronA daudzumu atsūc no flakona(-iem), pievieno 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) sterilam nātrija hlorīda šķīdumam injekcijām PVH maisīņos vai stikla pudelēs un ievada intravenozi vismaz 20 minūšu laikā.

Nevienu citu medikamentu nedrīkst ievadīt vienlaicīgā infūzijā kopā ar IntronA.

Katrā grafikā noteiktajā dienā ir jāsaņem viena IntronA deva. IntronA dod vai nu katru dienu (5 vai 7 reizes nedēļā), vai trīs reizes nedēļā, ik pārdienas, piemēram, pirmdienā, trešdienā un piektdienā. Interferoni var izraisīt neparastu nogurumu; ja injicējat zāles sev pats, vai ievadat bērnam, dariet to pirms gulētiešanas.

Lietojiet IntronA tieši tā, kā noteicis ārsts. Nepārsniedziet ieteikto devu un lietojiet IntronA tik ilgi, cik noteikts.

Ja esat lietojis IntronA vairāk nekā noteikts

Pēc iespējas ātrāk, sazinieties ar savu ārstu vai jebkuru veselības aprūpes speciālistu.

Ja esat aizmirsis lietot IntronA

Ja ārstējaties mājās, vai ja Jūs esat atbildīgs par bērnu, kuram jālieto IntronA kombinācijā ar ribavīrīnu, iešļirciniet ieteikto devu tad, kad atceraties par to, un tālāk turpiniet lietot zāles parastajā

režīmā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja jums ir paredzēts izdarīt injekciju katru dienu, bet nejauši izlaista vesela dienas deva, turpiniet ārstēšanu ar parasto devu nākamajā dienā. Vajadzības gadījumā sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ne visas šeit minētās blakusparādības būs, taču to parādīšanās gadījumā var būt vajadzīga ārsta palīdzība.

Psihiski un centrālās nervu sistēmas darbības traucējumi:

Dažiem pacientiem, lietojot IntronA kombinācijā ar ribavīrīnu, radās depresija un dažos gadījumos cilvēkiem bija domas par citu cilvēku dzīvības apdraudēšanu, domas par pašnāvību vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem). Daži pacienti izdarīja pašnāvību. Ja Jūs pamanāt, ka kļūstat nomākts vai Jums ir domas par pašnāvību vai rodas uzvedības pārmaiņas, nekavējoties meklējiet palīdzību. Jūs varat lūgt ģimenes locekļiem vai tuviem draugiem, lai viņi Jums palīdz saglabāt modrību attiecībā uz depresijas pazīmēm vai Jūsu uzvedības pārmaiņām.

Bērniem un pusaudžiem ir īpaša nosliece uz depresijas rašanos IntronA un ribavīrīna terapijas laikā. Nekavējoties meklējiet ārstu vai neatliekamo palīdzību, ja viņiem rodas neparasti uzvedības traucējumi, depresīvs noskaņojums vai vēlēšanās kaitēt sev vai citiem.

Augšana un attīstība (bērni un pusaudži):

Viena ārstēšanas gada laikā ar IntronA kombinācijā ar ribavīrīnu daži bērni un pusaudži neauga vai nepieņēma svaru tik daudz, cik cerēts. Daži bērni nesasniedza paredzamo auguma garumu 10-12 gadu laikā pēc ārstēšanas pabeigšanas.

Ja novērojama kāda no minētajām blakusparādībām, IntronA lietošana jāizbeidz un nekavējoties jāpaziņo par to ārstam vai jādodas uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu:

- plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu, nātrene, ģībšana.

Šīs ir ļoti nopietnas blakusparādības. Ja tās rodas, jums var būt bijusi smaga alerģiska reakcija uz IntronA. Var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība vai ārstēšana stacionārā. Šādas ļoti smagas blakusparādības ir ļoti retas.

Nekavējoties paziņot ārstam par šādām novērotām blakusparādībām:

- sāpes krūškurvī vai pastāvīgs un stiprs klepus; neregulāri vai strauji sirdspuksti; elpas trūkums, apjukums, apgrūtināta uzmanības noturēšana, nejūtīgums vai tirpšana, vai sāpes plaukstās un pēdās; krampji (konvulsijas); miega traucējumi, domāšanas vai koncentrēšanās grūtības; garastāvokļa pārmaiņas; domas par pašnāvību, pašnāvības mēģinājums; izmainīta uzvedība vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem); halucinācijas; stipras sāpes kuņģī; melni vai darvai līdzīgi izkārnījumi; asinis izkārnījumos vai urīnā, stipra deguna asiņošana; vaska bālums, augsts glikozes līmenis asinīs, drudzis vai drebuļi, kas sākas pēc dažu nedēļu ilgas ārstēšanas, sāpes muguras lejasdaļā vai sānos, apgrūtināta urinēšana, problēmas ar acīm vai redzi vai dzirdi, dzirdes zudums, stipri vai sāpīgi apsārtumi vai jēlumi uz jūsu ādas vai gļotādas.

Tās var būt smagu blakusparādību pazīmes, un var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība. Ārstam ir jāpārbauda jūsu asinsaina, lai pārliecinātos, ka jūsu balto asins šūnu (šūnas, kas cīnās pret infekciju) un sarkano asins šūnu (šūnas, kas satur dzelzi un skābekli) skaits, trombocīti (asinsreces šūnas) un citi laboratoriskie izmeklējumi atbilst noteiktai normai. Ziņots par vidēji smagu un parasti atgriezenisku visu trīs asins šūnu veidu – balto asins šūnu, sarkano asins šūnu un trombocītu skaita samazināšanos.

Sākot ārstēties ar IntronA, var novērot gripai līdzīgu reakciju, ar drudzi, nogurumu, galvassāpēm, muskuļu sāpēm, locītavu sāpēm un drebuļiem. Ārsts var ieteikt lietot paracetamolu, ja parādās kādi no minētajiem simptomiem.

Turpmāk minētās iespējamās blakusparādības sakārtotas pēc to sastopamības biežuma:

Ļoti bieži	(skar vairāk nekā 1 lietotāju no 10)
Bieži	(skar 1 līdz 10 lietotājus no 100)
Retāk	(skar 1 līdz 10 lietotājus no 1000)
Reti	(skar 1 līdz 10 lietotājus no 10 000)
Ļoti reti	(skar mazāk nekā 1 lietotāju no 10 000)
Nav zināmi	(nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Aprakstītas šādas blakusparādības:

Ļoti bieži ziņotās blakusparādības:

sāpes, pietūkums un apsārtums, vai ādas bojājums injekcijas vietā, matu izkrišana, reibonis, ēstgribas pārmaiņas, sāpes kuņģī vai vēderā, caureja, nelabums (slikta dūša), vīrusinfekcija, depresija, emocionāla nestabilitāte, bezmiegs, nemiers, kakla iekaisums un sāpīga rīšana, nogurums, trīce/drebuļi, drudzis, gripai līdzīga reakcija, vispārēja neērtības sajūta, galvassāpes, svara zudums, vemšana, uzbudinājums, vārgums, mainīgs noskaņojums, klepus (reizēm stiprs), elpas trūkums, nieze, ādas sausums, izsitumi, pēkšņas un stipras muskuļu sāpes, sāpes locītavās, kaulu un muskuļu sāpes, pārmaiņas asiņu laboratorisko izmeklējumu rezultātos, tai skaitā samazināts balto asins šūnu skaits. Dažiem bērniem ir bijis samazināts augšanas ātrums (augums un ķermeņa masa).

Bieži ziņotās blakusparādības:

slāpes, dehidratācija, paaugstināts asinsspiediens, migrēna, pietūkuši dziedzeri, siltuma uzplūdi, menstruāciju traucējumi, pavājināta dzimumdzīve, maksts problēmas, sāpes krūtīs, sāpes sēkliniekos, vairogdziedzerā darbības traucējumi, sarkanas smaganas, sausums mutē, mutes vai mēles iekaisums, zobu sāpes vai zobu bojājumi, aukstuma pumpa (drudža čūla), garšas sajūtas pārmaiņas, traucēta kuņģa darbība, dispepsija (grēmas), aizcietējums, aknu palielināšanās (dažreiz smagi aknu darbības traucējumi), šķidra vēdera izeja, bērniem slapināšana gultā, deguna blakusdobuma iekaisums, bronhīts, sāpes acīs, problēmas ar asaru kanāliem, konjunktivīts („sārtā acs”), satraukums, miegainība, mēnessērdzība, izmaiņas uzvedībā, nervozitāte, deguna aizlikums vai tecēšana, šķaudīšana, paātrināta elpošana, bālums vai piesārtums, zilumi, problēmas ar ādu vai nagiem, psoriāze (jauna vai saasināšanās), pastiprināta svīšana, pieaug urīnēšanas biežums, vieglas trīcošas kustības, samazināts jutīgums pret pieskārienu, artrīts.

Retāk ziņotās blakusparādības:

bakteriāla infekcija, tirpšanas sajūta un perikardīts (sirds apvalka iekaisums).

Reti ziņotās blakusparādības:

pneimonija

Ļoti reti ziņotās blakusparādības:

pazemināts asinsspiediens, uzblīdusi seja, diabēts, kāju krampji, muguras sāpes, nieru darbības traucējumi, nervu bojājumi, asiņojošas smaganas, aplastiskā anēmija. Diagnosticēta asins sarkano šūnu aplāzija ir tāds stāvoklis, kad tiek novērota organisma nespēja ražot asins sarkanās šūnas. Tas var izsaukt smagu anēmiju, kuru pavada tādi simptomi kā neparasts nogurums un enerģijas trūkums.

Ļoti retos gadījumos ziņots par sarkoidozi (slimību, kurai raksturīgs pastāvīgs drudzis, krišanās svarā, locītavu sāpes un pietūkums, ādas bojājumi un dziedzeru pietūkums). Ļoti reti novēroja samaņas zudumu, galvenokārt vecākiem pacientiem pie lielām devām. Tika ziņots par lēkmju (cerebrovaskulāras izcelsmes) gadījumiem. Ja ir kādi no minētajiem simptomiem, tad tūlīt jāsazinās ar ārstu.

Nav zināms biežums:

Ziņots par periodonta (smaganu) un zobu bojājumiem, mēles krāsas izmaiņas, psihiskā stāvokļa pārmaiņām, samaņas zudumu, akūtām paaugstinātas jutības reakcijām, arī nātreni, angioneirotisku tūsku (plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var radīt rīšanas vai

elpošanas grūtības), bronhu sašaurināšanos un anafilaksi (smaga, visa organisma alerģiska reakcija), bet biežums ir nezināms.

Turklāt IntronA lietošanas laikā ir aprakstīts arī Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms (autoimūni iekaisīga rakstura traucējumi, kas skar acis un ādu, kā arī ausu, smadzeņu un muguras smadzeņu membrānas), domas par citu cilvēku dzīvības apdraudēšanu, mānija (pārlieka vai bez iemesla radusies pacilitāte), bipolāri traucējumi (garastāvokļa traucējumi, kuriem ir raksturīgas pārmaiņus skumju un uzbudinājuma lēkmes), sastrēguma sirds mazspēja, izsvīdums perikardā (šķidrums uzkrāšanās starp perikardu (sirds apvalku) un pašu sirdi), plaušu fibroze (plaušu rētošanās) un B hepatīta reaktivācija pacientiem ar HCV/HBV vienlaicīgu infekciju (B hepatīta atsākšanās).

Plaušu arteriālā hipertensija — slimība, kad rodas izteikta plaušu asinsvadu sašaurināšanās, kā rezultātā asinsvados, kas pārvada asinis no sirds uz plaušām, rodas augsts asinsspiediens. Tas galvenokārt rodas pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, HIV infekciju vai smagiem aknu darbības traucējumiem (cirozi). Šī blakusparādība ārstēšanas laikā var attīstīties dažādos laika punktos, parasti tas ir vairākus mēnešus pēc ārstēšanas ar IntronA uzsākšanas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt IntronA

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Īsa ceļojuma laikā pirms lietošanas šķīdumu var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C temperatūrā septiņas dienas. Šo septiņu dienu laikā IntronA var atlikt atpakaļ ledusskapī jebkurā laikā. Ja medikamentu šo septiņu dienu laikā neizmanto, tas jāiznīcina.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka mainījies to izskats.

Pēc devas izlietošanas, neizlietotās zāles jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko IntronA satur

- Aktīvā viela ir rekombinants interferons alfa 2-b. Vienā flakonā ir 3 miljoni SV 0,5 ml šķīduma.
- Citas sastāvdaļas ir bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, dinātrija edetāts, nātrija hlorīds, m-krezols, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

IntronA ārējais izskats un iepakojums

IntronA šķīdums injekcijām vai infūzijām

Caurspīdīgs un bezkrāsains šķīdums, kas ir iepildīts stikla flakonā

IntronA pieejams četros dažādos iepakojumos:

- 1 flakons
- 1 flakons, viena 1 ml injekcijas šļirce, 1 injekcijas adats un 1 tīrīšanas tampons
- 6 flakoni, sešas 1 ml injekcijas šļirces, 6 injekcijas adatas un 6 tīrīšanas tamponi
- 12 flakoni, divpadsmit 1 ml injekcijas šļirces, 12 injekcijas adatas un 12 tīrīšanas tamponi

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

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: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
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
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
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 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human
Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

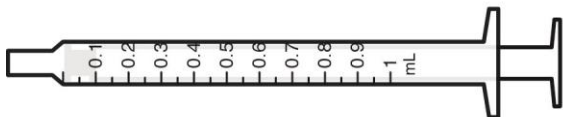
Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

KĀ PAŠAM SEV INJICĒT INTRONA

Šļirce bez pievienotas adatas



Tālāk sniegtie norādījumi paskaidro, kā pašam sev injicēt IntronA. Lūdzu, rūpīgi izlasiet norādījumus un ievērojiet tos visus pēc kārtas. Ārsts vai viņa/viņas palīgs sniegs jums norādījumus, kā pašam sev injicēt IntronA. Nemēģiniet sev injicēt zāles, ja neesat drošs, ka saprotat pašinjicēšanas procedūru un prasības.

Sagatavošanās

Vispirms paņemiet nepieciešamos priekšmetus:

- flakonu ar IntronA šķīdumu injekcijām;
- šļirci (piemēram, 1 ml);
- adatu (piemēram, 0,4 x 13 mm [27 izmērs 0,5 collas]) zāļu injicēšanai zem ādas;
- tampons tīrīšanai.

Rūpīgi nomazgājiet rokas.

IntronA devas nomērīšana

Noņemiet IntronA flakona aizsargvāciņu. Notīriet IntronA flakona gumijas aizbāžņa virsmu ar tīrīšanas tamponu.

Izņemiet šļirci no iesaiņojuma. Nepieskarieties šļirces galam. Paņemiet adatu un to stingri pievienojiet šļirces galam.

Noņemiet adatas aizsargvāciņu, nepieskaroties adatai, un šļircē ievadiet gaisu atvelkot virzuli līdz tai vietai, kas atbilst jūsu ārsta izrakstītajai devai.

Turiet IntronA flakonu ar apakšu uz augšu, nepieskaroties ar rokām notīrītajai flakona virsmai.

Flakonā ar IntronA šķīdumu ievietojiet adatu un injicējiet flakonā gaisu.

Vienā rokā pagrieziet flakonu un šļirci otrādi. Pārliecinieties, ka adatas gals ir IntronA šķīdumā. Otra roka būs brīva, lai varētu kustināt virzuli. Lēnām atvelciet virzuli, lai šļircē ievilkto precīzu devu kādu ārsti jums ir izrakstījis.

Izņemiet adatu no flakona un pārbaudiet vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja redzat burbuļus, nedaudz atvelciet virzuli; adatu turot uz augšu, viegli piesitiet šļircei, līdz burbuļi izzūd. Lēnām bīdīet virzuli atpakaļ līdz pareizai devai. Uzlieciet atpakaļ adatas aizsargvāciņu un novietojiet šļirci ar adatu uz līdzenas virsmas.

Pārliecinieties, ka šķīdums ir istabas temperatūrā (līdz 25 °C). Ja šķīdums ir auksts, sasildiet šļirci plaukstās. Pirms ievadīšanas vizuāli apskatiet pagatavoto šķīdumu: tam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam. Nelietojiet šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu vai satur cietas daļiņas. Tagad jūs varat injicēt devu.

Šķīduma injicēšana

Izvēlieties injekcijas vietu. Labākās injekcijas vietas ir audi ar tauku kārtu starp ādu un muskuli: augšstilbs, augšdelma ārpuse (lai ievadītu zāles šai vietā, jums var būt nepieciešama cita cilvēka palīdzība), vēders (izņemot nabu vai vidukli). Ja esat ļoti kalsns, injekcijām izmantojiet tikai augšstilbu vai augšdelma ārpusi.

Katru reizi mainiet injekcijas vietu.

Injekcijas vietā notīriet un dezinficējiet ādu. Nogaidiet, līdz šis apvidus nožūst. Noņemiet adatas aizsargvāciņu. Ar vienu roku saņemiet pirkstos ādas kroku. Ar otru roku turiet šļirci kā zīmuli. Ievadiet adatu pirkstos saņemtajā ādas krokā aptuveni 45° līdz 90° leņķī. Šķīdumu injicējiet, uzmanīgi bīdot virzuli uz leju līdz galam.

Izvelciet adatu no ādas. Nepieciešamības gadījumā dažas sekundes piespiediet injekcijas vietu ar nelielu saites vai sterilas marles gabaliņu. Nemasējiet injekcijas vietu. Ja injekcijas vieta asiņo, pārklājiet to ar plāksteri.
Vienreizējai lietošanai paredzētais flakons un injekcijas materiāli jāiznīcina. Izmetiet šļirci un adatas slēgtā konteinerā.

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

IntronA 5 miljoni SV/0,5 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām interferon alfa-2b

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir IntronA un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms IntronA lietošanas
3. Kā lietot IntronA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt IntronA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir IntronA un kādam nolūkam tās lieto

IntronA (interferons alfa-2b) modificē organisma imūnsistēmas reakciju, palīdzot tam cīnīties pret infekciju un smagām slimībām.

IntronA lieto pieaugušiem, lai ārstētu noteiktus traucējumus, kas skar asinis, kaulu smadzenes, limfas dziedzerus vai ādu, un var sniegties dziļāk organismā. Starp tiem jāmin matšūnu leukēmija, hroniska mielogēna leukēmija, multiplā mieloma, folikulārā limfoma, karcinoids audzējs un ļaundabīgā melanoma.

IntronA lieto arī pieaugušiem, lai ārstētu hronisku B vai C hepatītu, kas ir aknu vīrusu infekcijas.

IntronA lieto kombinācijā ar ribavirīnu 3 gadus veciem un vecākiem bērniem un pusaudžiem, kuriem ir iepriekš neārstēts hronisks C hepatīts.

2. Kas jāzina pirms IntronA lietošanas

Nelietojiet IntronA šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret interferonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums ir smaga sirds slimība.
- ja Jums ir vājināta nieru vai aknu funkcija.
- ja Jums ir progresējusi dekompensēta (neārstēta) aknu slimība.
- ja Jums ir hepatīts un nesen veikta ārstēšana ar medikamentiem, kas nomāc imūnsistēmu (izņemot īslaicīgu ārstēšanu ar kortizona tipa zālēm).
- ja Jums agrāk bijuši krampji (konvulsijas).
- ja Jums ir bijusi autoimūna slimība vai bijusi orgānu pārstādīšana un lietojat zāles, kas nomāc imūnsistēmu (imūnsistēma palīdz aizsargāties pret infekciju).
- ja Jums ir vairogdziedzera slimība, kas labi nepakļaujas ārstēšanai.
- tiek ārstēts ar telbivudīnu (skatīt apakšpunktu „Citas zāles un IntronA”).

Bērniem un pusaudžiem:

- ja Jums bijuši nopietni nervu darbības vai psihiski traucējumi, piemēram, smaga depresija vai domas par pašnāvību.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms IntronA lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu

- ja Jums ir grūtniecība vai tā tiek plānota (skatīt apakšpunktu "Grūtniecība, zīdīšanas periods un fertilitāte").
- ja Jums ir tiek ārstēta garīga saslimšana vai ir iepriekš bijusi ārstēta cita nervu vai psihiska slimība, ieskaitot depresiju (piemēram, skumju vai atstumtības sajūta u.t.t.), domas par pašnāvību vai slepkavnieciskas tieksmes (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar smagiem psihiskiem traucējumiem anamnēzē ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu "Nelietojiet IntronA šādos gadījumos").
- ja Jums ir aknu ciroze vai citas aknu problēmas (citas izņemot B vai C hepatītu).
- ja Jums ir psoriāze, tā var progresēt, ārstējoties ar IntronA.
- kad lieto IntronA, uz laiku var palielināties infekcijas risks, tādēļ pārbaudieties pie ārsta, ja ir aizdomas par inficēšanos.
- ja Jums parādās simptomi, kas saistīti ar saaukstēšanos vai citādu elpošanas ceļu infekciju, kā drudzis, klepus vai apgrūtināta elpošana, par to jāpaziņo ārstam.
- ja Jūs pamanāt neparastu asiņošanu vai asinsizplūdumus, tūlīt sazinieties ar ārstu.
- ja Jums zāļu lietošanas laikā parādās smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (kā apgrūtināta elpošana, sēkšana vai nātrene), tūlīt meklējiet ārsta palīdzību.
- ja Jūs esat bijuši ārstēti no HIV (skatīt apakšpunktu „Citas zāles un IntronA”).
- ja Jums ir vai ir bijusi B hepatīta vīrusa infekcija, jo Jūsu ārsts, iespējams, vēlēšies Jūs novērot rūpīgāk.
- ja Jums ir pārstādīts orgāns, nieres vai aknas, ārstēšana ar interferonu var palielināt orgāna atgrūšanas risku. Konsultējieties par to ar ārstu.

Lietojot vienlaicīgi IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par zobu un smaganu bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju, var rasties sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Jums ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja Jums ir šāda reakcija, tad pārliecinieties, ka esat kārtīgi pēc tam izskalojis muti.

Iztāstiet ārstam, ja jums ir bijusi sirdslēkme vai kāda sirds slimība, ja agrāk jums konstatēti elpošanas traucējumi vai pneimonija, asinsreces traucējumi, aknu slimība, vairogdziedzera darbības traucējumi, cukura diabēts vai paaugstināts, vai pazemināts asinsspiediens.

Iztāstiet ārstam, ja jums kādreiz ir ārstēta depresija vai cita psihiska slimība, apjukums, bezsamaņa, domas par pašnāvību, vai esat mēģinājis izdarīt pašnāvību, vai anamnēzē ir apreibinošu vielu lietošana (piem., alkohols vai zāles).

Noteikti iztāstiet ārstam, ja lietojat Ķīnas augu izcelsmes zāļu līdzekli šosaikoto.

Citas zāles un IntronA

IntronA pastiprina tādu vielu iedarbību, kuras palēnina nervu sistēmas darbību un var izraisīt miegainību. Tādēļ pārvaicājiet ārstam vai farmaceitam par iespējām lietot alkoholiskus dzērienus vai miega zāles, nomierinošus līdzekļus vai spēcīgus pretsāpju līdzekļus.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat teofilīnu vai aminofilīnu bronhiālās astmas ārstēšanai, un par visām citām zālēm, ko lietojat vai kas nesen lietotas, arī par tādām, ko var iegādāties bez receptes, jo dažu zāļu devas var būt jāmaina, kad ārstējaties ar IntronA.

Pacientiem, kuriem ir arī HIV infekcija: Saņemot augstu aktīvu antiretrovirālu terapiju (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy* HAART) pie HIV ārstēšanas, kā blakusparādības novēro pienskābo acidozi un aknu funkciju pasliktināšanos. Ja jūs saņemat HAART terapiju, papildus IntronA un ribavirīna lietošana var paaugstināt risku pienskābai acidozei un aknu mazspējai. Ārsts pie šiem nosacījumiem novēros šo stāvokļu visas pazīmes un simptomus (lūdzu, noteikti izlasiet arī ribavirīna lietošanas instrukciju). Pacientiem, kas saņem papildus IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai (samazināts sarkano asinsšūnu skaits).

Ja Jūs lietojat **telbivudīnu** kopā ar alfa-2a interferonu vai kādu injicējamu interferona preparātu, perifērās neiropātijas (nejūtīgums, durstīšanas un/vai dedzināšanas sajūtas rokās un/vai kājās) risks ir lielāks. Šie traucējumi var būt arī smagāki. Tādēļ IntronA lietošana kombinācijā ar telbivudīnu ir kontrindicēta.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

IntronA kopā ar uzturu un dzērienu un alkoholu

IntronA lietošanas laikā, ārsts var likt dzert vairāk šķidruma, lai novērstu asinsspiediena pazemināšanos.

Grūtniecība, zīdīšanas periods un fertilitāte

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Dažreiz pētījumos ar grūšņiem dzīvniekiem interferoni ir izraisījuši abortus. Iedarbība uz grūtniecību cilvēkam nav zināma.

Ja IntronA ir parakstīts kombinācijā ar ribavirīnu, ir jāņem vērā, ka ribavirīns var būt ļoti kaitīgs nedzimušam bērnam, tādēļ gan vīriešiem, gan sievietēm jāievēro īpaša piesardzība dzimumattiecībās, ja ir grūtniecības iestāšanās iespēja:

- ja Jūs esat **meitene** vai **sieviete** reproduktīvā vecumā, jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanās, katru mēnesi ārstēšanās laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Jums jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautāiet padomu ārstam.
- ja Jūs esat **vīrietis**, kas lieto ribavirīnu, nestāieties ar grūtnieci dzimumattiecībās bez prezervatīva. Tas mazinās iespēju ribavirīnam nokļūt sievietes organismā. Ja jūsu partnere nav grūtniece, bet ir reproduktīvā vecumā, viņai jāveic grūtniecības tests katru mēnesi ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas. Jautāiet padomu ārstam. Jums vai Jūsu partnerei jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautāiet padomu ārstam.

Nav zināms, vai šis preparāts izdalās ar mātes pienu. Tāpēc, ja Jūs lietojat IntronA, nebarojiet bērnu ar krūti. Lietojot kombinēto terapiju ar ribavirīnu, Jums ir jāņem vērā visa attiecīgā informācija par ribavirīnu saturošiem medikamentiem.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet mehānismus, ja šo zāļu lietošanas laikā kļūstat miegains, noguris vai apjucis.

IntronA satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija 0,5 ml, t. i., tās „praktiski nesatur nātriju”.

3. Kā lietot IntronA

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam. Ārsts ir parakstījis IntronA tieši jums šajā konkrētajā situācijā - nedodiet šīs zāles nevienam citam!

Ārsts ir noteicis precīzu devu IntronA lietošanai atbilstoši jūsu konkrētajām vajadzībām. Devas mainās atbilstoši ārstējamajai slimībai.

Ja injicējat sev IntronA, lūdzam pārliecināties, vai saņemtajā iesaiņojumā ir tieši tāda deva, kāda jums parakstīta. Devas, kas jāsaņem 3 reizes nedēļā, vislabāk ir dot katru otro dienu.

Tālāk parādīta parastā sākumdeva katrai no slimībām; taču devas atsevišķiem pacientiem var atšķirties, un ārsts tās var mainīt pēc jūsu konkrētajām vajadzībām:

Hronisks B hepatīts: 5–10 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Hronisks C hepatīts: *pieaugušiem* - 3 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavīrīnu vai vienu pašu. *Bērniem no 3 gadu vecuma un vecākiem un pusaudžiem* - 3 miljoni SV/m² trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavīrīnu (lūdzam skatīt arī ribavīrīna lietošanas instrukciju).

Matšūnu leukēmija: 2 miljoni SV/m² 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Hroniskā mielogēnā leukēmija: 4–5 miljoni SV/m² dienā, injicējot subkutāni (zem ādas).

Multiplā mieloma: 3 miljoni SV/m² 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Folikulārā limfoma: papildinot ķīmijterapiju, 5 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Karcinoīds audzējs: 5 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Ļaundabīgas melanomas sākumterapija: 20 miljoni SV/m², intravenozi (injicējot vēnā) 5 dienas nedēļā 4 nedēļu ilgā laika posmā. Balstterapija: 10 miljoni SV/m² 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Ārsts var parakstīt citādu IntronA devu monoterapijai (atsevišķi) vai kombinācijā ar citām zālēm (piemēram, citarabīnu, ribavīrīnu). Ja IntronA parakstīts lietošanai kombinācijā ar citām zālēm, lūdzam iepazīties arī ar šo otru zāļu lietošanas instrukciju. Ārsts noteiks precīzu devu lietošanas grafiku un režīmu atbilstoši jūsu vajadzībām. Ja jums liekas, ka IntronA iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Subkutānai lietošanai:

Parasti IntronA izmanto zemādas injekcijām. Tas nozīmē, ka IntronA ar īsu adatu tiek iešļircināts taukaudos tieši zem ādas. Ja injekcijas izdarāt sev paši, jums ierādīs, kā sagatavoties injekcijai un kā izdarīt injekciju. Sīkus norādījumus par lietošanu subkutānai injekcijai var atrast šīs instrukcijas beigās (skatīt apakšpunktu „KĀ PAŠAM SEV INJICĒT INTRONA” lietošanas instrukcijas beigās).

Intravenozai lietošanai:

Infūzijas šķīdums jāpagatavo tieši pirms ievadīšanas. Jebkura lieluma flakonu drīkst lietot attiecīgās devas nomērīšanai tā, lai galīgā interferona koncentrācija nātrija hlorīda šķīdumā nebūtu mazāka par 0,3 miljoniem SV/ml. Attiecīgai devai aprēķināto IntronA daudzumu atsūc no flakona(-iem), pievieno 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) sterilam nātrija hlorīda šķīdumam injekcijām PVH maisīšos vai stikla pudelēs un ievada intravenozi vismaz 20 minūšu laikā.

Nevienu citu medikamentu nedrīkst ievadīt vienlaicīgā infūzijā kopā ar IntronA.

Katrā grafikā noteiktajā dienā ir jāsaņem viena IntronA deva. IntronA dod vai nu katru dienu (5 vai 7 reizes nedēļā), vai trīs reizes nedēļā, ik pārdienas, piemēram, pirmdienā, trešdienā un piektdienā. Interferoni var izraisīt neparastu nogurumu; ja injicējat zāles sev pats, vai ievadat bērnam, dariet to pirms gulētiešanas.

Lietojiet IntronA tieši tā, kā noteicis ārsts. Nepārsniedziet ieteikto devu un lietojiet IntronA tik ilgi, cik noteikts.

Ja esat lietojis IntronA vairāk nekā noteikts

Pēc iespējas ātrāk, sazinieties ar savu ārstu vai jebkuru veselības aprūpes speciālistu.

Ja esat aizmirsis lietot IntronA

Ja ārstējaties mājās, vai ja Jūs esat atbildīgs par bērnu, kuram jālieto IntronA kombinācijā ar ribavīrīnu, iešļirciniet ieteikto devu tad, kad atceraties par to, un tālāk turpiniet lietot zāles parastajā

režīmā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja jums ir paredzēts izdarīt injekciju katru dienu, bet nejauši izlaista vesela dienas deva, turpiniet ārstēšanu ar parasto devu nākamajā dienā. Vajadzības gadījumā sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ne visas šeit minētās blakusparādības būs, taču to parādīšanās gadījumā var būt vajadzīga ārsta palīdzība.

Psihiski un centrālās nervu sistēmas darbības traucējumi:

Dažiem pacientiem, lietojot IntronA kombinācijā ar ribavīrīnu, radās depresija un dažos gadījumos cilvēkiem bija domas par citu cilvēku dzīvības apdraudēšanu, domas par pašnāvību vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem). Daži pacienti izdarīja pašnāvību. Ja Jūs pamanāt, ka kļūstat nomākts vai Jums ir domas par pašnāvību vai rodas uzvedības pārmaiņas, nekavējoties meklējiet palīdzību. Jūs varat lūgt ģimenes locekļiem vai tuviem draugiem, lai viņi Jums palīdz saglabāt modrību attiecībā uz depresijas pazīmēm vai Jūsu uzvedības pārmaiņām.

Bērniem un pusaudžiem ir īpaša nosliece uz depresijas rašanos IntronA un ribavīrīna terapijas laikā. Nekavējoties meklējiet ārstu vai neatliekamo palīdzību, ja viņiem rodas neparasti uzvedības traucējumi, depresīvs noskaņojums vai vēlēšanās kaitēt sev vai citiem.

Augšana un attīstība (bērni un pusaudži):

Viena ārstēšanas gada laikā ar IntronA kombinācijā ar ribavīrīnu daži bērni un pusaudži neauga vai nepieņēma svaru tik daudz, cik cerēts. Daži bērni nesasniedza paredzamo auguma garumu 10-12 gadu laikā pēc ārstēšanas pabeigšanas.

Ja novērojama kāda no minētajām blakusparādībām, IntronA lietošana jāizbeidz un nekavējoties jāpaziņo par to ārstam vai jādodas uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu:

- plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu, nātrene, ģībšana.

Šīs ir ļoti nopietnas blakusparādības. Ja tās rodas, jums var būt bijusi smaga alerģiska reakcija uz IntronA. Var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība vai ārstēšana stacionārā. Šādas ļoti smagas blakusparādības ir ļoti retas.

Nekavējoties paziņot ārstam par šādām novērotām blakusparādībām:

- sāpes krūškurvī vai pastāvīgs un stiprs klepus; neregulāri vai strauji sirdspuksti; elpas trūkums, apjukums, apgrūtināta uzmanības noturēšana, nejutīgums vai tirpšana, vai sāpes plaukstās un pēdās; krampji (konvulsijas); miega traucējumi, domāšanas vai koncentrēšanās grūtības; garastāvokļa pārmaiņas; domas par pašnāvību, pašnāvības mēģinājums; izmainīta uzvedība vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem); halucinācijas; stipras sāpes kuņģī; melni vai darvai līdzīgi izkārnījumi; asinis izkārnījumos vai urīnā, stipra deguna asiņošana; vaska bālums, augsts glikozes līmenis asinīs, drudzis vai drebuļi, kas sākas pēc dažu nedēļu ilgas ārstēšanas, sāpes muguras lejasdaļā vai sānos, apgrūtināta urinēšana, problēmas ar acīm vai redzi vai dzirdi, dzirdes zudums, stipri vai sāpīgi apsārtumi vai jēlumi uz jūsu ādas vai gļotādas.

Tās var būt smagu blakusparādību pazīmes, un var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība. Ārstam ir jāpārbauda jūsu asinsaina, lai pārliecinātos, ka jūsu balto asins šūnu (šūnas, kas cīnās pret infekciju) un sarkano asins šūnu (šūnas, kas satur dzelzi un skābekli) skaits, trombocīti (asinsreces šūnas) un citi laboratoriskie izmeklējumi atbilst noteiktai normai. Ziņots par vidēji smagu un parasti atgriezenisku visu trīs asins šūnu veidu – balto asins šūnu, sarkano asins šūnu un trombocītu skaita samazināšanos.

Sākot ārstēties ar IntronA, var novērot gripai līdzīgu reakciju, ar drudzi, nogurumu, galvassāpēm, muskuļu sāpēm, locītavu sāpēm un drebuļiem. Ārsts var ieteikt lietot paracetamolu, ja parādās kādi no minētajiem simptomiem.

Turpmāk minētās iespējamās blakusparādības sakārtotas pēc to sastopamības biežuma:

Ļoti bieži	(skar vairāk nekā 1 lietotāju no 10)
Bieži	(skar 1 līdz 10 lietotājus no 100)
Retāk	(skar 1 līdz 10 lietotājus no 1000)
Reti	(skar 1 līdz 10 lietotājus no 10 000)
Ļoti reti	(skar mazāk nekā 1 lietotāju no 10 000)
Nav zināmi	(nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Aprakstītas šādas blakusparādības:

Ļoti bieži ziņotās blakusparādības:

sāpes, pietūkums un apsārtums, vai ādas bojājums injekcijas vietā, matu izkrišana, reibonis, ēstgribas pārmaiņas, sāpes kuņģī vai vēderā, caureja, nelabums (slikta dūša), vīrusinfekcija, depresija, emocionāla nestabilitāte, bezmiegs, nemiers, kakla iekaisums un sāpīga rīšana, nogurums, trīce/drebuļi, drudzis, gripai līdzīga reakcija, vispārēja neērtības sajūta, galvassāpes, svara zudums, vemšana, uzbudinājums, vārgums, mainīgs noskaņojums, klepus (reizēm stiprs), elpas trūkums, nieze, ādas sausums, izsitumi, pēkšņas un stipras muskuļu sāpes, sāpes locītavās, kaulu un muskuļu sāpes, pārmaiņas asiņu laboratorisko izmeklējumu rezultātos, tai skaitā samazināts balto asins šūnu skaits. Dažiem bērniem ir bijis samazināts augšanas ātrums (augums un ķermeņa masa).

Bieži ziņotās blakusparādības:

slāpes, dehidratācija, paaugstināts asinsspiediens, migrēna, pietūkuši dziedzeri, siltuma uzplūdi, menstruāciju traucējumi, pavājināta dzimumdzīve, maksts problēmas, sāpes krūtīs, sāpes sēkliniekos, vairogdziedzerā darbības traucējumi, sarkanas smaganas, sausums mutē, mutes vai mēles iekaisums, zobu sāpes vai zobu bojājumi, aukstuma pumpa (drudža čūla), garšas sajūtas pārmaiņas, traucēta kuņģa darbība, dispepsija (grēmas), aizcietējums, aknu palielināšanās (dažreiz smagi aknu darbības traucējumi), šķidra vēdera izeja, bērniem slapināšana gultā, deguna blakusdobuma iekaisums, bronhīts, sāpes acīs, problēmas ar asaru kanāliem, konjunktivīts („sārtā acs”), satraukums, miegainība, mēnessērdzība, izmaiņas uzvedībā, nervozitāte, deguna aizlikums vai tecēšana, šķaudīšana, paātrināta elpošana, bālums vai piesārtums, zilumi, problēmas ar ādu vai nagiem, psoriāze (jauna vai saasināšanās), pastiprināta svīšana, pieaug urinēšanas biežums, vieglas trīcošas kustības, samazināts jutīgums pret pieskārienu, artrīts.

Retāk ziņotās blakusparādības:

bakteriāla infekcija, tirpšanas sajūta un perikardīts (sirds apvalka iekaisums).

Reti ziņotās blakusparādības:

pneimonija

Ļoti reti ziņotās blakusparādības:

pazemināts asinsspiediens, uzblīdusi seja, diabēts, kāju krampji, muguras sāpes, nieru darbības traucējumi, nervu bojājumi, asiņojošas smaganas, aplastiskā anēmija. Diagnosticēta asins sarkano šūnu aplāzija ir tāds stāvoklis, kad tiek novērota organisma nespēja ražot asins sarkanās šūnas. Tas var izsaukt smagu anēmiju, kuru pavada tādi simptomi kā neparasts nogurums un enerģijas trūkums.

Ļoti retos gadījumos ziņots par sarkoidozi (slimību, kurai raksturīgs pastāvīgs drudzis, krišanās svarā, locītavu sāpes un pietūkums, ādas bojājumi un dziedzeru pietūkums). Ļoti reti novēroja samaņas zudumu, galvenokārt vecākiem pacientiem pie lielām devām. Tika ziņots par lēkmju (cerebrovaskulāras izcelsmes) gadījumiem. Ja ir kādi no minētajiem simptomiem, tad tūlīt jāsazinās ar ārstu.

Nav zināms biežums:

Ziņots par periodonta (smaganu) un zobu bojājumiem, mēles krāsas izmaiņas, psihiskā stāvokļa pārmaiņām, samaņas zudumu, akūtām paaugstinātas jutības reakcijām, arī nātreni, angioneirotisku tūsku (plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var radīt rīšanas vai elpošanas grūtības), bronhu sašaurināšanos un anafilaksi (smaga, visa organisma alerģiska reakcija), bet biežums ir nezināms.

Turklāt IntronA lietošanas laikā ir aprakstīts arī Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms (autoimūni iekaisīga rakstura traucējumi, kas skar acis un ādu, kā arī ausu, smadzeņu un muguras smadzeņu membrānas), domas par citu cilvēku dzīvības apdraudēšanu, mānija (pārlieka vai bez iemesla radusies pacilātība), bipolāri traucējumi (garastāvokļa traucējumi, kuriem ir raksturīgas pārmaiņus skumju un uzbudinājuma lēkmes), sastrēguma sirds mazspēja, a izsvīdums perikardā (šķidruma uzkrāšanās starp perikardu (sirds apvalku) un pašu sirdi), plaušu fibroze (plaušu rētošanās) un B hepatīta reaktivācija pacientiem ar HCV/HBV vienlaicīgu infekciju (B hepatīta atsākšanās).

Plaušu arteriālā hipertensija — slimība, kad rodas izteikta plaušu asinsvadu sašaurināšanās, kā rezultātā asinsvados, kas pārvada asinis no sirds uz plaušām, rodas augsts asinsspiediens. Tas galvenokārt rodas pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, HIV infekciju vai smagiem aknu darbības traucējumiem (cirozi). Šī blakusparādība ārstēšanas laikā var attīstīties dažādos laika punktos, parasti tas ir vairākus mēnešus pēc ārstēšanas ar IntronA uzsākšanas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt IntronA

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Īsa ceļojuma laikā pirms lietošanas šķīdumu var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C temperatūrā septiņas dienas. Šo septiņu dienu laikā IntronA var atlikt atpakaļ ledusskapī jebkurā laikā. Ja medikamentu šo septiņu dienu laikā neizmanto, tas jāiznīcina.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka mainījies to izskats.

Pēc devas izlietošanas, neizlietotās zāles jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko IntronA satur

- Aktīvā viela ir rekombinants interferons alfa 2-b. Vienā flakonā ir 5 miljoni SV 0,5 ml šķīduma.
- Citas sastāvdaļas ir bezūdens nātrijs hidrogēnfosfāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, dinātrijs edetāts, nātrijs hlorīds, m-krezols, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

IntronA ārējais izskats un iepakojums

IntronA šķīdums injekcijām vai infūzijām

Caurspīdīgs un bezkrāsains šķīdums, kas ir iepildīts stikla flakonā

IntronA pieejams četros dažādos iepakojumos:

- 1 flakons
- 1 flakons, viena 1 ml injekcijas šļirce, 1 injekcijas adats un 1 tīršanas tampons
- 6 flakoni, sešas 1 ml injekcijas šļirces, 6 injekcijas adatas un 6 tīršanas tamponi
- 12 flakoni, divpadsmit 1 ml injekcijas šļirces, 12 injekcijas adatas un 12 tīršanas tamponi

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@merck.com

France

MSD France

Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.

Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: +39 06 361911

medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 4021 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: + 386 1 5204201

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 804650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 (0) 77 5700488

medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

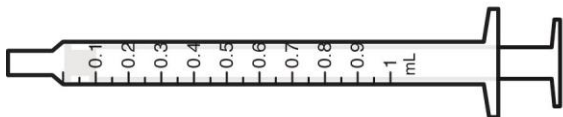
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

KĀ PAŠAM SEV INJICĒT INTRONA

Šļirce bez pievienotas adatas



Tālāk sniegtie norādījumi paskaidro, kā pašam sev injicēt IntronA. Lūdzu, rūpīgi izlasiet norādījumus un ievērojiet tos visus pēc kārtas. Ārsts vai viņa/viņas palīgs sniegs jums norādījumus, kā pašam sev injicēt IntronA. Nemēģiniet sev injicēt zāles, ja neesat drošs, ka saprotat pašinjicēšanas procedūru un prasības.

Sagatavošanās

Vispirms paņemiet nepieciešamos priekšmetus:

- flakonu ar IntronA šķīdumu injekcijām;
- šļirci (piemēram, 1 ml);
- adatu (piemēram, 0,4 x 13 mm [27 izmērs 0,5 collas]) zāļu injicēšanai zem ādas;
- tampons tīrīšanai.

Rūpīgi nomazgājiet rokas.

IntronA devas nomērīšana

Noņemiet IntronA flakona aizsargvāciņu. Notīriet IntronA flakona gumijas aizbāžņa virsmu ar tīrīšanas tamponu.

Izņemiet šļirci no iesaiņojuma. Nepieskarieties šļirces galam. Paņemiet adatu un to stingri pievienojiet šļirces galam.

Noņemiet adatas aizsargvāciņu, nepieskaroties adatai, un šļircē ievadiet gaisu atvelkot virzuli līdz tai vietai, kas atbilst jūsu ārsta izrakstītajai devai.

Turiet IntronA flakonu ar apakšu uz augšu, nepieskaroties ar rokām notīrītajai flakona virsmai.

Flakonā ar IntronA šķīdumu ievietojiet adatu un injicējiet flakonā gaisu.

Vienā rokā pagrieziet flakonu un šļirci otrādi. Pārļiecinieties, ka adatas gals ir IntronA šķīdumā. Otra roka būs brīva, lai varētu kustināt virzuli. Lēnām atvelciet virzuli, lai šļircē ievilkto precīzu devu kādu ārsts jums ir izrakstījis.

Izņemiet adatu no flakona un pārbaudiet vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja redzat burbuļus, nedaudz atvelciet virzuli; adatu turot uz augšu, viegli piesitiet šļircei, līdz burbuļi izzūd. Lēnām bīdīet virzuli atpakaļ līdz pareizai devai. Uzlieciet atpakaļ adatas aizsargvāciņu un novietojiet šļirci ar adatu uz līdzenas virsmas.

Pārļiecinieties, ka šķīdums ir istabas temperatūrā (līdz 25 °C). Ja šķīdums ir auksts, sasildiet šļirci plaukstās. Pirms ievadīšanas vizuāli apskatiet pagatavoto šķīdumu: tam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam. Nelietojiet šķīdumu, ja tas ir mainījies krāsu vai satur cietas daļiņas. Tagad jūs varat injicēt devu.

Šķīduma injicēšana

Izvēlieties injekcijas vietu. Labākās injekcijas vietas ir audi ar tauku kārtu starp ādu un muskuli: augšstilbs, augšdelma ārpusē (lai ievadītu zāles šai vietā, jums var būt nepieciešama cita cilvēka palīdzība), vēders (izņemot nabu vai vidukli). Ja esat ļoti kalsns, injekcijām izmantojiet tikai augšstilbu vai augšdelma ārpusi.

Katru reizi mainiet injekcijas vietu.

Injekcijas vietā notīriet un dezinficējiet ādu. Nogaidiet, līdz šis apvidus nožūst. Noņemiet adatas aizsargvāciņu. Ar vienu roku saņemiet pirkstos ādas kroku. Ar otru roku turiet šļirci kā zīmuli. Ievadiet adatu pirkstos saņemtajā ādas krokā aptuveni 45° līdz 90° leņķī. Šķīdumu injicējiet, uzmanīgi bīdot virzuli uz leju līdz galam.

Izvelciet adatu no ādas. Nepieciešamības gadījumā dažas sekundes piespiediet injekcijas vietu ar nelielu saites vai sterilas marles gabaliņu. Nemasējiet injekcijas vietu. Ja injekcijas vieta asiņo, pārklājiet to ar plāksteri.

Vienreizējai lietošanai paredzētais flakons un injekcijas materiāli jāiznīcina. Izmetiet šļirci un adatas slēgtā konteinerā.

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

IntronA 10 miljoni SV/ml šķīdums injekcijām vai infūzijām interferon alfa-2b

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsei.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir IntronA un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms IntronA lietošanas
3. Kā lietot IntronA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt IntronA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir IntronA un kādam nolūkam tās lieto

IntronA (interferons alfa-2b) modificē organisma imūnsistēmas reakciju, palīdzot tam cīnīties pret infekciju un smagām slimībām.

IntronA lieto pieaugušiem, lai ārstētu noteiktus traucējumus, kas skar asinis, kaulu smadzenes, limfas dziedzerus vai ādu, un var sniegties dziļāk organismā. Starp tiem jāmin matšūnu leikēmija, hroniska mielogēna leikēmija, multiplā mieloma, folikulārā limfoma, karcinoids audzējs un ļaundabīgā melanoma.

IntronA lieto arī pieaugušiem, lai ārstētu hronisku B vai C hepatītu, kas ir aknu vīrusu infekcijas.

IntronA lieto kombinācijā ar ribavirīnu 3 gadus veciem un vecākiem bērniem un pusaudžiem, kuriem ir iepriekš neārstēts hronisks C hepatīts.

2. Kas jāzina pirms IntronA lietošanas

Nelietojiet IntronA šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret interferonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums ir smaga sirds slimība.
- ja Jums ir vājināta nieru vai aknu funkcija.
- ja Jums ir progresējusi dekompensēta (neārstēta) aknu slimība.
- ja Jums ir hepatīts un nesen veikta ārstēšana ar medikamentiem, kas nomāc imūnsistēmu (izņemot īslaicīgu ārstēšanu ar kortizona tipa zālēm).
- ja Jums agrāk bijuši krampji (konvulsijas).
- ja Jums ir bijusi autoimūna slimība vai bijusi orgānu pārstādīšana un lietojat zāles, kas nomāc imūnsistēmu (imūnsistēma palīdz aizsargāties pret infekciju).
- ja Jums ir vairogdziedzeru slimība, kas labi nepakļaujas ārstēšanai.
- tiek ārstēti ar telbivudīnu (skatīt apakšpunktu „Citas zāles un IntronA”).

Bērniem un pusaudžiem:

- ja Jums bijuši nopietni nervu darbības vai psihiski traucējumi, piemēram, smaga depresija vai domas par pašnāvību.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms IntronA lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu

- ja Jums ir grūtniecība vai tā tiek plānota (skatīt apakšpunktu "Grūtniecība, zīdīšanas periods un fertilitāte").
- ja Jums ir tiek ārstēta garīga saslimšana vai ir iepriekš bijusi ārstēta cita nervu vai psihiska slimība, ieskaitot depresiju (piemēram, skumju vai atstumtības sajūta u.t.t.), domas par pašnāvību vai slepkavnieciskas tieksmes (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar smagiem psihiskiem traucējumiem anamnēzē ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu "Nelietojiet IntronA šādos gadījumos").
- ja Jums ir aknu ciroze vai citas aknu problēmas (citas izņemot B vai C hepatītu).
- ja Jums ir psoriāze, tā var progresēt, ārstējoties ar IntronA.
- kad lieto IntronA, uz laiku var palielināties infekcijas risks, tādēļ pārbaudieties pie ārsta, ja ir aizdomas par inficēšanos.
- ja Jums parādās simptomi, kas saistīti ar saaukstēšanos vai citādu elpošanas ceļu infekciju, kā drudzis, klepus vai apgrūtināta elpošana, par to jāpaziņo ārstam.
- ja Jūs pamanāt neparastu asiņošanu vai asinsizplūdumus, tūlīt sazinieties ar ārstu.
- ja Jums zāļu lietošanas laikā parādās smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (kā apgrūtināta elpošana, sēkšana vai nātrene), tūlīt meklējiet ārsta palīdzību.
- ja Jūs esat bijuši ārstēti no HIV (skatīt apakšpunktu „Citas zāles un IntronA”).
- ja Jums ir vai ir bijusi B hepatīta vīrusa infekcija, jo Jūsu ārsts, iespējams, vēlēšies Jūs novērot rūpīgāk.
- ja Jums ir pārstādīts orgāns, nieres vai aknas, ārstēšana ar interferonu var palielināt orgāna atgrūšanas risku. Konsultējieties par to ar ārstu.

Lietojot vienlaicīgi IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par zobu un smaganu bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju, var rasties sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Jums ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja Jums ir šāda reakcija, tad pārliecinieties, ka esat kārtīgi pēc tam izskalojis muti.

Iztāstiet ārstam, ja jums ir bijusi sirdslēkme vai kāda sirds slimība, ja agrāk jums konstatēti elpošanas traucējumi vai pneimonija, asinsreces traucējumi, aknu slimība, vairogdziedzera darbības traucējumi, cukura diabēts vai paaugstināts, vai pazemināts asinsspiediens.

Iztāstiet ārstam, ja jums kādreiz ir ārstēta depresija vai cita psihiska slimība, apjukums, bezsamaņa, domas par pašnāvību, vai esat mēģinājis izdarīt pašnāvību, vai anamnēzē ir apreibinošu vielu lietošana (piem., alkohols vai zāles).

Noteikti iztāstiet ārstam, ja lietojat Ķīnas augu izcelsmes zāļu līdzekli šosaikoto.

Citas zāles un IntronA

IntronA pastiprina tādu vielu iedarbību, kuras palēnina nervu sistēmas darbību un var izraisīt miegainību. Tādēļ pārvaicājiet ārstam vai farmaceitam par iespējām lietot alkoholiskus dzērienus vai miega zāles, nomierinošus līdzekļus vai spēcīgus pretsāpju līdzekļus.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat teofilīnu vai aminofilīnu bronhiālās astmas ārstēšanai, un par visām citām zālēm, ko lietojat vai kas nesen lietotas, arī par tādām, ko var iegādāties bez receptes, jo dažu zāļu devas var būt jāmaina, kad ārstējaties ar IntronA.

Pacientiem, kuriem ir arī HIV infekcija: Saņemot augstu aktīvu antiretrovirālu terapiju (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy* HAART) pie HIV ārstēšanas, kā blakusparādības novēro pienskābo acidozi un aknu funkciju pasliktināšanos. Ja jūs saņemat HAART terapiju, papildus IntronA un ribavirīna lietošana var paaugstināt risku pienskābai acidozei un aknu mazspējai. Ārsts pie šiem nosacījumiem novēros šo stāvokļu visas pazīmes un simptomus (lūdzu, noteikti izlasiet arī ribavirīna lietošanas instrukciju). Pacientiem, kas saņem papildus IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai (samazināts sarkano asinsšūnu skaits).

Ja Jūs lietojat **telbivudīnu** kopā ar alfa-2a interferonu vai kādu injicējamu interferona preparātu, perifērās neiropātijas (nejūtīgums, durstīšanas un/vai dedzināšanas sajūtas rokās un/vai kājās) risks ir lielāks. Šie traucējumi var būt arī smagāki. Tādēļ IntronA lietošana kombinācijā ar telbivudīnu ir kontrindicēta.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

IntronA kopā ar uzturu un dzērienu un alkoholu

IntronA lietošanas laikā, ārsts var likt dzert vairāk šķidruma, lai novērstu asinsspiediena pazemināšanos.

Grūtniecība, zīdīšanas periods un fertilitāte

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Dažreiz pētījumos ar grūšņiem dzīvniekiem interferoni ir izraisījuši abortus. Iedarbība uz grūtniecību cilvēkam nav zināma.

Ja IntronA ir parakstīts kombinācijā ar ribavirīnu, ir jāņem vērā, ka ribavirīns var būt ļoti kaitīgs nedzimušam bērnam, tādēļ gan vīriešiem, gan sievietēm jāievēro īpaša piesardzība dzimumattiecībās, ja ir grūtniecības iestāšanās iespēja:

- ja Jūs esat **meitene** vai **sieviete** reproduktīvā vecumā, jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanās, katru mēnesi ārstēšanās laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Jums jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautājiel padomu ārstam.
- ja Jūs esat **vīrietis**, kas lieto ribavirīnu, nestājielies ar grūtnieci dzimumattiecībās bez prezervatīva. Tas mazinās iespēju ribavirīnam nokļūt sievietes organismā. Ja jūsu partnere nav grūtniece, bet ir reproduktīvā vecumā, viņai jāveic grūtniecības tests katru mēnesi ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas. Jautājiel padomu ārstam. Jums vai Jūsu partnerei jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautājiel padomu ārstam.

Nav zināms, vai šis preparāts izdalās ar mātes pienu. Tāpēc, ja Jūs lietojat IntronA, nebarojiet bērnu ar krūti. Lietojot kombinēto terapiju ar ribavirīnu, Jums ir jāņem vērā visa attiecīgā informācija par ribavirīnu saturošiem medikamentiem.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiel mehānismus, ja šo zāļu lietošanas laikā kļūstat miegains, noguris vai apjucis.

IntronA satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija 1 ml, t. i., tās „praktiski nesatur nātriju”.

3. Kā lietoel IntronA

Vienmēr lietojiel šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiel ārstam vai farmaceitam. Ārsts ir parakstījis IntronA tieši jums šajā konkrētajā situācijā - nedodiel šīs zāles nevienam citam!

Ārsts ir noteicis precīzu devu IntronA lietošanai atbilstoši jūsu konkrētajām vajadzībām. Devas mainās atbilstoši ārstējamajai slimībai.

Ja injicējat sev IntronA, lūdzam pārliecināties, vai saņemtajā iesaiņojumā ir tieši tāda deva, kāda jums parakstīta. Devas, kas jāsaņem 3 reizes nedēļā, vislabāk ir dot katru otro dienu.

Tālāk parādīta parastā sākumdeva katrai no slimībām; taču devas atsevišķiem pacientiem var atšķirties, un ārsts tās var mainīt pēc jūsu konkrētajām vajadzībām:

Hronisks B hepatīts: 5–10 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Hronisks C hepatīts: *pieaugušiem* - 3 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavīrīnu vai vienu pašu. *Bērniem no 3 gadu vecuma un vecākiem un pusaudžiem* - 3 miljoni SV/m² trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavīrīnu (lūdzam skatīt arī ribavīrīna lietošanas instrukciju).

Matšūnu leukēmija: 2 miljoni SV/m² 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Hroniskā mielogēnā leukēmija: 4–5 miljoni SV/m² dienā, injicējot subkutāni (zem ādas).

Multiplā mieloma: 3 miljoni SV/m² 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Folikulārā limfoma: papildinot ķīmijterapiju, 5 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Karcinoīds audzējs: 5 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Ļaundabīgas melanomas sākumterapija: 20 miljoni SV/m², intravenozi (injicējot vēnā) 5 dienas nedēļā 4 nedēļu ilgā laika posmā. Balstterapija: 10 miljoni SV/m² 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Ārsts var parakstīt citādu IntronA devu monoterapijai (atsevišķi) vai kombinācijā ar citām zālēm (piemēram, citarabīnu, ribavīrīnu). Ja IntronA parakstīts lietošanai kombinācijā ar citām zālēm, lūdzam iepazīties arī ar šo otru zāļu lietošanas instrukciju. Ārsts noteiks precīzu devu lietošanas grafiku un režīmu atbilstoši jūsu vajadzībām. Ja jums liekas, ka IntronA iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Subkutānai lietošanai:

Parasti IntronA izmanto zemādas injekcijām. Tas nozīmē, ka IntronA ar īsu adatu tiek iešļircināts taukaudos tieši zem ādas. Ja injekcijas izdarāt sev paši, jums ierādīs, kā sagatavoties injekcijai un kā izdarīt injekciju. Sīkus norādījumus par lietošanu subkutānai injekcijai var atrast šīs instrukcijas beigās (skatīt apakšpunktu „KĀ PAŠAM SEV INJICĒT INTRONA” lietošanas instrukcijas beigās).

Intravenozai lietošanai:

Infūzijas šķīdums jāpagatavo tieši pirms ievadīšanas. Jebkura lieluma flakonu drīkst lietot attiecīgās devas nomērīšanai tā, lai galīgā interferona koncentrācija nātrija hlorīda šķīdumā nebūtu mazāka par 0,3 miljoniem SV/ml. Attiecīgai devai aprēķināto IntronA daudzumu atsūc no flakona(-iem), pievieno 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) sterilam nātrija hlorīda šķīdumam injekcijām PVH maisos vai stikla pudelēs un ievada intravenozi vismaz 20 minūšu laikā.

Nevienu citu medikamentu nedrīkst ievadīt vienlaicīgā infūzijā kopā ar IntronA.

Katrā grafikā noteiktajā dienā ir jāsaņem viena IntronA deva. IntronA dod vai nu katru dienu (5 vai 7 reizes nedēļā), vai trīs reizes nedēļā, ik pārdienas, piemēram, pirmdienā, trešdienā un piektdienā. Interferoni var izraisīt neparastu nogurumu; ja injicējat zāles sev pats, vai ievadat bērnam, dariet to pirms gulētiešanas.

Lietojiet IntronA tieši tā, kā noteicis ārsts. Nepārsniedziet ieteikto devu un lietojiet IntronA tik ilgi, cik noteikts.

Ja esat lietojis IntronA vairāk nekā noteikts

Pēc iespējas ātrāk, sazinieties ar savu ārstu vai jebkuru veselības aprūpes speciālistu.

Ja esat aizmirsis lietot IntronA

Ja ārstējaties mājās, vai ja Jūs esat atbildīgs par bērnu, kuram jālieto IntronA kombinācijā ar ribavīrīnu, iešļirciniet ieteikto devu tad, kad atceraties par to, un tālāk turpiniet lietot zāles parastajā

režīmā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja jums ir paredzēts izdarīt injekciju katru dienu, bet nejauši izlaista vesela dienas deva, turpiniet ārstēšanu ar parasto devu nākamajā dienā. Vajadzības gadījumā sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ne visas šeit minētās blakusparādības būs, taču to parādīšanās gadījumā var būt vajadzīga ārsta palīdzība.

Psihiski un centrālās nervu sistēmas darbības traucējumi:

Dažiem pacientiem, lietojot IntronA kombinācijā ar ribavīrīnu, radās depresija un dažos gadījumos cilvēkiem bija domas par citu cilvēku dzīvības apdraudēšanu, domas par pašnāvību vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem). Daži pacienti izdarīja pašnāvību. Ja Jūs pamanāt, ka kļūstat nomākts vai Jums ir domas par pašnāvību vai rodas uzvedības pārmaiņas, nekavējoties meklējiet palīdzību. Jūs varat lūgt ģimenes locekļiem vai tuviem draugiem, lai viņi Jums palīdz saglabāt modrību attiecībā uz depresijas pazīmēm vai Jūsu uzvedības pārmaiņām.

Bērniem un pusaudžiem ir īpaša nosliece uz depresijas rašanos IntronA un ribavīrīna terapijas laikā. Nekavējoties meklējiet ārstu vai neatliekamo palīdzību, ja viņiem rodas neparasti uzvedības traucējumi, depresīvs noskaņojums vai vēlēšanās kaitēt sev vai citiem.

Augšana un attīstība (bērni un pusaudži):

Viena ārstēšanas gada laikā ar IntronA kombinācijā ar ribavīrīnu daži bērni un pusaudži neauga vai nepieņēma svarā tik daudz, cik cerēts. Daži bērni nesasniedza paredzamo auguma garumu 10-12 gadu laikā pēc ārstēšanas pabeigšanas.

Ja novērojama kāda no minētajām blakusparādībām, IntronA lietošana jāizbeidz un nekavējoties jāpaziņo par to ārstam vai jādodas uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu:

- plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu, nātrene, ģībšana.

Šīs ir ļoti nopietnas blakusparādības. Ja tās rodas, jums var būt bijusi smaga alerģiska reakcija uz IntronA. Var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība vai ārstēšana stacionārā. Šādas ļoti smagas blakusparādības ir ļoti retas.

Nekavējoties paziņot ārstam par šādām novērotām blakusparādībām:

- sāpes krūškurvī vai pastāvīgs un stiprs klepus; neregulāri vai strauji sirdspuksti; elpas trūkums, apjukums, apgrūtināta uzmanības noturēšana, nejutīgums vai tirpšana, vai sāpes plaukstās un pēdās; krampji (konvulsijas); miega traucējumi, domāšanas vai koncentrēšanās grūtības; garastāvokļa pārmaiņas; domas par pašnāvību, pašnāvības mēģinājums; izmainīta uzvedība vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem); halucinācijas; stipras sāpes kuņģī; melni vai darvai līdzīgi izkārnījumi; asinis izkārnījumos vai urīnā, stipra deguna asiņošana; vaska bālums, augsts glikozes līmenis asinīs, drudzis vai drebuļi, kas sākas pēc dažu nedēļu ilgas ārstēšanas, sāpes muguras lejasdaļā vai sānos, apgrūtināta urinēšana, problēmas ar acīm vai redzi vai dzirdi, dzirdes zudums, stipri vai sāpīgi apsārtumi vai jēlumi uz jūsu ādas vai gļotādas.

Tās var būt smagu blakusparādību pazīmes, un var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība. Ārstam ir jāpārbauda jūsu asinsaina, lai pārliecinātos, ka jūsu balto asins šūnu (šūnas, kas cīnās pret infekciju) un sarkano asins šūnu (šūnas, kas satur dzelzi un skābekli) skaits, trombocīti (asinsreces šūnas) un citi laboratoriskie izmeklējumi atbilst noteiktai normai. Ziņots par vidēji smagu un parasti atgriezenisku visu trīs asins šūnu veidu – balto asins šūnu, sarkano asins šūnu un trombocītu skaita samazināšanos.

Sākot ārstēties ar IntronA, var novērot gripai līdzīgu reakciju, ar drudzi, nogurumu, galvassāpēm, muskuļu sāpēm, locītavu sāpēm un drebuļiem. Ārsts var ieteikt lietot paracetamolu, ja parādās kādi no minētajiem simptomiem.

Turpmāk minētās iespējamās blakusparādības sakārtotas pēc to sastopamības biežuma:

Ļoti bieži	(skar vairāk nekā 1 lietotāju no 10)
Bieži	(skar 1 līdz 10 lietotājus no 100)
Retāk	(skar 1 līdz 10 lietotājus no 1000)
Reti	(skar 1 līdz 10 lietotājus no 10 000)
Ļoti reti	(skar mazāk nekā 1 lietotāju no 10 000)
Nav zināmi	(nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Aprakstītas šādas blakusparādības:

Ļoti bieži ziņotās blakusparādības:

sāpes, pietūkums un apsārtums, vai ādas bojājums injekcijas vietā, matu izkrišana, reibonis, ēstgribas pārmaiņas, sāpes kuņģī vai vēderā, caureja, nelabums (slikta dūša), vīrusinfekcija, depresija, emocionāla nestabilitāte, bezmiegs, nemiers, kakla iekaisums un sāpīga rīšana, nogurums, trīce/drebuļi, drudzis, gripai līdzīga reakcija, vispārēja neērtības sajūta, galvassāpes, svara zudums, vemšana, uzbudinājums, vārgums, mainīgs noskaņojums, klepus (reizēm stiprs), elpas trūkums, nieze, ādas sausums, izsitumi, pēkšņas un stipras muskuļu sāpes, sāpes locītavās, kaulu un muskuļu sāpes, pārmaiņas asiņu laboratorisko izmeklējumu rezultātos, tai skaitā samazināts balto asins šūnu skaits. Dažiem bērniem ir bijis samazināts augšanas ātrums (augums un ķermeņa masa).

Bieži ziņotās blakusparādības:

slāpes, dehidratācija, paaugstināts asinsspiediens, migrēna, pietūkuši dziedzeri, siltuma uzplūdi, menstruāciju traucējumi, pavājināta dzimumdzīve, maksts problēmas, sāpes krūtīs, sāpes sēkliniekos, vairogdziedzerā darbības traucējumi, sarkanas smaganas, sausums mutē, mutes vai mēles iekaisums, zobu sāpes vai zobu bojājumi, aukstuma pumpa (drudža čūla), garšas sajūtas pārmaiņas, traucēta kuņģa darbība, dispepsija (grēmas), aizcietējums, aknu palielināšanās (dažreiz smagi aknu darbības traucējumi), šķidra vēdera izeja, bērniem slapināšana gultā, deguna blakusdobuma iekaisums, bronhīts, sāpes acīs, problēmas ar asaru kanāliem, konjunktivīts („sārtā acs”), satraukums, miegainība, mēnessērdzība, izmaiņas uzvedībā, nervozitāte, deguna aizlikums vai tecēšana, šķaudīšana, paātrināta elpošana, bālums vai piesārtums, zilumi, problēmas ar ādu vai nagiem, psoriāze (jauna vai saasināšanās), pastiprināta svīšana, pieaug urinēšanas biežums, vieglas trīcošas kustības, samazināts jutīgums pret pieskārienu, artrīts.

Retāk ziņotās blakusparādības:

bakteriāla infekcija, tirpšanas sajūta un perikardīts (sirds apvalka iekaisums).

Reti ziņotās blakusparādības:

pneimonija

Ļoti reti ziņotās blakusparādības:

pazemināts asinsspiediens, uzbūidusi seja, diabēts, kāju krampji, muguras sāpes, nieru darbības traucējumi, nervu bojājumi, asiņojošas smaganas, aplastiskā anēmija. Diagnosticēta asins sarkano šūnu aplāzija ir tāds stāvoklis, kad tiek novērota organisma nespēja ražot asins sarkanās šūnas. Tas var izsaukt smagu anēmiju, kuru pavada tādi simptomi kā neparasts nogurums un enerģijas trūkums.

Ļoti retos gadījumos ziņots par sarkoidozi (slimību, kurai raksturīgs pastāvīgs drudzis, krišanās svarā, locītavu sāpes un pietūkums, ādas bojājumi un dziedzeru pietūkums). Ļoti reti novēroja samaņas zudumu, galvenokārt vecākiem pacientiem pie lielām devām. Tika ziņots par lēkmju (cerebrovaskulāras izcelsmes) gadījumiem. Ja ir kādi no minētajiem simptomiem, tad tūlīt jāsazinās ar ārstu.

Nav zināms biežums:

Ziņots par periodonta (smaganu) un zobu bojājumiem, mēles krāsas izmaiņas, psihiskā stāvokļa pārmaiņām, samaņas zudumu, akūtām paaugstinātas jutības reakcijām, arī nātreni, angioneirotisku tūsku (plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var radīt rīšanas vai

elpošanas grūtības), bronhu sašaurināšanos un anafilaksi (smaga, visa organisma alerģiska reakcija), bet biežums ir nezināms.

Turklāt IntronA lietošanas laikā ir aprakstīts arī Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms (autoimūni iekaisīga rakstura traucējumi, kas skar acis un ādu, kā arī ausu, smadzeņu un muguras smadzeņu membrānas), domas par citu cilvēku dzīvības apdraudēšanu, mānija (pārlieka vai bez iemesla radusies pacilitāte), bipolāri traucējumi (garastāvokļa traucējumi, kuriem ir raksturīgas pārmaiņus skumju un uzbudinājuma lēkmes), sastrēguma sirds mazspēja, a izsvīdums perikardā (šķidrums uzkrāšanās starp perikardu (sirds apvalku) un pašu sirdi), plaušu fibroze (plaušu rētošanās) un B hepatīta reaktivācija pacientiem ar HCV/HBV vienlaicīgu infekciju (B hepatīta atsākšanās).

Plaušu arteriālā hipertensija — slimība, kad rodas izteikta plaušu asinsvadu sašaurināšanās, kā rezultātā asinsvados, kas pārvada asinis no sirds uz plaušām, rodas augsts asinsspiediens. Tas galvenokārt rodas pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, HIV infekciju vai smagiem aknu darbības traucējumiem (cirozi). Šī blakusparādība ārstēšanas laikā var attīstīties dažādos laika punktos, parasti tas ir vairākus mēnešus pēc ārstēšanas ar IntronA uzsākšanas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt IntronA

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Īsa ceļojuma laikā pirms lietošanas šķīdumu var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C temperatūrā septiņas dienas. Šo septiņu dienu laikā IntronA var atlikt atpakaļ ledusskapī jebkurā laikā. Ja medikamentu šo septiņu dienu laikā neizmanto, tas jāiznīcina.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka mainījies to izskats.

Pēc devas izlietošanas, neizlietotās zāles jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko IntronA satur

- Aktīvā viela ir rekombinants interferons alfa 2-b. Vienā flakonā ir 10 miljoni SV 1 ml šķīduma.
- Citas sastāvdaļas ir bezūdens nātrijs hidrogēnfosfāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, dinātrijs edetāts, nātrijs hlorīds, m-krezols, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

IntronA ārējais izskats un iepakojums

IntronA šķīdums injekcijām vai infūzijām

Caurspīdīgs un bezkrāsains šķīdums, kas ir iepildīts stikla flakonā

IntronA pieejams četros dažādos iepakojumos:

- 1 flakons
- 1 flakons, viena 2 ml injekcijas šļirce, 1 injekcijas adats un 1 tīrīšanas tampons
- 6 flakoni, sešas 2 ml injekcijas šļirces, 6 injekcijas adatas un 6 tīrīšanas tamponi
- 12 flakoni, divpadsmit 2 ml injekcijas šļirces, 12 injekcijas adatas un 12 tīrīšanas tamponi

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

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: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
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
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
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 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

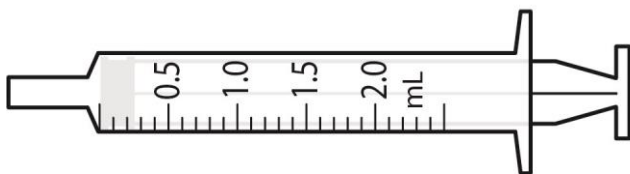
Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

KĀ PAŠAM SEV INJICĒT INTRONA

Šļirce bez pievienotas adatas



Tālāk sniegtie norādījumi paskaidro, kā pašam sev injicēt IntronA. Lūdzu, rūpīgi izlasiet norādījumus un ievērojiet tos visus pēc kārtas. Ārsts vai viņa/viņas palīgs sniegs jums norādījumus, kā pašam sev injicēt IntronA. Nemēģiniet sev injicēt zāles, ja neesat drošs, ka saprotat pašinjicēšanas procedūru un prasības.

Sagatavošanās

Vispirms paņemiet nepieciešamos priekšmetus:

- flakonu ar IntronA šķīdumu injekcijām;
- šļirci (piemēram, 2 ml);
- adatu (piemēram, 0,4 x 13 mm [27 izmērs 0,5 collas]) zāļu injicēšanai zem ādas;
- tamponu tīrīšanai.

Rūpīgi nomazgājiet rokas.

IntronA devas nomērīšana

Noņemiet IntronA flakona aizsargvāciņu. Notīriet IntronA flakona gumijas aizbāžņa virsmu ar tīrīšanas tamponu.

Izņemiet šļirci no iesaiņojuma. Nepieskarieties šļirces galam. Paņemiet adatu un to stingri pievienojiet šļirces galam.

Noņemiet adatas aizsargvāciņu, nepieskaroties adatai, un šļircē ievadiet gaisu atvelkot virzuli līdz tai vietai, kas atbilst jūsu ārsta izrakstītajai devai.

Turiet IntronA flakonu ar apakšu uz augšu, nepieskaroties ar rokām notīrītajai flakona virsmai.

Flakonā ar IntronA šķīdumu ievietojiet adatu un injicējiet flakonā gaisu.

Vienā rokā pagrieziet flakonu un šļirci otrādi. Pārliecinieties, ka adatas gals ir IntronA šķīdumā. Otra roka būs brīva, lai varētu kustināt virzuli. Lēnām atvelciet virzuli, lai šļircē ievilkta precīzu devu kādu ārsts jums ir izrakstījis.

Izņemiet adatu no flakona un pārbaudiet vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja redzat burbuļus, nedaudz atvelciet virzuli; adatu turot uz augšu, viegli piesitiet šļircei, līdz burbuļi izzūd. Lēnām bīdiet virzuli atpakaļ līdz pareizai devai. Uzlieciet atpakaļ adatas aizsargvāciņu un novietojiet šļirci ar adatu uz līdzenas virsmas.

Pārliecinieties, ka šķīdums ir istabas temperatūrā (līdz 25 °C). Ja šķīdums ir auksts, sasildiet šļirci plaukstās. Pirms ievadīšanas vizuāli apskatiet pagatavoto šķīdumu: tam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam. Nelietojiet šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu vai satur cietas daļiņas. Tagad jūs varat injicēt devu.

Šķīduma injicēšana

Izvēlieties injekcijas vietu. Labākās injekcijas vietas ir audi ar tauku kārtu starp ādu un muskuli: augšstilbs, augšdelma ārpusē (lai ievadītu zāles šai vietā, jums var būt nepieciešama cita cilvēka palīdzība), vēders (izņemot nabu vai vidukli). Ja esat ļoti kalsns, injekcijām izmantojiet tikai augšstilbu vai augšdelma ārpusi.

Katru reizi mainiet injekcijas vietu.

Injekcijas vietā notīriet un dezinficējiet ādu. Nogaidiet, līdz šis apvidus nožūst. Noņemiet adatas aizsargvāciņu. Ar vienu roku saņemiet pirkstos ādas kroku. Ar otru roku turiet šļirci kā zīmuli. Ievadiet adatu pirkstos saņemtajā ādas krokā aptuveni 45° līdz 90° leņķī. Šķīdumu injicējiet, uzmanīgi bīdot virzuli uz leju līdz galam.

Izvelciet adatu no ādas. Nepieciešamības gadījumā dažas sekundes piespiediet injekcijas vietu ar nelielu saites vai sterilas marles gabaliņu. Nemasējiet injekcijas vietu. Ja injekcijas vieta asiņo, pārklājiet to ar plāksteri.
Vienreizējai lietošanai paredzētais flakons un injekcijas materiāli jāiznīcina. Izmetiet šļirci un adatas slēgtā konteinerā.

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

IntronA 18 miljoni SV/3 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām interferon alfa-2b

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir IntronA un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms IntronA lietošanas
3. Kā lietot IntronA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt IntronA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir IntronA un kādam nolūkam tās lieto

IntronA (interferons alfa-2b) modificē organisma imūnsistēmas reakciju, palīdzot tam cīnīties pret infekciju un smagām slimībām.

IntronA lieto pieaugušiem, lai ārstētu noteiktus traucējumus, kas skar asinis, kaulu smadzenes, limfas dziedzerus vai ādu, un var sniegties dziļāk organismā. Starp tiem jāmin matšūnu leukēmija, hroniska mielogēna leukēmija, multiplā mieloma, folikulārā limfoma, karcinoids audzējs un ļaundabīgā melanoma.

IntronA lieto arī pieaugušiem, lai ārstētu hronisku B vai C hepatītu, kas ir aknu vīrusu infekcijas.

IntronA lieto kombinācijā ar ribavirīnu 3 gadus veciem un vecākiem bērniem un pusaudžiem, kuriem ir iepriekš neārstēts hronisks C hepatīts.

2. Kas jāzina pirms IntronA lietošanas

Nelietojiet IntronA šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret interferonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums ir smaga sirds slimība.
- ja Jums ir vājināta nieru vai aknu funkcija.
- ja Jums ir progresējusi dekompensēta (neārstēta) aknu slimība.
- ja Jums ir hepatīts un nesen veikta ārstēšana ar medikamentiem, kas nomāc imūnsistēmu (izņemot īslaicīgu ārstēšanu ar kortizona tipa zālēm).
- ja Jums agrāk bijuši krampji (konvulsijas).
- ja Jums ir bijusi autoimūna slimība vai bijusi orgānu pārstādīšana un lietojat zāles, kas nomāc imūnsistēmu (imūnsistēma palīdz aizsargāties pret infekciju).
- ja Jums ir vairogdziedzeru slimība, kas labi nepakļaujas ārstēšanai.
- tiekat ārstēti ar telbivudīnu (skatīt apakšpunktu „Citas zāles un IntronA”).

Bērniem un pusaudžiem:

- ja Jums bijuši nopietni nervu darbības vai psihiski traucējumi, piemēram, smaga depresija vai domas par pašnāvību.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms IntronA lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu

- ja Jums ir grūtniecība vai tā tiek plānota (skatīt apakšpunktu "Grūtniecība, zīdīšanas periods un fertilitāte").
- ja Jums ir tiek ārstēta garīga saslimšana vai ir iepriekš bijusi ārstēta cita nervu vai psihiska slimība, ieskaitot depresiju (piemēram, skumju vai atstumtības sajūta u.t.t.), domas par pašnāvību vai slepkavnieciskas tieksmes (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar smagiem psihiskiem traucējumiem anamnēzē ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu "Nelietojiet IntronA šādos gadījumos").
- ja Jums ir aknu ciroze vai citas aknu problēmas (citas izņemot B vai C hepatītu).
- ja Jums ir psoriāze, tā var progresēt, ārstējoties ar IntronA.
- kad lieto IntronA, uz laiku var palielināties infekcijas risks, tādēļ pārbaudieties pie ārsta, ja ir aizdomas par inficēšanos.
- ja Jums parādās simptomi, kas saistīti ar saaukstēšanos vai citādu elpošanas ceļu infekciju, kā drudzis, klepus vai apgrūtināta elpošana, par to jāpaziņo ārstam.
- ja Jūs pamanāt neparastu asiņošanu vai asinsizplūdumus, tūlīt sazinieties ar ārstu.
- ja Jums zāļu lietošanas laikā parādās smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (kā apgrūtināta elpošana, sēkšana vai nātrene), tūlīt meklējiet ārsta palīdzību.
- ja Jūs esat bijuši ārstēti no HIV (skatīt apakšpunktu „Citas zāles un IntronA”).
- ja Jums ir vai ir bijusi B hepatīta vīrusa infekcija, jo Jūsu ārsts, iespējams, vēlēsies Jūs novērot rūpīgāk.
- ja Jums ir pārstādīts orgāns, nieres vai aknas, ārstēšana ar interferonu var palielināt orgāna atgrūšanas risku. Konsultējieties par to ar ārstu.

Lietojot vienlaicīgi IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par zobu un smaganu bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju, var rasties sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Jums ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja Jums ir šāda reakcija, tad pārliecinieties, ka esat kārtīgi pēc tam izskalojis muti.

Iztāstiet ārstam, ja jums ir bijusi sirdslēkme vai kāda sirds slimība, ja agrāk jums konstatēti elpošanas traucējumi vai pneimonija, asinsreces traucējumi, aknu slimība, vairogdziedzera darbības traucējumi, cukura diabēts vai paaugstināts, vai pazemināts asinsspiediens.

Iztāstiet ārstam, ja jums kādreiz ir ārstēta depresija vai cita psihiska slimība, apjukums, bezsamaņa, domas par pašnāvību, vai esat mēģinājis izdarīt pašnāvību, vai anamnēzē ir apreibinošu vielu lietošana (piem., alkohols vai zāles).

Noteikti iztāstiet ārstam, ja lietojat Ķīnas augu izcelsmes zāļu līdzekli šosaikoto.

Citas zāles un IntronA

IntronA pastiprina tādu vielu iedarbību, kuras palēnina nervu sistēmas darbību un var izraisīt miegainību. Tādēļ pārvaicājiet ārstam vai farmaceitam par iespējām lietot alkoholiskus dzērienus vai miega zāles, nomierinošus līdzekļus vai spēcīgus pretsāpju līdzekļus.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat teofilīnu vai aminofilīnu bronhiālās astmas ārstēšanai, un par visām citām zālēm, ko lietojat vai kas nesen lietotas, arī par tādām, ko var iegādāties bez receptes, jo dažu zāļu devas var būt jāmaina, kad ārstējaties ar IntronA.

Pacientiem, kuriem ir arī HIV infekcija: Saņemot augstu aktīvu antiretrovirālu terapiju (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy* HAART) pie HIV ārstēšanas, kā blakusparādības novēro pienskābo acidozi un aknu funkciju pasliktināšanos. Ja jūs saņemat HAART terapiju, papildus IntronA un ribavirīna lietošana var paaugstināt risku pienskābai acidozei un aknu mazspējai. Ārsts pie šiem nosacījumiem novēros šo stāvokļu visas pazīmes un simptomus (lūdzu, noteikti izlasiet arī ribavirīna lietošanas instrukciju). Pacientiem, kas saņem papildus IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai (samazināts sarkano asinsšūnu skaits).

Ja Jūs lietojat **telbivudīnu** kopā ar alfa-2a interferonu vai kādu injicējamu interferona preparātu, perifērās neiropātijas (nejūtīgums, durstīšanas un/vai dedzināšanas sajūtas rokās un/vai kājās) risks ir lielāks. Šie traucējumi var būt arī smagāki. Tādēļ IntronA lietošana kombinācijā ar telbivudīnu ir kontrindicēta.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

IntronA kopā ar uzturu un dzērienu un alkoholu

IntronA lietošanas laikā, ārsts var likt dzert vairāk šķidruma, lai novērstu asinsspiediena pazemināšanos.

Grūtniecība, zīdīšanas periods un fertilitāte

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Dažreiz pētījumos ar grūtniecēm dzīvniekiem interferoni ir izraisījuši abortus. Iedarbība uz grūtniecību cilvēkam nav zināma.

Ja IntronA ir parakstīts kombinācijā ar ribavirīnu, ir jāņem vērā, ka ribavirīns var būt ļoti kaitīgs nedzimušam bērnam, tādēļ gan vīriešiem, gan sievietēm jāievēro īpaša piesardzība dzimumattiecībās, ja ir grūtniecības iestāšanās iespēja:

- ja Jūs esat **meitene** vai **sieviete** reproduktīvā vecumā, jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanās, katru mēnesi ārstēšanās laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Jums jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautāiet padomu ārstam.
- ja Jūs esat **vīrietis**, kas lieto ribavirīnu, nestāieties ar grūtnieci dzimumattiecībās bez prezervatīva. Tas mazinās iespēju ribavirīnam nokļūt sievietes organismā. Ja jūsu partnere nav grūtniece, bet ir reproduktīvā vecumā, viņai jāveic grūtniecības tests katru mēnesi ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas. Jautāiet padomu ārstam. Jums vai Jūsu partnerei jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautāiet padomu ārstam.

Nav zināms, vai šis preparāts izdalās ar mātes pienu. Tāpēc, ja Jūs lietojat IntronA, nebarojiet bērnu ar krūti. Lietojot kombinēto terapiju ar ribavirīnu, Jums ir jāņem vērā visa attiecīgā informācija par ribavirīnu saturošiem medikamentiem.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet mehānismus, ja šo zāļu lietošanas laikā kļūstat miegains, noguris vai apjucis.

IntronA satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija 3 ml, t. i., tās „praktiski nesatur nātriju”.

3. Kā lietot IntronA

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam. Ārsts ir parakstījis IntronA tieši jums šajā konkrētajā situācijā - nedodiet šīs zāles nevienam citam!

Ārsts ir noteicis precīzu devu IntronA lietošanai atbilstoši jūsu konkrētajām vajadzībām. Devas mainās atbilstoši ārstējamajai slimībai.

Ja injicējat sev IntronA, lūdzam pārliecināties, vai saņemtajā iesaiņojumā ir tieši tāda deva, kāda jums parakstīta. Devas, kas jāsaņem 3 reizes nedēļā, vislabāk ir dot katru otro dienu.

Tālāk parādīta parastā sākumdeva katrai no slimībām; taču devas atsevišķiem pacientiem var atšķirties, un ārsts tās var mainīt pēc jūsu konkrētajām vajadzībām:

Hronisks B hepatīts: 5–10 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Hronisks C hepatīts: *pieaugušiem* - 3 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavīrīnu vai vienu pašu. *Bērniem no 3 gadu vecuma un vecākiem un pusaudžiem* - 3 miljoni SV/m² trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavīrīnu (lūdzam skatīt arī ribavīrīna lietošanas instrukciju).

Matšūnu leikēmija: 2 miljoni SV/m² 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Hroniskā mielogēnā leikēmija: 4–5 miljoni SV/m² dienā, injicējot subkutāni (zem ādas).

Multiplā mieloma: 3 miljoni SV/m² 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Folikulārā limfoma: papildinot ķīmijterapiju, 5 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Karcinoīds audzējs: 5 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Ļaundabīgas melanomas sākumterapija: 20 miljoni SV/m², intravenozi (injicējot vēnā) 5 dienas nedēļā 4 nedēļu ilgā laika posmā. Balstterapija: 10 miljoni SV/m² 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Ārsts var parakstīt citādu IntronA devu monoterapijai (atsevišķi) vai kombinācijā ar citām zālēm (piemēram, citarabīnu, ribavīrīnu). Ja IntronA parakstīts lietošanai kombinācijā ar citām zālēm, lūdzam iepazīties arī ar šo otru zāļu lietošanas instrukciju. Ārsts noteiks precīzu devu lietošanas grafiku un režīmu atbilstoši jūsu vajadzībām. Ja jums liekas, ka IntronA iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Subkutānai lietošanai:

Parasti IntronA izmanto zemādas injekcijām. Tas nozīmē, ka IntronA ar īsu adatu tiek iešļircināts taukaudos tieši zem ādas. Ja injekcijas izdarāt sev paši, jums ierādīs, kā sagatavoties injekcijai un kā izdarīt injekciju. Sīkus norādījumus par lietošanu subkutānai injekcijai var atrast šīs instrukcijas beigās (skatīt apakšpunktu „KĀ PAŠAM SEV INJICĒT INTRONA” lietošanas instrukcijas beigās).

Intravenozai lietošanai:

Infūzijas šķīdums jāpagatavo tieši pirms ievadīšanas. Jebkura lieluma flakonu drīkst lietot attiecīgās devas nomērīšanai tā, lai galīgā interferona koncentrācija nātrija hlorīda šķīdumā nebūtu mazāka par 0,3 miljoniem SV/ml. Attiecīgai devai aprēķināto IntronA daudzumu atsūc no flakona(-iem), pievieno 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) sterilam nātrija hlorīda šķīdumam injekcijām PVH maisīšos vai stikla pudelēs un ievada intravenozi vismaz 20 minūšu laikā.

Nevienu citu medikamentu nedrīkst ievadīt vienlaicīgā infūzijā kopā ar IntronA.

Katrā grafikā noteiktajā dienā ir jāsaņem viena IntronA deva. IntronA dod vai nu katru dienu (5 vai 7 reizes nedēļā), vai trīs reizes nedēļā, ik pārdienas, piemēram, pirmdienā, trešdienā un piektdienā. Interferoni var izraisīt neparastu nogurumu; ja injicējat zāles sev pats, vai ievadat bērnam, dariet to pirms gulētiešanas.

Lietojiet IntronA tieši tā, kā noteicis ārsts. Nepārsniedziet ieteikto devu un lietojiet IntronA tik ilgi, cik noteikts.

Ja esat lietojis IntronA vairāk nekā noteikts

Pēc iespējas ātrāk, sazinieties ar savu ārstu vai jebkuru veselības aprūpes speciālistu.

Ja esat aizmirsis lietot IntronA

Ja ārstējaties mājās, vai ja Jūs esat atbildīgs par bērnu, kuram jālieto IntronA kombinācijā ar ribavīrīnu, iešļirciniet ieteikto devu tad, kad atceraties par to, un tālāk turpiniet lietot zāles parastajā

režīmā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja jums ir paredzēts izdarīt injekciju katru dienu, bet nejauši izlaista vesela dienas deva, turpiniet ārstēšanu ar parasto devu nākamajā dienā. Vajadzības gadījumā sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ne visas šeit minētās blakusparādības būs, taču to parādīšanās gadījumā var būt vajadzīga ārsta palīdzība.

Psihiski un centrālās nervu sistēmas darbības traucējumi:

Dažiem pacientiem, lietojot IntronA kombinācijā ar ribavīrinu, radās depresija un dažos gadījumos cilvēkiem bija domas par citu cilvēku dzīvības apdraudēšanu, domas par pašnāvību vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem). Daži pacienti izdarīja pašnāvību. Ja Jūs pamanāt, ka kļūstat nomākts vai Jums ir domas par pašnāvību vai rodas uzvedības pārmaiņas, nekavējoties meklējiet palīdzību. Jūs varat lūgt ģimenes locekļiem vai tuviem draugiem, lai viņi Jums palīdz saglabāt modrību attiecībā uz depresijas pazīmēm vai Jūsu uzvedības pārmaiņām.

Bērniem un pusaudžiem ir īpaša nosliece uz depresijas rašanos IntronA un ribavīrina terapijas laikā. Nekavējoties meklējiet ārstu vai neatliekamo palīdzību, ja viņiem rodas neparasti uzvedības traucējumi, depresīvs noskaņojums vai vēlēšanās kaitēt sev vai citiem.

Augšana un attīstība (bērni un pusaudži):

Viena ārstēšanas gada laikā ar IntronA kombinācijā ar ribavīrinu daži bērni un pusaudži neauga vai nepieņēma svarā tik daudz, cik cerēts. Daži bērni nesasniedza paredzamo auguma garumu 10-12 gadu laikā pēc ārstēšanas pabeigšanas.

Ja novērojama kāda no minētajām blakusparādībām, IntronA lietošana jāizbeidz un nekavējoties jāpaziņo par to ārstam vai jādodas uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu:

- plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu, nātrene, ģībšana.

Šīs ir ļoti nopietnas blakusparādības. Ja tās rodas, jums var būt bijusi smaga alerģiska reakcija uz IntronA. Var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība vai ārstēšana stacionārā. Šādas ļoti smagas blakusparādības ir ļoti retas.

Nekavējoties paziņot ārstam par šādām novērotām blakusparādībām:

- sāpes krūškurvī vai pastāvīgs un stiprs klepus; neregulāri vai strauji sirdspuksti; elpas trūkums, apjukums, apgrūtināta uzmanības noturēšana, nejutīgums vai tirpšana, vai sāpes plaukstās un pēdās; krampji (konvulsijas); miega traucējumi, domāšanas vai koncentrēšanās grūtības; garastāvokļa pārmaiņas; domas par pašnāvību, pašnāvības mēģinājums; izmainīta uzvedība vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem); halucinācijas; stipras sāpes kuņģī; melni vai darvai līdzīgi izkārnījumi; asinis izkārnījumos vai urīnā, stipra deguna asiņošana; vaska bālums, augsts glikozes līmenis asinīs, drudzis vai drebuļi, kas sākas pēc dažu nedēļu ilgas ārstēšanas, sāpes muguras lejasdaļā vai sānos, apgrūtināta urinēšana, problēmas ar acīm vai redzi vai dzirdi, dzirdes zudums, stipri vai sāpīgi apsārtumi vai jēlumi uz jūsu ādas vai gļotādas.

Tās var būt smagu blakusparādību pazīmes, un var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība. Ārstam ir jāpārbauda jūsu asinsaina, lai pārliecinātos, ka jūsu balto asins šūnu (šūnas, kas cīnās pret infekciju) un sarkano asins šūnu (šūnas, kas satur dzelzi un skābekli) skaits, trombocīti (asinsreces šūnas) un citi laboratoriskie izmeklējumi atbilst noteiktai normai. Ziņots par vidēji smagu un parasti atgriezenisku visu trīs asins šūnu veidu – balto asins šūnu, sarkano asins šūnu un trombocītu skaita samazināšanos.

Sākot ārstēties ar IntronA, var novērot gripai līdzīgu reakciju, ar drudzi, nogurumu, galvassāpēm, muskuļu sāpēm, locītavu sāpēm un drebuļiem. Ārsts var ieteikt lietot paracetamolu, ja parādās kādi no minētajiem simptomiem.

Turpmāk minētās iespējamās blakusparādības sakārtotas pēc to sastopamības biežuma:

Ļoti bieži	(skar vairāk nekā 1 lietotāju no 10)
Bieži	(skar 1 līdz 10 lietotājus no 100)
Retāk	(skar 1 līdz 10 lietotājus no 1000)
Reti	(skar 1 līdz 10 lietotājus no 10 000)
Ļoti reti	(skar mazāk nekā 1 lietotāju no 10 000)
Nav zināmi	(nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Aprakstītas šādas blakusparādības:

Ļoti bieži ziņotās blakusparādības:

sāpes, pietūkums un apsārtums, vai ādas bojājums injekcijas vietā, matu izkrišana, reibonis, ēstgribas pārmaiņas, sāpes kuņģī vai vēderā, caureja, nelabums (slikta dūša), vīrusinfekcija, depresija, emocionāla nestabilitāte, bezmiegs, nemiers, kakla iekaisums un sāpīga rīšana, nogurums, trīce/drebuļi, drudzis, gripai līdzīga reakcija, vispārēja neērtības sajūta, galvassāpes, svara zudums, vemšana, uzbudinājums, vārgums, mainīgs noskaņojums, klepus (reizēm stiprs), elpas trūkums, nieze, ādas sausums, izsitumi, pēkšņas un stipras muskuļu sāpes, sāpes locītavās, kaulu un muskuļu sāpes, pārmaiņas asiņu laboratorisko izmeklējumu rezultātos, tai skaitā samazināts balto asins šūnu skaits. Dažiem bērniem ir bijis samazināts augšanas ātrums (augums un ķermeņa masa).

Bieži ziņotās blakusparādības:

slāpes, dehidratācija, paaugstināts asinsspiediens, migrēna, pietūkuši dziedzeri, siltuma uzplūdi, menstruāciju traucējumi, pavājināta dzimumdzīve, maksts problēmas, sāpes krūtīs, sāpes sēkliniekos, vairogdziedzera darbības traucējumi, sarkanas smaganas, sausums mutē, mutes vai mēles iekaisums, zobu sāpes vai zobu bojājumi, aukstuma pumpa (drudža čūla), garšas sajūtas pārmaiņas, traucēta kuņģa darbība, dispepsija (grēmas), aizcietējums, aknu palielināšanās (dažreiz smagi aknu darbības traucējumi), šķidra vēdera izeja, bērniem slapināšana gultā, deguna blakusdobuma iekaisums, bronhīts, sāpes acīs, problēmas ar asaru kanāliem, konjunktivīts („sārtā acs”), satraukums, miegainība, mēnessērdzība, izmaiņas uzvedībā, nervozitāte, deguna aizlikums vai tecēšana, šķaudīšana, paātrināta elpošana, bālums vai piesārtums, zilumi, problēmas ar ādu vai nagiem, psoriāze (jauna vai saasināšanās), pastiprināta svīšana, pieaug urīnēšanas biežums, vieglas trīcošas kustības, samazināts jutīgums pret pieskārienu, artrīts.

Retāk ziņotās blakusparādības:

bakteriāla infekcija, tirpšanas sajūta un perikardīts (sirds apvalka iekaisums).

Reti ziņotās blakusparādības:

pneimonija

Ļoti reti ziņotās blakusparādības:

pazemināts asinsspiediens, uzblīdusi seja, diabēts, kāju krampji, muguras sāpes, nieru darbības traucējumi, nervu bojājumi, asiņojošas smaganas, aplastiskā anēmija. Diagnosticēta asins sarkano šūnu aplāzija ir tāds stāvoklis, kad tiek novērota organisma nespēja ražot asins sarkanās šūnas. Tas var izsaukt smagu anēmiju, kuru pavada tādi simptomi kā neparasts nogurums un enerģijas trūkums.

Ļoti retos gadījumos ziņots par sarkoidozi (slimību, kurai raksturīgs pastāvīgs drudzis, krišanās svarā, locītavu sāpes un pietūkums, ādas bojājumi un dziedzeru pietūkums). Ļoti reti novēroja samaņas zudumu, galvenokārt vecākiem pacientiem pie lielām devām. Tika ziņots par lēkmju (cerebrovaskulāras izcelsmes) gadījumiem. Ja ir kādi no minētajiem simptomiem, tad tūlīt jāsazinās ar ārstu.

Nav zināms biežums:

Ziņots par periodonta (smaganu) un zobu bojājumiem, mēles krāsas izmaiņas, psihiskā stāvokļa pārmaiņām, samaņas zudumu, akūtām paaugstinātas jutības reakcijām, arī nātreni, angioneirotisku tūsku (plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var radīt rīšanas vai

elpošanas grūtības), bronhu sašaurināšanos un anafilaksi (smaga, visa organisma alerģiska reakcija), bet biežums ir nezināms.

Turklāt IntronA lietošanas laikā ir aprakstīts arī Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms (autoimūni iekaisīga rakstura traucējumi, kas skar acis un ādu, kā arī ausu, smadzeņu un muguras smadzeņu membrānas), domas par citu cilvēku dzīvības apdraudēšanu, mānija (pārlieka vai bez iemesla radusies pacilātība), bipolāri traucējumi (garastāvokļa traucējumi, kuriem ir raksturīgas pārmaiņus skumju un uzbudinājuma lēkmes), sastrēguma sirds mazspēja, izsvīdums perikardā (šķidruma uzkrāšanās starp perikardu (sirds apvalku) un pašu sirdi), plaušu fibroze (plaušu rētošanās) un B hepatīta reaktivācija pacientiem ar HCV/HBV vienlaicīgu infekciju (B hepatīta atsākšanās).

Plaušu arteriālā hipertensija — slimība, kad rodas izteikta plaušu asinsvadu sašaurināšanās, kā rezultātā asinsvados, kas pārvada asinis no sirds uz plaušām, rodas augsts asinsspiediens. Tas galvenokārt rodas pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, HIV infekciju vai smagiem aknu darbības traucējumiem (cirozi). Šī blakusparādība ārstēšanas laikā var attīstīties dažādos laika punktos, parasti tas ir vairākus mēnešus pēc ārstēšanas ar IntronA uzsākšanas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt IntronA

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Īsa ceļojuma laikā pirms lietošanas šķidrumu var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C temperatūrā septiņas dienas. Šo septiņu dienu laikā IntronA var atlikt atpakaļ ledusskapī jebkurā laikā. Ja medikamentu šo septiņu dienu laikā neizmanto, tas jāiznīcina.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka mainījies to izskats.

Pēc devas izlietošanas, neizlietotās zāles jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko IntronA satur

- Aktīvā viela ir rekombinants interferons alfa 2-b. Vienā flakonā ir 18 miljoni SV 3 ml šķīduma.
- Citas sastāvdaļas ir bezūdens nātrijs hidrogēnfosfāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, dinātrijs edetāts, nātrijs hlorīds, m-krezols, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.
- Viens ml šķīduma satur 6 miljonus SV interferona alfa-2b

IntronA ārējais izskats un iepakojums

IntronA šķīdums injekcijām vai infūzijām

Caurspīdīgs un bezkrāsains šķīdums, kas ir iepildīts stikla flakonā.

IntronA var iegādāties deviņos dažāda lieluma iepakojumos:

- Iepakojums: 1 flakons
- Iepakojums: 1 flakons, sešas 1 ml injekciju šļirces, 6 injekciju adatas un 12 tīrīšanas tamponi
- Iepakojums: 1 flakons, 6 injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un adatas aizsardzības mehānisms (1 ml), un 12 tīrīšanas tamponi
- Iepakojums: 2 flakoni
- Iepakojums: 2 flakoni, divpadsmit 1 ml injekciju šļirces, 12 injekciju adatas un 24 tīrīšanas tamponi
- Iepakojums: 2 flakoni, 12 injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un adatas aizsardzības mehānisms (1 ml), un 24 tīrīšanas tamponi
- Iepakojums: 12 flakoni
- Iepakojums: 12 flakoni, septiņdesmit divas 1 ml injekciju šļirces, 72 injekciju adatas un 144 tīrīšanas tamponi
- Iepakojums: 12 flakoni, 72 injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un adatas aizsardzības mehānisms (1 ml), un 144 tīrīšanas tamponi

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
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.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
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 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human
Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

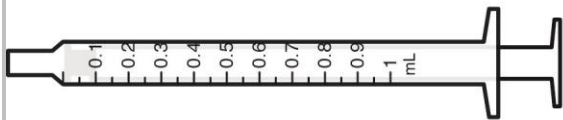
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Zāles vairs nav reģistrētas

KĀ PAŠAM SEV INJICĒT INTRONA

Šļirce bez pievienotas adatas



Tālāk sniegtie norādījumi paskaidro, kā pašam sev injicēt IntronA. Lūdzu, rūpīgi izlasiet norādījumus un ievērojiet tos visus pēc kārtas. Ārsts vai viņa/viņas palīgs sniegs jums norādījumus, kā pašam sev injicēt IntronA. Nemēģiniet sev injicēt zāles, ja neesat drošs, ka saprotat pašinjicēšanas procedūru un prasības.

Sagatavošanās

Vispirms paņemiet nepieciešamos priekšmetus:

- flakonu ar IntronA šķīdumu injekcijām;
- šļirci (piemēram, 1 ml);
- adatu (piemēram, 0,4 x 13 mm [27 izmērs 0,5 collas]) zāļu injicēšanai zem ādas;
- tampons tīrīšanai.

Rūpīgi nomazgājiet rokas.

IntronA devas nomērīšana

Noņemiet IntronA flakona aizsargvāciņu. Ja tas ir daudzdevu flakons, jūs neņemsiet vāciņu tad, kad gatavosiet pirmo devu. Notīriet IntronA flakona gumijas aizbāžņa virsmu ar tīrīšanas tamponu. Izņemiet šļirci no iesaiņojuma. Nepieskarieties šļirces galam. Paņemiet adatu un to stingri pievienojiet šļirces galam.

Noņemiet adatas aizsargvāciņu, nepieskaroties adatai, un šļircē ievadiet gaisu atvelkot virzuli līdz tai vietai, kas atbilst jūsu ārsta izrakstītajai devai.

Turiet IntronA flakonu ar apakšu uz augšu, nepieskaroties ar rokām notīrītajai flakona virsmai.

Flakonā ar IntronA šķīdumu ievietojiet adatu un injicējiet flakonā gaisu.

Vienā rokā pagrieziet flakonu un šļirci otrādi. Pārļiecinieties, ka adatas gals ir IntronA šķīdumā. Otrā roka būs brīva, lai varētu kustināt virzuli. Lēnām atvelciet virzuli, lai šļircē ievilktu precīzu devu kādu ārsts jums ir izrakstījis.

Izņemiet adatu no flakona un pārbaudiet vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja redzat burbuļus, nedaudz atvelciet virzuli; adatu turot uz augšu, viegli piesitiet šļircei, līdz burbuļi izzūd. Lēnām bīdiet virzuli atpakaļ līdz pareizai devai.

Tilpuma daudzums, kuru nepieciešams nomērīt atbilstoši devai:

Tilpums (ml)	Atbilstoša IntronA 18 miljoni/3 ml šķīduma injekcijām vai infūzijām deva (miljoni SV)
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Uzlieciet atpakaļ adatas aizsargvāciņu un novietojiet šļirci ar adatu uz līdzenas virsmas.

Pārliedzinieties, ka šķīdums ir istabas temperatūrā (līdz 25 °C). Ja šķīdums ir auksts, sasildiet šļirci plaukstās. Pirms ievadīšanas vizuāli apskatiet pagatavoto šķīdumu: tam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam. Nelietojiet šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu vai satur cietas daļiņas. Tagad jūs varat injicēt devu.

Šķīduma injicēšana

Izvēlieties injekcijas vietu. Labākās injekcijas vietas ir audi ar tauku kārtu starp ādu un muskuli: augšstilbs, augšdelma ārpusē (lai ievadītu zāles šai vietā, jums var būt nepieciešama cita cilvēka palīdzība), vēders (izņemot nabu vai vidukli). Ja esat ļoti kalsns, injekcijām izmantojiet tikai augšstilbu vai augšdelma ārpusi.

Katru reizi mainiet injekcijas vietu.

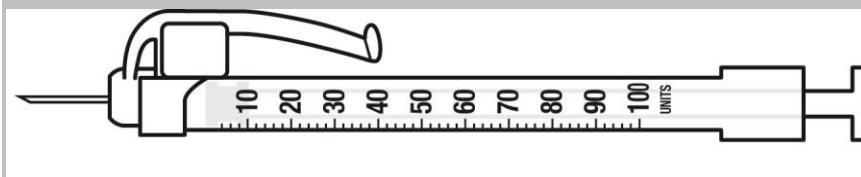
Injekcijas vietā notīriet un dezinficējiet ādu. Nogaidiet, līdz šis apvidus nožūst. Noņemiet adatas aizsargvāciņu. Ar vienu roku saņemiet pirkstos ādas kroku. Ar otru roku turiet šļirci kā zīmuli. Ievadiet adatu pirkstos saņemtajā ādas krokā aptuveni 45° līdz 90° leņķī. Šķīdumu injicējiet, uzmanīgi bīdot virzuli uz leju līdz galam.

Izvelciet adatu no ādas. Nepieciešamības gadījumā dažas sekundes piespiediet injekcijas vietu ar nelielu saites vai sterilas marles gabaliņu. Nemasējiet injekcijas vietu. Ja injekcijas vieta asiņo, pārklājiet to ar plāksteri.

Vienreizējai lietošanai paredzētais flakons un injekcijas materiāli jāiznīcina. Izmetiet šļirci un adatas slēgtā konteinerā. Ja ir daudzdevu flakoni, pārliedzinieties ka flakons tiek ielikts atpakaļ ledusskapī.

KĀ PAŠAM SEV INJICĒT INTRONA

Šļirce ar pievienotu adatu un adatas aizsardzības mehānismu



Tālāk sniegtie norādījumi paskaidro, kā pašam sev injicēt IntronA. Lūdzu, rūpīgi izlasiet norādījumus un ievērojiet tos visus pēc kārtas. Ārsts vai viņa/viņas palīgs sniegs jums norādījumus, kā pašam sev injicēt IntronA. Nemēģiniet sev injicēt zāles, ja neesat drošs, ka saprotat pašinjicēšanas procedūru un prasības.

Sagatavošanās

Vispirms paņemiet nepieciešamos priekšmetus:

- flakonu ar IntronA šķīdumu injekcijām;
- 1 ml šļirci ar adatu un adatas drošības ierīci (BD SafetyGlide šļirce);
- tamponu tīrīšanai.

Rūpīgi nomazgājiet rokas.

IntronA devas nomērīšana

Noņemiet IntronA flakona aizsargvāciņu. Ja tas ir daudzdevu flakons, jūs noņemsiet vāciņu tad, kad gatavosiet pirmo devu. Notīriet IntronA flakona gumijas aizbāžņa virsmu ar tīrīšanas tamponu.

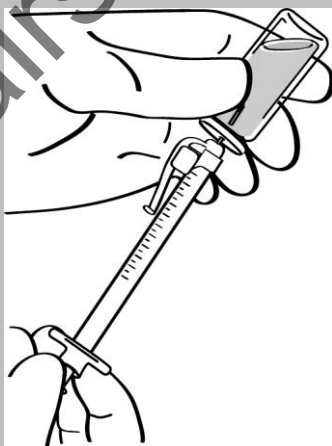
Izņemiet šļirci no iesaiņojuma. Pagrieziet adatas drošības ierīci pozīcijā, lai variet nolasīt mērījumu.

Noņemiet adatas aizsargvāciņu, nepieskaroties adatai, un šļircē ievadiet gaisu atvelkot virzuli līdz tai vietai, kas atbilst jūsu ārsta izrakstītajai devai.

Turiet IntronA flakonu ar apakšu uz augšu, nepieskaroties ar rokām notīrītajai flakona virsmai.

Flakonā ar IntronA šķīdumu ievietojiet adatu un injicējiet flakonā gaisu.

Vienā rokā pagrieziet flakonu un šļirci otrādi. Pārļiecinieties, ka adatas gals ir IntronA šķīdumā. Otrā roka būs brīva, lai varētu kustināt virzuli. Lēnām atvelciet virzuli, lai šļircē ievilktu precīzu devu kādu ārsts jums ir izrakstījis (A attēls).



A. attēls

Izņemiet adatu no flakona un pārbaudiet vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja redzat burbuļus, nedaudz atvelciet virzuli; adatu turot uz augšu, viegli piesitiet šļircei, līdz burbuļi izzūd. Lēnām bīdiet virzuli atpakaļ līdz pareizai devai.

Tilpuma daudzums, kuru nepieciešams nomērīt atbilstoši devai:

Tilpums (ml)	Atbilstošā IntronA 18 miljoni/3 ml šķīduma injekcijām vai infūzijām deva (miljoni SV)
0,25	1,5

0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Uzlieciet atpakaļ adatas aizsargvāciņu un novietojiet šļirci ar adatu uz līdzenas virsmas.

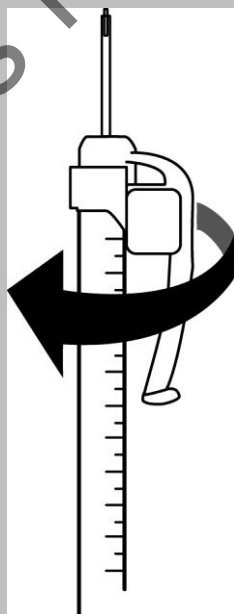
Pārļiecinieties, ka šķīdums ir istabas temperatūrā (līdz 25° C). Ja šķīdums ir auksts, sasildiet šļirci plaukstās. Pirms ievadīšanas vizuāli apskatiet pagatavoto šķīdumu: tam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam. Nelietojiet šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu vai satur cietas daļiņas. Tagad jūs varat injicēt devu.

Šķīduma injicēšana

Izvēlieties injekcijas vietu. Labākās injekcijas vietas ir audi ar tauku kārtu starp ādu un muskuli: augšstilbs, augšdelma ārpusē (lai ievadītu zāles šai vietā, jums var būt nepieciešama cita cilvēka palīdzība), vēders (izņemot nabu vai vidukli). Ja esat ļoti kalsns, injekcijām izmantojiet tikai augšstilbu vai augšdelma ārpusi.

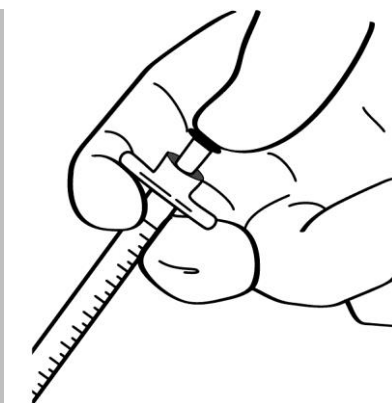
Katru reizi mainiet injekcijas vietu.

Injekcijas vietā notīriet un dezinficējiet ādu. Nogaidiet, līdz šis apvidus nožūst. Noņemiet adatas aizsargvāciņu. Lietotāja ērtībai, lai atvieglotu injekciju, adatas drošības ierīce var tikt rotēta (B attēls).



B. attēls.

Ar vienu roku saņemiet pirkstos ādas kroku. Ar otru roku turiet šļirci kā zīmuli. Ievadiet adatu pirkstos saņemtajā ādas krokā aptuveni 45° līdz 90° leņķī. Šķīdumu injicējiet, uzmanīgi bīdot virzuli uz leju līdz galam (C attēls).



C. attēls.

Izvelciet adatu no ādas. Nepieciešamības gadījumā dažas sekundes piespiediet injekcijas vietu ar nelielu saites vai sterilas marles gabaliņu. Nemasējiet injekcijas vietu. Ja injekcijas vieta asiņo, pārklājiet to ar plāksteri.

Vienreizējai lietošanai paredzētais flakons un injekcijas materiāli jāiznīcina. Aktivizējiet drošības mehānismu pēc šļirces izvilkšanas no injekcijas vietas, stumjot mehānismu uz priekšu pilnībā līdz galam, kamēr adatas gals ir pārklāts (D attēls). Vizuāli pārlicinieties, ka mehānisms ir pilnīgi novirzīts uz priekšu un adatas gals ir pārklāts. Ja neizdodas mehānismu aktivizēt, nekavējoties izmetiet tam piemērotā atkritumu konteinerā. Izmetiet šļirci un adatas slēgtā konteinerā. Ja ir daudzdevu flakoni, pārlicinieties ka flakons tiek ielikts atpakaļ ledusskapī.



D. attēls.

Pilnvarots pārstāvis:
BD, Laagstraat 57, B-9140
Temse, Belgija

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

IntronA 25 miljoni SV/2,5 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām interferon alfa-2b

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir IntronA un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms IntronA lietošanas
3. Kā lietot IntronA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt IntronA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir IntronA un kādam nolūkam tās lieto

IntronA (interferons alfa-2b) modificē organisma imūnsistēmas reakciju, palīdzot tam cīnīties pret infekciju un smagām slimībām.

IntronA lieto pieaugušiem, lai ārstētu noteiktus traucējumus, kas skar asinis, kaulu smadzenes, limfas dziedzerus vai ādu, un var sniegties dziļāk organismā. Starp tiem jāmin matšūnu leukēmija, hroniska mielogēna leukēmija, multiplā mieloma, folikulārā limfoma, karcinoids audzējs un ļaundabīgā melanoma.

IntronA lieto arī pieaugušiem, lai ārstētu hronisku B vai C hepatītu, kas ir aknu vīrusu infekcijas.

IntronA lieto kombinācijā ar ribavirīnu 3 gadus veciem un vecākiem bērniem un pusaudžiem, kuriem ir iepriekš neārstēts hronisks C hepatīts.

2. Kas jāzina pirms IntronA lietošanas

Nelietojiet IntronA šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret interferonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums ir smaga sirds slimība.
- ja Jums ir vājināta nieru vai aknu funkcija.
- ja Jums ir progresējusi dekompensēta (neārstēta) aknu slimība.
- ja Jums ir hepatīts un nesen veikta ārstēšana ar medikamentiem, kas nomāc imūnsistēmu (izņemot īslaicīgu ārstēšanu ar kortizona tipa zālēm).
- ja Jums agrāk bijuši krampji (konvulsijas).
- ja Jums ir bijusi autoimūna slimība vai bijusi orgānu pārstādīšana un lietojat zāles, kas nomāc imūnsistēmu (imūnsistēma palīdz aizsargāties pret infekciju).
- ja Jums ir vairogdziedzeru slimība, kas labi nepakļaujas ārstēšanai.
- tiek ārstēti ar telbivudīnu (skatīt apakšpunktu „Citas zāles un IntronA”).

Bērniem un pusaudžiem:

- ja Jums bijuši nopietni nervu darbības vai psihiski traucējumi, piemēram, smaga depresija vai domas par pašnāvību.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms IntronA lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu

- ja Jums ir grūtniecība vai tā tiek plānota (skatīt apakšpunktu "Grūtniecība, zīdīšanas periods un fertilitāte").
- ja Jums ir tiek ārstēta garīga saslimšana vai ir iepriekš bijusi ārstēta cita nervu vai psihiska slimība, ieskaitot depresiju (piemēram, skumju vai atstumtības sajūta u.t.t.), domas par pašnāvību vai slepkavnieciskas tieksmes (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar smagiem psihiskiem traucējumiem anamnēzē ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu "Nelietojiet IntronA šādos gadījumos").
- ja Jums ir aknu ciroze vai citas aknu problēmas (citas izņemot B vai C hepatītu)
- ja Jums ir psoriāze, tā var progresēt, ārstējoties ar IntronA.
- kad lieto IntronA, uz laiku var palielināties infekcijas risks, tādēļ pārbaudieties pie ārsta, ja ir aizdomas par inficēšanos.
- ja Jums parādās simptomi, kas saistīti ar saaukstēšanos vai citādu elpošanas ceļu infekciju, kā drudzis, klepus vai apgrūtināta elpošana, par to jāpaziņo ārstam.
- ja Jūs pamanāt neparastu asiņošanu vai asinsizplūdumus, tūlīt sazinieties ar ārstu.
- ja Jums zāļu lietošanas laikā parādās smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (kā apgrūtināta elpošana, sēkšana vai nātrene), tūlīt meklējiet ārsta palīdzību.
- ja Jūs esat bijuši ārstēti no HIV (skatīt apakšpunktu „Citas zāles un IntronA”).
- ja Jums ir vai ir bijusi B hepatīta vīrusa infekcija, jo Jūsu ārsts, iespējams, vēlēsies Jūs novērot rūpīgāk.
- ja Jums ir pārstādīts orgāns, nieres vai aknas, ārstēšana ar interferonu var palielināt orgāna atgrūšanas risku. Konsultējieties par to ar ārstu.

Lietojot vienlaicīgi IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par zobu un smaganu bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju, var rasties sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Jums ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja Jums ir šāda reakcija, tad pārliecinieties, ka esat kārtīgi pēc tam izskalojis muti.

Iztāstiet ārstam, ja jums ir bijusi sirdslēkme vai kāda sirds slimība, ja agrāk jums konstatēti elpošanas traucējumi vai pneimonija, asinsreces traucējumi, aknu slimība, vairogdziedzera darbības traucējumi, cukura diabēts vai paaugstināts, vai pazemināts asinsspiediens.

Iztāstiet ārstam, ja jums kādreiz ir ārstēta depresija vai cita psihiska slimība, apjukums, bezsamaņa, domas par pašnāvību, vai esat mēģinājis izdarīt pašnāvību, vai anamnēzē ir apreibinošu vielu lietošana (piem., alkohols vai zāles).

Noteikti iztāstiet ārstam, ja lietojat Ķīnas augu izcelsmes zāļu līdzekli šosaikoto.

Citas zāles un IntronA

IntronA pastiprina tādu vielu iedarbību, kuras palēnina nervu sistēmas darbību un var izraisīt miegainību. Tādēļ pārvaicājiet ārstam vai farmaceitam par iespējām lietot alkoholiskus dzērienus vai miega zāles, nomierinošus līdzekļus vai spēcīgus pretsāpju līdzekļus.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat teofilīnu vai aminofilīnu bronhiālās astmas ārstēšanai, un par visām citām zālēm, ko lietojat vai kas nesen lietotas, arī par tādām, ko var iegādāties bez receptes, jo dažu zāļu devas var būt jāmaina, kad ārstējaties ar IntronA.

Pacientiem, kuriem ir arī HIV infekcija: Saņemot augstu aktīvu antiretrovirālu terapiju (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy* HAART) pie HIV ārstēšanas, kā blakusparādības novēro pienskābo acidozi un aknu funkciju pasliktināšanos. Ja jūs saņemat HAART terapiju, papildus IntronA un ribavirīna lietošana var paaugstināt risku pienskābai acidozei un aknu mazspējai. Ārsts pie šiem nosacījumiem novēros šo stāvokļu visas pazīmes un simptomus (lūdzu, noteikti izlasiet arī ribavirīna lietošanas instrukciju). Pacientiem, kas saņem papildus IntronA un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai (samazināts sarkano asinsšūnu skaits).

Ja Jūs lietojat **telbivudīnu** kopā ar alfa-2a interferonu vai kādu injicējamu interferona preparātu, perifērās neiropātijas (nejūtīgums, durstīšanas un/vai dedzināšanas sajūtas rokās un/vai kājās) risks ir lielāks. Šie traucējumi var būt arī smagāki. Tādēļ IntronA lietošana kombinācijā ar telbivudīnu ir kontrindicēta.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

IntronA kopā ar uzturu un dzērienu un alkoholu

IntronA lietošanas laikā, ārsts var likt dzert vairāk šķidruma, lai novērstu asinsspiediena pazemināšanos.

Grūtniecība, zīdīšanas periods un fertilitāte

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Dažreiz pētījumos ar grūtniecēm dzīvniekiem interferoni ir izraisījuši abortus. Iedarbība uz grūtniecību cilvēkam nav zināma.

Ja IntronA ir parakstīts kombinācijā ar ribavirīnu, ir jāņem vērā, ka ribavirīns var būt ļoti kaitīgs nedzimušam bērnam, tādēļ gan vīriešiem, gan sievietēm jāievēro īpaša piesardzība dzimumattiecībās, ja ir grūtniecības iestāšanās iespēja:

- ja Jūs esat **meitene** vai **sieviete** reproduktīvā vecumā, jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanās, katru mēnesi ārstēšanās laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Jums jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautājiel padomu ārstam.
- ja Jūs esat **vīrietis**, kas lieto ribavirīnu, nestājielies ar grūtnieci dzimumattiecībās bez prezervatīva. Tas mazinās iespēju ribavirīnam nokļūt sievietes organismā. Ja jūsu partnere nav grūtniece, bet ir reproduktīvā vecumā, viņai jāveic grūtniecības tests katru mēnesi ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas. Jautājiel padomu ārstam. Jums vai Jūsu partnerei jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautājiel padomu ārstam.

Nav zināms, vai šis preparāts izdalās ar mātes pienu. Tāpēc, ja Jūs lietojat IntronA, nebarojiet bērnu ar krūti. Lietojot kombinēto terapiju ar ribavirīnu, Jums ir jāņem vērā visa attiecīgā informācija par ribavirīnu saturošiem medikamentiem.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet mehānismus, ja šo zāļu lietošanas laikā kļūstat miegains, noguris vai apjucis.

IntronA satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija 2,5 ml, t. i., tās „praktiski nesatur nātriju”.

3. Kā lietot IntronA

Vienmēr lietojiel šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiel ārstam vai farmaceitam. Ārsts ir parakstījis IntronA tieši jums šajā konkrētajā situācijā - nedodiet šīs zāles nevienam citam!

Ārsts ir noteicis precīzu devu IntronA lietošanai atbilstoši jūsu konkrētajām vajadzībām. Devas mainās atbilstoši ārstējamajai slimībai.

Ja injicējat sev IntronA, lūdzam pārliecināties, vai saņemtajā iesaiņojumā ir tieši tāda deva, kāda jums parakstīta. Devas, kas jāsaņem 3 reizes nedēļā, vislabāk ir dot katru otro dienu.

Tālāk parādīta parastā sākumdeva katrai no slimībām; taču devas atsevišķiem pacientiem var atšķirties, un ārsts tās var mainīt pēc jūsu konkrētajām vajadzībām:

Hronisks B hepatīts: 5–10 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Hronisks C hepatīts: *pieaugušiem* - 3 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavīrīnu vai vienu pašu. *Bērniem no 3 gadu vecuma un vecākiem un pusaudžiem* - 3 miljoni SV/m² trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavīrīnu (lūdzam skatīt arī ribavīrīna lietošanas instrukciju).

Matšūnu leukēmija: 2 miljoni SV/m² 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Hroniskā mielogēnā leukēmija: 4–5 miljoni SV/m² dienā, injicējot subkutāni (zem ādas).

Multiplā mieloma: 3 miljoni SV/m² 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Folikulārā limfoma: papildinot ķīmijterapiju, 5 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Karcinoīds audzējs: 5 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Ļaundabīgas melanomas sākumterapija: 20 miljoni SV/m², intravenozi (injicējot vēnā) 5 dienas nedēļā 4 nedēļu ilgā laika posmā. Balstterapija: 10 miljoni SV/m² 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Ārsts var parakstīt citādu IntronA devu monoterapijai (atsevišķi) vai kombinācijā ar citām zālēm (piemēram, citarabīnu, ribavīrīnu). Ja IntronA parakstīts lietošanai kombinācijā ar citām zālēm, lūdzam iepazīties arī ar šo otru zāļu lietošanas instrukciju. Ārsts noteiks precīzu devu lietošanas grafiku un režīmu atbilstoši jūsu vajadzībām. Ja jums liekas, ka IntronA iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Subkutānai lietošanai:

Parasti IntronA izmanto zemādas injekcijām. Tas nozīmē, ka IntronA ar īsu adatu tiek iešļircināts taukaudos tieši zem ādas. Ja injekcijas izdarāt sev paši, jums ierādīs, kā sagatavoties injekcijai un kā izdarīt injekciju. Sīkus norādījumus par lietošanu subkutānai injekcijai var atrast šīs instrukcijas beigās (skatīt apakšpunktu „KĀ PAŠAM SEV INJICĒT INTRONA” lietošanas instrukcijas beigās).

Intravenozai lietošanai:

Infūzijas šķīdums jāpagatavo tieši pirms ievadīšanas. Jebkura lieluma flakonu drīkst lietot attiecīgās devas nomērīšanai tā, lai galīgā interferona koncentrācija nātrija hlorīda šķīdumā nebūtu mazāka par 0,3 miljoniem SV/ml. Attiecīgai devai aprēķināto IntronA daudzumu atsūc no flakona(-iem), pievieno 50 ml 9 mg/ml 0,9 % sterilam nātrija hlorīda šķīdumam injekcijām PVH maisos vai stikla pudelēs un ievada intravenozi vismaz 20 minūšu laikā.

Nevienu citu medikamentu nedrīkst ievadīt vienlaicīgā infūzijā kopā ar IntronA.

Katrā grafikā noteiktajā dienā ir jāsaņem viena IntronA deva. IntronA dod vai nu katru dienu (5 vai 7 reizes nedēļā), vai trīs reizes nedēļā, ik pārdienas, piemēram, pirmdienā, trešdienā un piektdienā. Interferoni var izraisīt neparastu nogurumu; ja injicējat zāles sev pats, vai ievadat bērnam, dariet to pirms gulētiešanas.

Lietojiet IntronA tieši tā, kā noteicis ārsts. Nepārsniedziet ieteikto devu un lietojiet IntronA tik ilgi, cik noteikts.

Ja esat lietojis IntronA vairāk nekā noteikts

Pēc iespējas ātrāk, sazinieties ar savu ārstu vai jebkuru veselības aprūpes speciālistu.

Ja esat aizmirsis lietot IntronA

Ja ārstējaties mājās, vai ja Jūs esat atbildīgs par bērnu, kuram jālieto IntronA kombinācijā ar ribavīrīnu, iešļirciniet ieteikto devu tad, kad atceraties par to, un tālāk turpiniet lietot zāles parastajā

režīmā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja jums ir paredzēts izdarīt injekciju katru dienu, bet nejauši izlaista vesela dienas deva, turpiniet ārstēšanu ar parasto devu nākamajā dienā. Vajadzības gadījumā sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ne visas šeit minētās blakusparādības būs, taču to parādīšanās gadījumā var būt vajadzīga ārsta palīdzība.

Psihiski un centrālās nervu sistēmas darbības traucējumi:

Dažiem pacientiem, lietojot IntronA kombinācijā ar ribavīrīnu, radās depresija un dažos gadījumos cilvēkiem bija domas par citu cilvēku dzīvības apdraudēšanu, domas par pašnāvību vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem). Daži pacienti izdarīja pašnāvību. Ja Jūs pamanāt, ka kļūstat nomākts vai Jums ir domas par pašnāvību vai rodas uzvedības pārmaiņas, nekavējoties meklējiet palīdzību. Jūs varat lūgt ģimenes locekļiem vai tuviem draugiem, lai viņi Jums palīdz saglabāt modrību attiecībā uz depresijas pazīmēm vai Jūsu uzvedības pārmaiņām.

Bērniem un pusaudžiem ir īpaša nosliece uz depresijas rašanos IntronA un ribavīrina terapijas laikā. Nekavējoties meklējiet ārstu vai neatliekamo palīdzību, ja viņiem rodas neparasti uzvedības traucējumi, depresīvs noskaņojums vai vēlēšanās kaitēt sev vai citiem.

Augšana un attīstība (bērni un pusaudži):

Viena ārstēšanas gada laikā ar IntronA kombinācijā ar ribavīrīnu daži bērni un pusaudži neauga vai nepieņēma svaru tik daudz, cik cerēts. Daži bērni nesasniedza paredzamo auguma garumu 10-12 gadu laikā pēc ārstēšanas pabeigšanas.

Ja novērojama kāda no minētajām blakusparādībām, IntronA lietošana jāizbeidz un nekavējoties jāpaziņo par to ārstam vai jādodas uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu:

- plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu, nātrene, ģībšana.

Šīs ir ļoti nopietnas blakusparādības. Ja tās rodas, jums var būt bijusi smaga alerģiska reakcija uz IntronA. Var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība vai ārstēšana stacionārā. Šādas ļoti smagas blakusparādības ir ļoti retas.

Nekavējoties paziņot ārstam par šādām novērotām blakusparādībām:

- sāpes krūškurvī vai pastāvīgs un stiprs klepus; neregulāri vai strauji sirdspuksti; elpas trūkums, apjukums, apgrūtināta uzmanības noturēšana, nejutīgums vai tirpšana, vai sāpes plaukstās un pēdās; krampji (konvulsijas); miega traucējumi, domāšanas vai koncentrēšanās grūtības; garastāvokļa pārmaiņas; domas par pašnāvību, pašnāvības mēģinājums; izmainīta uzvedība vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem); halucinācijas; stipras sāpes kuņģī; melni vai darvai līdzīgi izkārnījumi; asinis izkārnījumos vai urīnā, stipra deguna asiņošana; vaska bālums, augsts glikozes līmenis asinīs, drudzis vai drebuļi, kas sākas pēc dažu nedēļu ilgas ārstēšanas, sāpes muguras lejasdaļā vai sānos, apgrūtināta urinēšana, problēmas ar acīm vai redzi vai dzirdi, dzirdes zudums, stipri vai sāpīgi apsārtumi vai jēlumi uz jūsu ādas vai gļotādas.

Tās var būt smagu blakusparādību pazīmes, un var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība. Ārstam ir jāpārbauda jūsu asinsaina, lai pārliecinātos, ka jūsu balto asins šūnu (šūnas, kas cīnās pret infekciju) un sarkano asins šūnu (šūnas, kas satur dzelzi un skābekli) skaits, trombocīti (asinsreces šūnas) un citi laboratoriskie izmeklējumi atbilst noteiktai normai. Ziņots par vidēji smagu un parasti atgriezenisku visu trīs asins šūnu veidu – balto asins šūnu, sarkano asins šūnu un trombocītu skaita samazināšanos.

Sākot ārstēties ar IntronA, var novērot gripai līdzīgu reakciju, ar drudzi, nogurumu, galvassāpēm, muskuļu sāpēm, locītavu sāpēm un drebuļiem. Ārsts var ieteikt lietot paracetamolu, ja parādās kādi no minētajiem simptomiem.

Turpmāk minētās iespējamās blakusparādības sakārtotas pēc to sastopamības biežuma:

Ļoti bieži	(skar vairāk nekā 1 lietotāju no 10)
Bieži	(skar 1 līdz 10 lietotājus no 100)
Retāk	(skar 1 līdz 10 lietotājus no 1000)
Reti	(skar 1 līdz 10 lietotājus no 10 000)
Ļoti reti	(skar mazāk nekā 1 lietotāju no 10 000)
Nav zināmi	(nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Aprakstītas šādas blakusparādības:

Ļoti bieži ziņotās blakusparādības:

sāpes, pietūkums un apsārtums, vai ādas bojājums injekcijas vietā, matu izkrišana, reibonis, ēstgribas pārmaiņas, sāpes kuņģī vai vēderā, caureja, nelabums (slikta dūša), vīrusinfekcija, depresija, emocionāla nestabilitāte, bezmiegs, nemiers, kakla iekaisums un sāpīga rīšana, nogurums, trīce/drebuļi, drudzis, gripai līdzīga reakcija, vispārēja neērtības sajūta, galvassāpes, svara zudums, vemšana, uzbudinājums, vārgums, mainīgs noskaņojums, klepus (reizēm stiprs), elpas trūkums, nieze, ādas sausums, izsitumi, pēkšņas un stipras muskuļu sāpes, sāpes locītavās, kaulu un muskuļu sāpes, pārmaiņas asiņu laboratorisko izmeklējumu rezultātos, tai skaitā samazināts balto asins šūnu skaits. Dažiem bērniem ir bijis samazināts augšanas ātrums (augums un ķermeņa masa).

Bieži ziņotās blakusparādības:

slāpes, dehidratācija, paaugstināts asinsspiediens, migrēna, pietūkuši dziedzeri, siltuma uzplūdi, menstruāciju traucējumi, pavājināta dzimumdzīve, maksts problēmas, sāpes krūtīs, sāpes sēkliniekos, vairogdziedzerā darbības traucējumi, sarkanas smaganas, sausums mutē, mutes vai mēles iekaisums, zobu sāpes vai zobu bojājumi, aukstuma pumpa (drudža čūla), garšas sajūtas pārmaiņas, traucēta kuņģa darbība, dispepsija (grēmas), aizcietējums, aknu palielināšanās (dažreiz smagi aknu darbības traucējumi), šķidra vēdera izeja, bērniem slapināšana gultā, deguna blakusdobuma iekaisums, bronhīts, sāpes acīs, problēmas ar asaru kanāliem, konjunktivīts („sārtā acs”), satraukums, miegainība, mēnessērdzība, izmaiņas uzvedībā, nervozitāte, deguna aizlikums vai tecēšana, šķaudīšana, paātrināta elpošana, bālums vai piesārtums, zilumi, problēmas ar ādu vai nagiem, psoriāze (jauna vai saasināšanās), pastiprināta svīšana, pieaug urinēšanas biežums, vieglas trīcošas kustības, samazināts jutīgums pret pieskārienu, artrīts.

Retāk ziņotās blakusparādības:

bakteriāla infekcija, tirpšanas sajūta un perikardīts (sirds apvalka iekaisums).

Reti ziņotās blakusparādības:

pneimonija

Ļoti reti ziņotās blakusparādības:

pazemināts asinsspiediens, uzblīdusi seja, diabēts, kāju krampji, muguras sāpes, nieru darbības traucējumi, nervu bojājumi, asiņojošas smaganas, aplastiskā anēmija. Diagnosticēta asins sarkano šūnu aplāzija ir tāds stāvoklis, kad tiek novērota organisma nespēja ražot asins sarkanās šūnas. Tas var izsaukt smagu anēmiju, kuru pavada tādi simptomi kā neparasts nogurums un enerģijas trūkums.

Ļoti retos gadījumos ziņots par sarkoidozi (slimību, kurai raksturīgs pastāvīgs drudzis, krišanās svarā, locītavu sāpes un pietūkums, ādas bojājumi un dziedzeru pietūkums). Ļoti reti novēroja samaņas zudumu, galvenokārt vecākiem pacientiem pie lielām devām. Tika ziņots par lēkmju (cerebrovaskulāras izcelsmes) gadījumiem. Ja ir kādi no minētajiem simptomiem, tad tūlīt jāsazinās ar ārstu.

Nav zināms biežums:

Ziņots par periodonta (smaganu) un zobu bojājumiem, mēles krāsas izmaiņas, psihiskā stāvokļa pārmaiņām, samaņas zudumu, akūtām paaugstinātas jutības reakcijām, arī nātreni, angioneirotisku tūsku (plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var radīt rīšanas vai elpošanas grūtības), bronhu sašaurināšanos un anafilaksi (smaga, visa organisma alerģiska reakcija), bet biežums ir nezināms.

Turklāt IntronA lietošanas laikā ir aprakstīts arī Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms (autoimūni iekaisīga rakstura traucējumi, kas skar acis un ādu, kā arī ausu, smadzeņu un muguras smadzeņu membrānas), domas par citu cilvēku dzīvības apdraudēšanu, mānija (pārlieka vai bez iemesla radusies pacilātība), bipolāri traucējumi (garastāvokļa traucējumi, kuriem ir raksturīgas pārmaiņus skumju un uzbudinājuma lēkmes), sastrēguma sirds mazspēja, a izsvīdums perikardā (šķidrums uzkrāšanās starp perikardu (sirds apvalku) un pašu sirdi), plaušu fibroze (plaušu rētošanās) un B hepatīta reaktivācija pacientiem ar HCV/HBV vienlaicīgu infekciju (B hepatīta atsākšanās).

Plaušu arteriālā hipertensija — slimība, kad rodas izteikta plaušu asinsvadu sašaurināšanās, kā rezultātā asinsvados, kas pārvada asinis no sirds uz plaušām, rodas augsts asinsspiediens. Tas galvenokārt rodas pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, HIV infekciju vai smagiem aknu darbības traucējumiem (cirozi). Šī blakusparādība ārstēšanas laikā var attīstīties dažādos laika punktos, parasti tas ir vairākus mēnešus pēc ārstēšanas ar IntronA uzsākšanas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt IntronA

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Īsa ceļojuma laikā pirms lietošanas šķīdumu var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C temperatūrā septiņas dienas. Šo septiņu dienu laikā IntronA var atlikt atpakaļ ledusskapī jebkurā laikā. Ja medikamentu šo septiņu dienu laikā neizmanto, tas jāiznīcina.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka mainījies to izskats.

Pēc devas izlietošanas, neizlietotās zāles jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiē farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko IntronA satur

- Aktīvā viela ir rekombinants interferons alfa 2-b. Vienā flakonā ir 25 miljoni SV 2,5 ml šķīduma.
- Citas sastāvdaļas ir bezūdens nātrijs hidrogēnfosfāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, dinātrijs edetāts, nātrijs hlorīds, m-krezols, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.
- Viens ml šķīduma satur 10 miljonus SV interferona alfa-2b

IntronA ārējais izskats un iepakojums

IntronA šķīdums injekcijām vai infūzijām

Caurspīdīgs un bezkrāsains šķīdums, kas ir iepildīts stikla flakonā.

IntronA var iegādāties divpadsmit dažāda lieluma iepakojumos:

- Iepakojumā: 1 flakons
- Iepakojumā: 1 flakons, sešas 1 ml injekciju šļirces, 6 injekciju adatas un 12 tīrīšanas tamponi
- Iepakojumā: 1 flakons, 6 injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un adatas aizsardzības mehānisms (1 ml), un 12 tīrīšanas tamponi
- Iepakojumā: 1 flakons, sešas 1 ml injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un 12 tīrīšanas tamponi
- Iepakojumā: 2 flakoni
- Iepakojumā: 2 flakoni, 12 injekciju šļirces, 12 injekciju adatas un 24 tīrīšanas tamponi
- Iepakojumā: 2 flakoni, 12 injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un adatas aizsardzības mehānisms (1 ml), un 24 tīrīšanas tamponi
- Iepakojumā: 2 flakoni, divpadsmit 1 ml injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un 24 tīrīšanas tamponi
- Iepakojumā: 12 flakoni
- Iepakojumā: 12 flakoni, septiņdesmit divas 1 ml injekciju šļirces, 72 injekciju adatas un 144 tīrīšanas tamponi
- Iepakojumā: 12 flakoni, 72 injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un adatas aizsardzības mehānisms (1 ml), un 144 tīrīšanas tamponi
- Iepakojumā: 12 flakoni, septiņdesmit divas 1 ml injekcijas šļirces ar pievienotu adatu un 144 tīrīšanas tamponi

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nīderlande

Ražotājs:

SP Labo N.V.

Industriepark 30

B-2220 Heist-op-den-Berg

Beļģija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvnieceību:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 53 00

hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
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: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
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 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

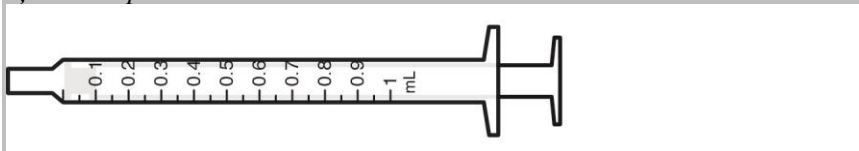
<http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Zāles vairs nav reģistrētas

KĀ PAŠAM SEV INJICĒT INTRONA

Šļirce bez pievienotas adatas



Tālāk sniegtie norādījumi paskaidro, kā pašam sev injicēt IntronA. Lūdzu, rūpīgi izlasiet norādījumus un ievērojiet tos visus pēc kārtas. Ārsts vai viņa/viņas palīgs sniegs jums norādījumus, kā pašam sev injicēt IntronA. Nemēģiniet sev injicēt zāles, ja neesat drošs, ka saprotat pašinjicēšanas procedūru un prasības.

Sagatavošanās

Vispirms paņemiet nepieciešamos priekšmetus:

- flakonu ar IntronA šķīdumu injekcijām;
- šļirci (piemēram, 1 ml);
- adatu (piemēram, 0,4 x 13 mm [27 izmērs 0,5 collas]) zāļu injicēšanai zem ādas;
- tampons tīrīšanai.

Rūpīgi nomazgājiet rokas.

IntronA devas nomērīšana

Noņemiet IntronA flakona aizsargvāciņu. Ja tas ir daudzdevu flakons, jūs noņemsiet vāciņu tad, kad gatavosiet pirmo devu. Notīriet IntronA flakona gumijas aizbāžņa virsmu ar tīrīšanas tamponu. Izņemiet šļirci no iesaiņojuma. Nepieskarieties šļirces galam. Paņemiet adatu un to stingri pievienojiet šļirces galam.

Noņemiet adatas aizsargvāciņu, nepieskaroties adatai, un šļircē ievadiet gaisu atvelkot virzuli līdz tai vietai, kas atbilst jūsu ārsta izrakstītajai devai.

Turiet IntronA flakonu ar apakšu uz augšu, nepieskaroties ar rokām notīrītajai flakona virsmai.

Flakonā ar IntronA šķīdumu ievietojiet adatu un injicējiet flakonā gaisu.

Vienā rokā pagrieziet flakonu un šļirci otrādi. Pārļecinieties, ka adatas gals ir IntronA šķīdumā. Otrā roka būs brīva, lai varētu kustināt virzuli. Lēnām atvelciet virzuli, lai šļircē ievilkto precīzu devu kādu ārsti jums ir izrakstījis.

Izņemiet adatu no flakona un pārbaudiet vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja redzat burbuļus, nedaudz atvelciet virzuli; adatu turot uz augšu, viegli piesitiet šļircei, līdz burbuļi izzūd. Lēnām bīdiat virzuli atpakaļ līdz pareizai devai.

Tilpuma daudzums, kuru nepieciešams nomērīt atbilstoši devai:

Tilpums (ml)	Atbilstoša IntronA 25 miljoni/2,5 ml šķīduma injekcijām vai infūzijām deva (miljoni SV)
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Uzlieciet atpakaļ adatas aizsargvāciņu un novietojiet šļirci ar adatu uz līdzenas virsmas.

Pārliedzinieties, ka šķīdums ir istabas temperatūrā (līdz 25 °C). Ja šķīdums ir auksts, sasildiet šļirci plaukstās. Pirms ievadīšanas vizuāli apskatiet pagatavoto šķīdumu: tam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam. Nelietojiet šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu vai satur cietas daļiņas. Tagad jūs varat injicēt devu.

Šķīduma injicēšana

Izvēlieties injekcijas vietu. Labākās injekcijas vietas ir audi ar tauku kārtu starp ādu un muskuli: augšstilbs, augšdelma ārpusē (lai ievadītu zāles šai vietā, jums var būt nepieciešama cita cilvēka palīdzība), vēders (izņemot nabu vai vidukli). Ja esat ļoti kalsns, injekcijām izmantojiet tikai augšstilbu vai augšdelma ārpusi.

Katru reizi mainiet injekcijas vietu.

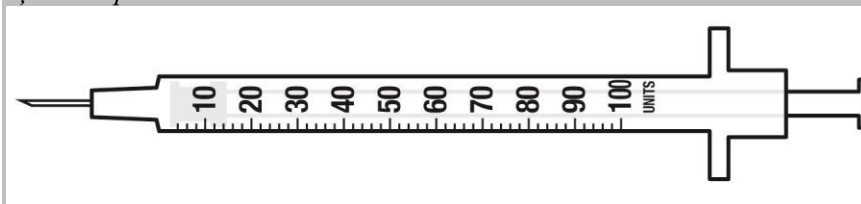
Injekcijas vietā notīriet un dezinficējiet ādu. Nogaidiet, līdz šis apvidus nožūst. Noņemiet adatas aizsargvāciņu. Ar vienu roku saņemiet pirkstos ādas kroku. Ar otru roku turiet šļirci kā zīmuli. Ievadiet adatu pirkstos saņemtajā ādas krokā aptuveni 45° līdz 90° leņķī. Šķīdumu injicējiet, uzmanīgi bīdot virzuli uz leju līdz galam.

Izvelciet adatu no ādas. Nepieciešamības gadījumā dažas sekundes piespiediet injekcijas vietu ar nelielu saites vai sterila marles gabaliņu. Nemasējiet injekcijas vietu. Ja injekcijas vieta asiņo, pārklājiet to ar plāksteri.

Vienreizējai lietošanai paredzētais flakons un injekcijas materiāli jāiznīcina. Izmetiet šļirci un adatas slēgtā konteinerā. Ja ir daudzdevu flakoni, pārliedzinieties ka flakons tiek ielikts atpakaļ ledusskapī.

KĀ PAŠAM SEV INJICĒT INTRONA

Šļirce ar pievienotu adatu



Tālāk sniegtie norādījumi paskaidro, kā pašam sev injicēt IntronA. Lūdzu, rūpīgi izlasiet norādījumus un ievērojiet tos visus pēc kārtas. Ārsts vai viņa/viņas palīgs sniegs jums norādījumus, kā pašam sev injicēt IntronA. Nemēģiniet sev injicēt zāles, ja neesat drošs, ka saprotat pašinjicēšanas procedūru un prasības.

Sagatavošanās

Vispirms paņemiet nepieciešamos priekšmetus:

- flakonu ar IntronA šķīdumu injekcijām;
- šļirci ar adatu zāļu injicēšanai zem ādas;
- tamponu tīrīšanai.

Rūpīgi nomazgājiet rokas.

IntronA devas nomērīšana

Noņemiet IntronA flakona aizsargvāciņu. Ja tas ir daudzdevu flakons, jūs noņemsiet vāciņu tad, kad gatavosiet pirmo devu. Notīriet IntronA flakona gumijas aizbāžņa virsmu ar tīrīšanas tamponu.

Izņemiet šļirci no iesaiņojuma. Nepieskarieties šļirces galam. Paņemiet adatu un to stingri pievienojiet šļirces galam.

Noņemiet adatas aizsargvāciņu, nepieskaroties adatai, un šļircē ievadiet gaisu atvelkot virzuli līdz tai vietai, kas atbilst jūsu ārsta izrakstītajai devai.

Turiet IntronA flakonu ar apakšu uz augšu, nepieskaroties ar rokām notīrītajai flakona virsmai.

Flakonā ar IntronA šķīdumu ievietojiet adatu un injicējiet flakonā gaisu.

Vienā rokā pagrieziet flakonu un šļirci otrādi. Pārlecinieties, ka adatas gals ir IntronA šķīdumā. Otra roka būs brīva, lai varētu kustināt virzuli. Lēnām atvelciet virzuli, lai šļircē ievilktu precīzu devu kādu ārsts jums ir izrakstījis.

Izņemiet adatu no flakona un pārbaudiet vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja redzat burbuļus, nedaudz atvelciet virzuli; adatu turot uz augšu, viegli piesitiet šļircei, līdz burbuļi izzūd. Lēnām bīdiet virzuli atpakaļ līdz pareizai devai.

Tilpuma daudzums, kuru nepieciešams nomērīt atbilstoši devai:

Tilpums (ml)	Atbilstoša IntronA 25 miljoni/2,5 ml šķīduma injekcijām vai infūzijām deva (miljoni SV)
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Uzlieciet atpakaļ adatas aizsargvāciņu un novietojiet šļirci ar adatu uz līdzenas virsmas.

Pārliecinieties, ka šķīdums ir istabas temperatūrā (līdz 25° C). Ja šķīdums ir auksts, sasildiet šļirci plaukstās. Pirms ievadīšanas vizuāli apskatiet pagatavoto šķīdumu: tam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam. Nelietojiet šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu vai satur cietas daļiņas. Tagad jūs varat injicēt devu.

Šķīduma injicēšana

Izvēlieties injekcijas vietu. Labākās injekcijas vietas ir audi ar tauku kārtu starp ādu un muskuli: augšstilbs, augšdelma ārpusē (lai ievadītu zāles šai vietā, jums var būt nepieciešama cita cilvēka palīdzība), vēders (izņemot nabu vai vidukli). Ja esat ļoti kalsns, injekcijām izmantojiet tikai augšstilbu vai augšdelma ārpusi.

Katru reizi mainiet injekcijas vietu.

Injekcijas vietā notīriet un dezinficējiet ādu. Nogaidiet, līdz šis apvidus nožūst. Noņemiet adatas aizsargvāciņu. Ar vienu roku saņemiet pirkstos ādas kroku. Ar otru roku turiet šļirci kā zīmuli. Ievadiet adatu pirkstos saņemtajā ādas krokā aptuveni 45° līdz 90° leņķī. Šķīdumu injicējiet, uzmanīgi bīdot virzuli uz leju līdz galam.

Izvelciet adatu no ādas. Nepieciešamības gadījumā dažas sekundes piespiediet injekcijas vietu ar nelielu saites vai sterilas marles gabaliņu. Nemasējiet injekcijas vietu. Ja injekcijas vieta asiņo, pārklājiet to ar plāksteri.

Vienreizējai lietošanai paredzētais flakons un injekcijas materiāli jāiznīcina. Izmetiet šļirci un adatas slēgtā konteinerā. Ja ir daudzdevu flakoni, pārliecinieties, ka flakons tiek ielikts atpakaļ ledusskapī.

KĀ PAŠAM SEV INJICĒT INTRONA

Šļirce ar pievienotu adatu un adatas aizsardzības mehānismu

Tālāk sniegtie norādījumi paskaidro, kā pašam sev injicēt IntronA. Lūdzu, rūpīgi izlasiet norādījumus un ievērojiet tos visus pēc kārtas. Ārsts vai viņa/viņas palīgs sniegs jums norādījumus, kā pašam sev injicēt IntronA. Nemēģiniet sev injicēt zāles, ja neesat drošs, ka saprotat pašinjicēšanas procedūru un prasības.

Sagatavošanās

Vispirms paņemiet nepieciešamos priekšmetus:

- flakonu ar IntronA šķīdumu injekcijām;
- 1 ml šļirci ar adatu un adatas drošības ierīci (BD SafetyGlide šļirce);
- tamponu tīrīšanai.

Rūpīgi nomazgājiet rokas.

IntronA devas nomērīšana

Noņemiet IntronA flakona aizsargvāciņu. Ja tas ir daudzdevu flakons, jūs noņemsiet vāciņu tad, kad gatavosiet pirmo devu. Notīriet IntronA flakona gumijas aizbāžņa virsmu ar tīrīšanas tamponu.

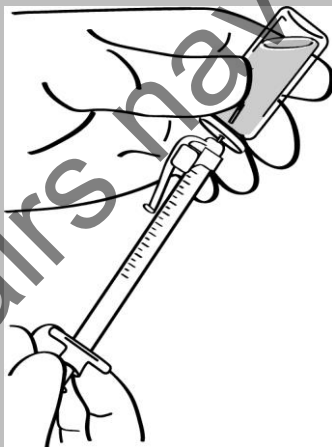
Izņemiet šļirci no iesaiņojuma. Pagrieziet adatas drošības ierīci pozīcijā, lai variet nolašīt mērījumu.

Noņemiet adatas aizsargvāciņu, nepieskaroties adatai, un šļircē ievadiet gaisu atvelkot virzuli līdz tai vietai, kas atbilst jūsu ārsta izrakstītajai devai.

Turiet IntronA flakonu ar apakšu uz augšu, nepieskaroties ar rokām notīrītajai flakona virsmai.

Flakonā ar IntronA šķīdumu ievietojiet adatu un injicējiet flakonā gaisu.

Vienā rokā pagrieziet flakonu un šļirci otrādi. Pārliecinieties, ka adatas gals ir IntronA šķīdumā. Otrā roka būs brīva, lai varētu kustināt virzuli. Lēnām atvelciet virzuli, lai šļircē ievilkto precīzu devu kādu ārst jums ir izrakstījis (A attēls).



A. attēls

Izņemiet adatu no flakona un pārbaudiet vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja redzat burbuļus, nedaudz atvelciet virzuli; adatu turot uz augšu, viegli piesitiet šļircei, līdz burbuļi izzūd. Lēnām bīdiet virzuli atpakaļ līdz pareizai devai.

Tilpuma daudzums, kuru nepieciešams nomērīt atbilstoši devai:

Tilpums (ml)	Atbilstoša IntronA 25 miljoni/2,5 ml šķīduma injekcijām vai infūzijām deva (miljoni SV)
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15

2	20
2,5	25

Uzlieciet atpakaļ adatas aizsargvāciņu un novietojiet šļirci ar adatu uz līdzenas virsmas.

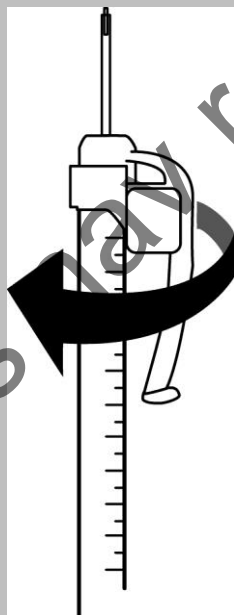
Pārliecinieties, ka šķīdums ir istabas temperatūrā (līdz 25° C). Ja šķīdums ir auksts, sasildiet šļirci plaukstās. Pirms ievadīšanas vizuāli apskatiet pagatavoto šķīdumu: tam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam. Nelietojiet šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu vai satur cietas daļiņas. Tagad jūs varat injicēt devu.

Šķīduma injicēšana

Izvēlieties injekcijas vietu. Labākās injekcijas vietas ir audi ar tauku kārtu starp ādu un muskuli: augšstilbs, augšdelma ārpusē (lai ievadītu zāles šai vietā, jums var būt nepieciešama cita cilvēka palīdzība), vēders (izņemot nabu vai vidukli). Ja esat ļoti kalsns, injekcijām izmantojiet tikai augšstilbu vai augšdelma ārpusi.

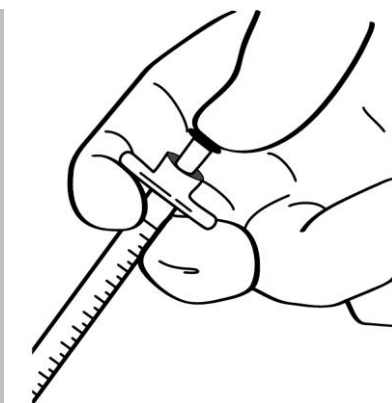
Katru reizi mainiet injekcijas vietu.

Injekcijas vietā notīriet un dezinficējiet ādu. Nogaidiet, līdz šis apvidus nožūst. Noņemiet adatas aizsargvāciņu. Lietotāja ērtībai, lai atvieglotu injekciju, adatas drošības ierīce var tikt rotēta (B attēls).



B. attēls.

Ar vienu roku saņemiet pirkstos ādas kroku. Ar otru roku turiet šļirci kā zīmuli. Ievadiet adatu pirkstos saņemtajā ādas krokā aptuveni 45° līdz 90° leņķī. Šķīdumu injicējiet, uzmanīgi bīdot virzuli uz leju līdz galam (C attēls).



C. attēls.

Izvelciet adatu no ādas. Nepieciešamības gadījumā dažas sekundes piespiediet injekcijas vietu ar nelielu saites vai sterilas marles gabaliņu. Nemasējiet injekcijas vietu. Ja injekcijas vieta asiņo, pārklājiet to ar plāksteri.

Vienreizējai lietošanai paredzētais flakons un injekcijas materiāli jāiznīcina. Aktivizējiet drošības mehānismu pēc šļirces izvilkšanas no injekcijas vietas, stumjot mehānismu uz priekšu pilnībā līdz galam, kamēr adatas gals ir pārklāts (D attēls). Vizuāli pārlicinieties, ka mehānisms ir pilnīgi novirzīts uz priekšu un adatas gals ir pārklāts. Ja neizdodas mehānismu aktivizēt, nekavējoties izmetiet tam piemērotā atkritumu konteinerā. Izmetiet šļirci un adatas slēgtā konteinerā. Ja ir daudzdevu flakoni, pārlicinieties ka flakons tiek ielikts atpakaļ ledusskapī.



D. attēls.

Pilnvarots pārstāvis:
BD, Laagstraat 57, B-9140
Temse, Belgija