I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pegasys 180 mikrogrami šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs 1 ml šķīduma flakons satur 180 mikrogramu alfa-2a peginterferona (peginterferon alfa-2a)*.

Stiprums liecina par alfa-2a interferona daļu alfa-2a peginterferonā, neņemot vērā pegilēšanu.

*Aktīvā viela alfa-2a peginterferons ir kovalents alfa-2a interferona proteīna konjugāts ar bis-[monometoksipolietilēnglikolu], kas iegūts ar rekombinantās DNS tehnoloģiju *Escherichia coli* šūnās.

Šo zāļu stiprumu nevar salīdzināt ar kādu citu tās pašas terapeitiskās grupas pegilētu vai nepegilētu proteīnu. Vairāk informācijas skatīt 5.1. apakšpunktā.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs 1 ml flakons satur 10 mg benzilspirta.
Katrs 1 ml flakons satur 0,05 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Caurspīdīgs bezkrāsas vai gaiši dzeltenas krāsas šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hronisks B hepatīts

Pieaugušie pacienti

Pegasys indicēts B hepatīta apvalka antigēna (HBeAg)-pozitīva vai negatīva hroniska B hepatīta (HBH) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar kompensētu aknu slimību un pierādītu vīrusu replikāciju, paaugstinātu alanīnaminotransferāzes (AlAT) līmeni un histoloģiski apstiprinātu aknu iekaisumu un/vai fibrozi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskie pacienti no 3 gadu vecuma

Pegasys indicēts HbeAg pozitīva HBH ārstēšanai bērniem un pusaudžiem no 3 gadu vecuma, kuriem nav cirozes un ir vīrusu replikācijas pazīmes un pastāvīgi paaugstināts AlAT līmenis serumā. Informāciju par lēmumu uzsākt terapiju pediatriskajiem pacientiem skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktā.

Hronisks C hepatīts

Pieaugušie pacienti

Pegasys ir indicēts kombinācijā ar citām zālēm hroniska C hepatīta (HCH) ārstēšanai pacientiem ar kompensētu aknu slimību (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Informāciju par specifisko aktivitāti pret C hepatīta vīrusa (HCV) genotipu skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktā.

Pediatriski pacienti vecumā no 5 gadiem
Pegasys kombinācijā ar ribavirīnu indicēts HCH ārstēšanai bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 gadiem, kuri iepriekš nav saņēmuši terapiju un kuriem ir pozitīva HCV-RNS atrade serumā.

Pieņemot lēmumu par ārstēšanas uzsākšanu bērnībā, ir svarīgi ņemt vērā kombinētas terapijas ierosinātu augšanas nomākšanu. Augšanas nomākšanas atgriezeniskums nav zināms. Lēmums par terapiju katrā gadījumā jāpieņem individuāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju drīkst sākt tikai ārsts ar pieredzi B vai C hepatīta pacientu ārstēšanā.

Skatīt arī kombinācijā ar Pegasys lietoto zāļu aprakstus.

Monoterapijas pielietošana C hepatīta ārstēšanai jāapsver tikai gadījumos, ja terapija ar citām zālēm ir kontrindicēta.

Devas

Hronisks B hepatīts – pieaugušie pacienti

Ieteicamā Pegasys deva un lietošanas ilgums HBeAg-pozitīva un HBeAg-negatīva HBHgadījumā ir 180 mikrogrami vienu reizi nedēļā 48 nedēļas. Informācijai par atbildes reakciju uz terapiju prognostiskajām vērtībām, skatīt 5.1. apakšpunktu.

Hronisks C hepatīts – pieaugušie pacienti

Iepriekš neārstēti pieaugušie pacienti

Ieteicamā Pegasys deva ir 180 mikrogrami vienu reizi nedēļākombinācijā ar perorālu ribavirīnu vai monoterapijā.

Ribavirīna deva, ko lieto kombinācijā ar Pegasys, norādīta 1. tabulā.
Ribavirīna deva jālieto ēšanas laikā.

Terapijas ilgums – dubultterapija ar Pegasys un ribavirīnu

Kombinētas terapijas ar ribavirīnu ilgums HCH gadījumā ir atkarīgs no vīrusa genotipa. Pacienti, kas inficēti ar 1. genotipa HCV, kuriem 4. nedēļā ir nosakāms HCV RNS, neatkarīgi no vīrusu slodzes pirms ārstēšanas, jāārstē 48 nedēļas.
24 nedēļu ilgu ārstēšanu var apsvērt pacientiem, kuri ir inficēti ar
- 1. genotipu ar zemu vīrusu slodzi (MVS) ($\leq$ 800 000 SV/ml) sākotnēji vai
- 4. genotipu

un kuriem 4. nedēļā konstatē HCV RNS negatīvu atradi, un tā saglabājas negatīva 24. nedēļā. Tomēr nepārtraukta ārstēšana 24 nedēļas var būt saistīta ar lielāku recidīva risku nekā 48 nedēļas ilga ārstēšana (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lemjot par ārstēšanas ilgumu šiem pacientiem, jāņem vērā kombinētās terapijas panesamība un papildus prognostiskie faktori, piemēram, fibrozes pakāpe.

Ārstēšanas ilguma samazināšana pacientiem ar 1. genotipu un augstu vīrusu slodzi sākotnēji (> 800 000 SV/ml), kuriem 4. nedēļā konstatē HCV RNS negatīvu atradi, un tā saglabājas negatīva 24. nedēļā, jāapsver vēl rūpīgāk, jo pieejamie ierobežotie dati liecina, ka tas var nozīmīgi negatīvi ietekmēt ilgstošu viroloģisko atbildes reakciju.

Ar 2. vai 3. genotipa HCV inficētie pacienti, kuriem 4. nedēļā ir nosakāms HCV RNS, neatkarīgi no vīrusu slodzes pirms ārstēšanas, jāārstē 24 nedēļas. Atsevišķiem ar 2. vai 3. genotipa vīrusu inficētiem pacientiem, kuriem sākotnēji bijusi MVS (≤800 000 SV/ml) un kuriem 4. ārstēšanas nedēļā konstatē HCV negatīvu atradi un tā saglabājas negatīva līdz 16. nedēļai, var apsvērt tikai 16 nedēļas ilgu ārstēšanu. Kopumā 16 nedēļas ilga ārstēšana var būt saistīta ar zemāku atbildes reakcijas varbūtību un ir saistīta ar lielāku recidīva risku nekā 24 nedēļas ilga ārstēšana (skatīt 5.1. apakšpunktu). Apsverot atkāpšanos no standarta 24 nedēļu ilgas ārstēšanas šādiem pacientiem, jāņem vērā kombinētās terapijas panesība un papildu klīnisku vai prognostisku faktoru, piemēram, fibrozes pakāpes, esamība. Ar 2. vai 3. genotipa vīrusu inficētiem pacientiem, kuriem sākotnēji bijusi LVS (> 800 000 SV/ml) un kuriem 4. ārstēšanas nedēļā konstatē HCV negatīvu atradi, terapijas ilguma samazināšana jāapsver vēl piesardzīgāk, jo tas var būtiski negatīvi ietekmēt viroloģisko atbildes reakciju ilgtermiņā (*sustained virological response*, SVR) (skatīt 1. tabulu).

Pieejamie dati par pacientiem, kas inficēti ar 5. vai 6. genotipa vīrusu, ir ierobežoti, tāpēc ieteicama kombinēta terapija ar 1 000/1 200 mg ribavirīna 48 nedēļas.

1. tabula. Ieteicamās kombinētās terapijas devas pieaugušajiem pacientiem ar hronisku C hepatītu

Genotips	Pegasys deva	Ribavirīna deva	Ilgums
1. genotips MVS ar SVA*	180 mikrogrami	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	24 nedēļas vai 48 nedēļas
1. genotips LVS ar SVA*	180 mikrogrami	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	48 nedēļas
4. genotips ar SVA*	180 mikrogrami	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	24 nedēļas vai 48 nedēļas
1. vai 4. genotips bez SVA*	180 mikrogrami	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	48 nedēļas
2. vai 3. genotips bez SVA**	180 mikrogrami	800 mg	24 nedēļas
2. vai 3. genotips MVS ar SVA**	180 mikrogrami	800 mg[(a)]	16 nedēļas[(a)] vai 24 nedēļas
2. vai 3. genotips LVS ar SVA**	180 mikrogrami	800 mg	24 nedēļas

* SVA = strauja viroloģiskā atbildes reakcija (HCV RNS nenosakāms) 4. nedēļā un HCV RNS nenosakāms 24. nedēļā;
**SVA = strauja viroloģiskā atbildes reakcija (HCV RNS negatīvs) 4. nedēļā;
MVS = ≤ 800 000 SV/ml; LVS = > 800 000 SV/ml.
[(a)] Pašlaik nav skaidrs, vai lielāka ribavirīna deva (piemēram, 1 000/1 200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai) izraisa augstāku viroloģiskās atbildes reakcijas rādītāju nekā deva 800 mg dienā, ja ārstēšanu saīsina līdz 16 nedēļām.

Ņemot vērā atkārtotas ārstēšanas nepieciešamību pacientiem bez atbildes reakcijas un pacientiem ar recidīviem, sākotnējās ārstēšanas ilguma samazināšanas no 24 nedēļām līdz 16 nedēļām galīgā klīniskā ietekme nav zināma.

Ieteicamais Pegasys monoterapijas ilgums ir 48 nedēļas.

Iepriekš ārstēti pieaugušie pacienti

Ieteicamā Pegasys deva kombinācijā ar ribavirīnu ir 180 mikrogrami vienu reizi nedēļā, ievadot subkutāni. Pacientiem ar ķermeņa masu <75 kg un ≥75 kg neatkarīgi no genotipa jālieto attiecīgi 1 000 mg un 1 200 mg ribavirīna dienā.
Pacientiem, kuriem 12. nedēļā ir nosakāms vīruss, jāpārtrauc ārstēšanu. Kopējais ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 48 nedēļas. Pacientiem ar 1. genotipa vīrusu bez atbildes reakcijas uz iepriekšēju ārstēšanu ar peginterferonu, un kuriem tiek apsvērta ārstēšana ar ribavirīnu, kopējais ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 72 nedēļas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ar CIV un HCV vienlaicīgi inficēti pieaugušie pacienti

Ieteicamā Pegasys deva monoterapijā vai kombinācijā ar ribavirīnu ir 180 mikrogrami subkutāni vienu reizi nedēļā 48 nedēļas. Ar 1. genotipa HCV inficētiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir <75 kg un ≥75 kg, jālieto attiecīgi 1 000 mg un 1 200 mg ribavirīna dienā. Ar cita, ne 1. genotipa HCV inficētiem pacientiem jālieto 800 mg ribavirīna dienā. Terapijas ilgums mazāks par 48 nedēļām nav pienācīgi izpētīts.

Terapijas ilgums, lietojot Pegasys kombinācijā ar citām zālēm

Skatīt arī kombinācijā ar Pegasys lietoto zāļu aprakstus.

Veiksmīgas un neveiksmīgas ārstēšanas paredzamība, izmantojot Pegasys un ribavirīna dubultterapiju – iepriekš neārstēti pacienti

Pierādīts, ka agrīna viroloģiska atbildes reakcija līdz 12. nedēļai, kas definēta kā vīrusu slodzes samazināšanās par 2 log vai kā nenosakāms HCV RNS līmenis, liecina par ilgstošu atbildes reakciju (skatīt 2. un 13. tabulu).

2. tabula. 12. nedēļas viroloģiskās atbildes reakcijas prognostiskā vērtība, pieaugušajiem pacientiem ar hronisku C hepatītu lietojot ieteikto Pegasys devu kombinētā terapijā

Genotips	**Negatīva**			**Pozitīva**		
	Nav atbildes reakcijas līdz 12. nedēļai	Nav ilgstošas atbildes reakcijas	Prognostiskā vērtība	Atbildes reakcija līdz 12. nedēļai	Ilgstoša atbildes reakcija	Prognostiskā vērtība
1. genotips (N = 569)	102	97	**95%** (97/102)	467	271	**58%** (271/467)
2. un 3. genotips (N = 96)	3	3	**100%** (3/3)	93	81	**87%** (81/93)

Ilgstošas atbildes reakcija negatīvā prognostiskā vērtība ar Pegasys monoterapiju ārstētiem pacientiem bija 98%.

Līdzīga negatīvā prognostiskā vērtība ir novērota pacientiem, kas inficēti gan ar CIV, gan HCV un kuriem Pegasys lietots monoterapijā vai kombinācijā ar ribavirīnu (attiecīgi 100% (130/130) un 98% (83/85)). Pozitīvās prognostiskās vērtības – 45% (50/110) un 70% (59/84) – tika novērotas ar CIV-HCV vienlaicīgi inficētiem pacientiem, kuriem bija 1. genotipa vai 2./3. genotipa vīruss un kuriem tika veikta kombinēta ārstēšana.

Veiksmīgas un neveiksmīgas ārstēšanas paredzamība, izmantojot Pegasys un ribavirīna dubultterapiju – iepriekš ārstēti pacienti

Pacientiem bez atbildes reakcijas, kas atkārtoti ārstēti 48 vai 72 nedēļas, vīrusu nomākums 12. nedēļā (nenosakāms HCV RNS definēts kā <50 SV/ml) prognozē ilgstošu viroloģisku atbildes reakciju.. Ilgstošas viroloģiskas atbildes reakcijas nesasniegšanas varbūtība pēc 48 vai 72 nedēļu ārstēšanas, ja 12. nedēļa nav panākts vīrusa nomākums bija attiecīgi 96% (363 no 380) un 96% (324 no 339). Ilgstošas viroloģiskas atbildes reakcijas sasniegšanas varbūtība pēc 48 vai 72 nedēļu ārstēšanas, ja 12. nedēļa ir panākts vīrusa nomākums bija attiecīgi 35% (20 no 57) un 57% (57 no 100).

Pieaugušo pacientu devas pielāgošana blakusparādību gadījumā

Vispārējas blakusparādības
Ja vidēji smagu vai smagu (klīnisku un/vai laboratorisku) blakusparādību dēļ jāpielāgo deva, pieaugušajiem pacientiem parasti pietiek ar sākumdevas samazināšanu līdz 135 mikrogramiem. Dažos gadījumos deva jāsamazina līdz 90 mikrogramiem vai 45 mikrogramiem. Devas palielināšanu līdz sākotnējai vai tai līdzīgai devai var apsvērt, kad blakusparādība izzūd (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Hematoloģiskas (skatīt arī 3. tabulu)
Pieaugušajiem devu iesaka samazināt, ja absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS) ir 500 līdz < 750 šūnas/mm^3. Pacientiem ar ANS < 500 šūnas/mm^3 terapija jāpārtrauc, līdz ANS atjaunojas līdz > 1 000 šūnas/mm^3. Terapiju var atsākt ar 90 mikrogramiem Pegasys, kontrolējot neitrofilo leikocītu skaitu.

Devu ieteicams samazināt līdz 90 mikrogramiem, ja trombocītu skaits ir 25 000 līdz < 50 000 šūnas/mm^3. Ja trombocītu skaits samazinās < 25 000 šūnas/mm^3, ārstēšanu iesaka pārtraukt.

Īpaši ieteikumi par terapijas izraisītas anēmijas ārstēšanu pieaugušajiem ir šādi: ribavirīna deva jāsamazina līdz 600 miligramiem dienā (200 miligrami no rīta un 400 miligrami vakarā), ja rodas kāds no turpmāk norādītiem gadījumiem: (1) pacientam bez nopietnas kardiovaskulāras slimības hemoglobīna koncentrācija samazinās līdz < 10 g/dl un ≥ 8,5 g/dl vai (2) pacientam ar stabilu kardiovaskulāru slimību hemoglobīna koncentrācija samazinās par ≥ 2 g/dl jebkuru 4 terapijas nedēļu laikā. Nav ieteicams atkārtoti sākt lietot standartdevu. Ribavirīna lietošana pilnīgi jāpārtrauc šādos gadījumos: (1) pacientam bez nopietnas kardiovaskulāras slimības hemoglobīna koncentrācija samazinās līdz < 8,5 g/dl vai (2) pacientam ar stabilu kardiovaskulāru slimību hemoglobīna koncentrācija saglabājas < 12 g/dl, lai gan 4 nedēļas lietota mazāka deva. Ja šī novirze izzūd, ribavirīna terapiju var atsākt ar 600 miligramiem dienā, turpmāk palielinot līdz 800 miligramiem dienā pēc ārstējošā ārsta ieskatiem. Nav ieteicams atsākt lietot standartdevu.

3. tabula. Devas pielāgošana pieaugušajiem pacientiem blakusparādību gadījumā (papildnorādījumi doti iepriekš tekstā)

	Samazināt ribavirīna devu līdz 600 mg	Atturēties no ribavirīna lietošanas	Samazināt Pegasys devu līdz 135/90/45 mikrogramiem	Atturēties no Pegasys lietošanas	Pārtraukt kombinētu terapiju
Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits			500 līdz < 750 šūnas/mm^3	< 500 šūnas/mm^3	
Trombocītu skaits			25 000 līdz < 50 000 šūnas/mm^3		< 25 000 šūnas/mm^3
Hemoglobīns - nav sirds slimības	< 10 g/dl un ≥ 8,5 g/dl	< 8,5 g/dl			
Hemoglobīns - stabila sirds slimība	samazinās par ≥ 2 g/dl jebkuru 4 nedēļu laikā	< 12 g/dl, lai gan 4 nedēļas lietota mazāka deva			

Ribavirīna nepanesamības gadījumā jāturpina Pegasys monoterapija.

Aknu darbība
Pacientiem ar HCH aknu funkcionālo testu noviržu svārstības ir bieži sastopamas. Ar Pegasys ārstētiem pacientiem (tostarp pacientiem ar viroloģisku atbildes reakciju) novēroja AlAT paaugstināšanos virs sākotnējā līmeņa (SL).

Klīniskos pētījumos 8 no 451 ar kombinētu terapiju ārstētiem HCH pieaugušajiem pacientiem tika novērota vienīgi AlAT paaugstināšanās (≥ 10 x virs augšējās normas robežas [NAR] vai ≥ 2 x virs SL (pacientiem, kuriem SL AlAT ≥ 10 x virs augšējās normas robežas)), kas izzuda bez devas mainīšanas. Ja AlAT saglabājas paaugstināta vai turpina paaugstināties, sākotnēji deva jāsamazina līdz 135 mikrogramiem. Ja pēc devas samazināšanas AlAT turpina paaugstināties un papildus paaugstinās bilirubīna koncentrācija vai rodas aknu dekompensācijas pazīmes, terapija jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HBH pacientiem nereti novēro pārejošu AlAT līmeņa paaugstināšanos, kas dažreiz pārsniedz 10xNAR un var liecināt par imunoloģisko klīrensu. Ja AlAT > 10x NAR, ārstēšana parasti nav jāuzsāk. AlAT paaugstināšanās periodā jāapsver terapijas turpināšana daudz biežāk kontrolējot aknu darbību. Ja

Pegasys deva ir samazināta vai lietošana pārtraukta, to var atsākt pēc līmeņa normalizēšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hronisks B un C hepatīts – pediatriskā populācija

Pegasys lietošana jaundzimušajiem un maziem bērniem līdz 3 gadu vecumam ir kontrindicēta, jo zāles satur palīgvielu benzilspirtu (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
Pacientiem, kuri sāk ārstēšanu pirms 18. dzimšanas dienas, jāturpina lietot pediatrisko devu līdz terapijas beigām.

Pegasys devas pediatriskiem pacientiem aprēķina pēc ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL). ĶVL aprēķināšanai ieteicams izmantot Mostelera (*Mosteller*) formulu:

$$ĶVL\ (m^2) = \sqrt{\left(\frac{Augums\ (cm) x\ Ķermeņa\ masa\ (kg)}{3600}\right)}$$

Pacientiem ar HBH ieteicamais terapijas ilgums ir 48 nedēļas.
Pirms terapijas uzsākšanas pacientiem ar HBH, jābūt iepriekš dokumentētam pastāvīgi paaugstinātam AlAT līmenim serumā. Atbildes reakcija bija zemāka pacientiem ar vai bez minimālas AlAT sākotnējā līmeņa palielināšanās (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pegasys un ribavirīna kombinētās terapijas ilgums pediatriskiem pacientiem ar HCH ir atkarīgs no vīrusa genotipa. Pacientiem, kas inficēti ar 2. vai 3. genotipa vīrusu, terapijas ilgums ir 24 nedēļas, savukārt ar jebkāda cita genotipa vīrusu inficētiem pacientiem terapijas ilgums ir 48 nedēļas. Pacientiem, kuriem, neraugoties uz sākotnējo 24 nedēļu ilgo terapiju, vēl arvien ir nosakāms HCV-RNS līmenis, terapija jāpārtrauc, jo maz iespējams, ka tās turpināšana ļaus panākt ilgstošu viroloģisku atbildes reakciju.

Bērniem un pusaudžiem no 3 līdz 17 gadu vecumam ar HbeAg pozitīvu HBH un ĶVL lielāku par 0,54 m^2, kā arī bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 līdz 17 gadiem ar HCH un ĶVL lielāku par 0,71 m^2 l ieteicamās Pegasys devas norādītas 4. tabulā.

4. tabula. Ieteicamās Pegasys devas pediatriskiem pacientiem ar hronisku B hepatītu un hronisku C hepatītu

Ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL) intervāls (m^2)		**Nedēļas deva (µg)**
HCH	**HBH**	
0,71 - 0,74	0,54 – 0,74	65
0,75 – 1,08		90
1,09 – 1,51		135
>1,51		180

Pediatriskiem pacientiem, ņemot vērā toksicitāti, pirms apsvērt lietošanas pārtraukšanu uz laiku vai pilnīgi, iespējamas trīs devas pielāgošanas pakāpes (skatīt 5. tabulu).

5. tabula. Ieteikumi par Pegasys devas pielāgošanu pediatriskiem pacientiem ar hronisku C hepatītu vai hronisku B hepatītu

Sākumdeva (µg)	**1. pakāpes samazināšana (µg)**	**2. pakāpes samazināšana (µg)**	**3. pakāpes samazināšana (µg)**
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Ieteikumi par Pegasys devas pielāgošanu toksicitātes gadījumā HBH un HCH pediatriskajā populācijā sniegti 6. tabulā.

6. tabula. Ieteikumi par Pegasys devas pielāgošanu toksicitātes gadījumā pediatriskiem pacientiem ar hronisku B hepatītu vai hronisku C hepatītu

Toksicitāte	Pegasys devas pielāgošana
Neitropēnija	500 līdz < 750 šūnas/mm^3- devu nekavējoties pielāgo līdz 1. pakāpei. 250 līdz < 500 šūnas/mm^3- pārtrauc lietošanu, līdz ≥ 1000 šūnu/mm^3, tad atsāk lietošanu ar 2. pakāpes devu un uzrauga. < 250 šūnas/mm^3 (vai febrila neitropēnija): terapiju pilnībā pārtrauc.
Trombocitopēnija	Trombocīti 25 000 līdz <50 000 šūnas/mm^3: devu pielāgo līdz 2. pakāpei. Trombocīti <25 000 šūnas/mm^3: terapiju pilnībā pārtrauc.
Paaugstināts alanīnaminotransferāzes (AlAT) līmenis	Ja AlAT līmenis pastāvīgi vai progresējoši paaugstinājies līdz ≥5, bet <10 x NAR, devu mazina līdz 1. pakāpei un AlAT līmeni kontrolē reizi nedēļā, lai pārliecinātos, ka tas ir stabils vai pazeminās. Ja AlAT līmenis pastāvīgi ir ≥10 x virs NAR, terapiju pilnīgi pārtrauc.

Devas pielāgošana pediatriskajiem pacientiem - dubultterapija ar Pegasys un ribavirīnu

Bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 līdz 17 gadiem ar HCH ribavirīna ieteicamā deva pamatojas uz pacienta ķermeņa masu, un mērķa deva ir 15 mg/kg dienā, ko dala divās lietošanas reizēs. Bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir 23 kg un lielāka, 200 mg ribavirīna tablešu lietošanas shēma sniegta 7. tabulā. Pacienti un viņu aprūpētāji nedrīkst mēģināt pārlauzt 200 mg tabletes.

7. tabula. Ieteicamā ribavirīna deva pediatriskiem pacientiem ar hronisku C hepatītu vecumā no 5 līdz 17 gadiem

Ķermeņa masa, kg (lbs)	Ribavirīna dienas deva (apm. 15 mg/kg dienā)	Ribavirīna tablešu skaits
23 – 33 (51-73)	400 mg/dienā	1 x 200 mg tablete no rīta 1 x 200 mg tablete vakarā
34 – 46 (75-101)	600 mg/dienā	1 x 200 mg tablete no rīta 2 x 200 mg tabletes vakarā
47 – 59 (103-131)	800 mg/dienā	2 x 200 mg tabletes no rīta 2 x 200 mg tabletes vakarā
60 – 74 (132-163)	1 000 mg/dienā	2 x 200 mg tabletes no rīta 3 x 200 mg tabletes vakarā
≥75 (>165)	1 200 mg/ dienā	3 x 200 mg tabletes no rīta 3 x 200 mg tabletes vakarā

Ir svarīgi ņemt vērā, ka ribavirīnu nekad nedrīkst lietot monoterapijā. Ja nav norādīts citādi, visu citu veidu toksicitātes novēršanā jāievēro ieteikumi pieaugušajiem.

Pediatriskiem pacientiem ar ribavirīna lietošanu saistīta toksicitāte, piemēram, terapijas izraisīta anēmija, jākoriģē, samazinot pilno devu. Devas samazināšanas pakāpe norādīta 8. tabulā.

8. tabula. Ieteikumi par ribavirīna devas pielāgošanu pediatriskiem pacientiem ar hronisku C hepatītu

Pilnā deva (apm. 15 mg/kg dienā)	Vienas pakāpes devas samazināšana (apm. 7,5 mg/kg dienā)	Ribavirīna tablešu skaits
400 mg/dienā	200 mg/dienā	1 x 200 mg tablete no rīta
600 mg/dienā	400 mg/dienā	1 x 200 mg tablete no rīta 1 x 200 mg tablete vakarā
800 mg/dienā	400 mg/dienā	1 x 200 mg tablete no rīta 1 x 200 mg tablete vakarā
1 000 mg/dienā	600 mg/dienā	1 x 200 mg tablete no rīta 2 x 200 mg tabletes vakarā
1 200 mg/dienā	600 mg/dienā	1 x 200 mg tablete no rīta 2 x 200 mg tabletes vakarā

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti
Sākot Pegasys terapiju gados vecākiem pacientiem, ieteicamā deva – 180 mikrogrami vienu reizi nedēļā nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Pieaugušajiem pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pieaugušajiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā ieteicama samazināta 135 mikrogramu deva vienu reizi nedēļā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Neatkarīgi no sākumdevas vai nieru darbības traucējuma pakāpes, pacienti terapijas laikā jānovēro un, ja rodas blakusparādības, Pegasys deva atbilstoši jāsamazina.

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar kompensētu cirozi (piemēram, A stadijā pēc *Child–Pugh* klasifikācijas) pierādīti Pegasys lietošanas drošums un efektivitāte. Pegasys lietošana pacientiem ar dekompensētu cirozi (piemēram, B vai C stadijā pēc *Child–Pugh* klasifikācijas vai ar barības vada varikozo vēnu asiņošanu) (skatīt 4.3. apakšpunktu) nav izvērtēta.

Pēc *Child–Pugh* klasifikācijas pacienti tiek iedalīti A, B vai C grupā jeb ar "vieglu", "vidēji smagu" vai "smagu" cirozi, kas atbilst attiecīgi 5-6, 7-9 un 10-15 punktu vērtējumam.

Modificēts vērtējums

Vērtējums	Patoloģijas izteiktība	Punktu skaits
Encefalopātija	Nav 1. – 2. pakāpe 3. – 4. pakāpe*	1 2 3
Ascīts	Nav Vieglas pakāpes Vidēji smagas pakāpes	1 2 3
S–bilirubīns (mg/dl) SI vienība = µmol/l	< 2 2,0 – 3 > 3 < 34 34 – 51 > 51	1 2 3 1 2 3
S–albumīns (g/dl)	> 3,5 3,5 – 2,8 < 2,8	1 2 3
INR	< 1,7 1,7 – 2,3 > 2,3	1 2 3

* pakāpes atbilstoši Trey, Burns un Saunders klasifikācijai (1966)

Pediatriskā populācija
Pieredze par Pegasys lietošanu, ārstējot pediatriskus pacientus ar HCH vecumā no 3 līdz 5 gadiem vai tos pediatriskos pacientus, kuri iepriekš nav saņēmuši piemērotu terapiju, ir ierobežota. Nav datu par pediatriskiem pacientiem, kuriem ir vienlaikus HCV un CIV infekcija vai nieru darbības traucējumi.

Lietošanas veids

Pegasys ievada subkutāni vēdera priekšējā sienā vai augšstilbā. Pētījumos novērots, ka Pegasys iedarbība pavājinās, ja Pegasys ievadīja rokā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Jāizmanto sterila adata un šļirce, lai sagatavotu Pegasys.

Pegasys izveidots, lai to lietotu pacients vai viņa aprūpētājs. Katrs flakons jālieto tikai vienai personai un tas paredzēts vienreizējai lietošanai.

Cilvēkiem, kas nav veselības aprūpes speciālisti un kas ievada šīs zāles, ieteicama atbilstoša apmācība. Pacientam rūpīgi jāievēro kastītē ievietotie norādījumi lietotājam.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, alfa interferoniem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Autoimūns hepatīts.
- Smagi aknu darbības traucējumi vai dekompensēta aknu ciroze.
- Anamnēzē smaga sirds slimība, arī nestabila vai neārstēta sirds slimība iepriekšējo 6 mēnešu laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- CIV-HCV pacientiem, kuriem ir ciroze un novērtējuma punktu skaits pēc Child- Pugh klasifikācijas ≥6, izņemot, ja to rada netieša hiperbilirubinēmija, ko izraisījušas zāles, piemēram, atazanavīrs un indinavīrs.
- Kombinācija ar telbivudīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Jaundzimušajiem un maziem bērniem līdz 3 gadu vecumam, jo zāles kā palīgvielu satur benzilspirtu (skatīt 4.4. apakšpunktu par benzilspirtu).

- Pediatriskiem pacientiem, ja ir smaga psihiska slimība pašlaik vai anamnēzē, īpaši smaga depresija, pašnāvnieciskas domas vai pašnāvības mēģinājums.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Psihiski traucējumi un centrālā nervu sistēma (CNS): Pegasys terapijas laikā un pat 6 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas dažiem pacientiem ir novērotas smagas CNS blakusparādības, it īpaši depresija, domas par pašnāvību un pašnāvības mēģinājums. Alfa interferonu terapijas laikā ir novērotas arī citas CNS blakusparādības, tostarp agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret apkārtējiem piemēram, slepkavnieciska tieksme), bipolāri traucējumi, mānija, apjukums un psihiskā stāvokļa pārmaiņas. Visi pacienti rūpīgi jānovēro, lai pamanītu jebkuru psihiskas saslimšanas pazīmi vai simptomu. Ja psihisku traucējumu simptomi parādās, ārstējošajam ārstam jāpatur prātā šo blakusparādību iespējamā nopietnība un jāapsver adekvātas terapijas nepieciešamības. Ja psihiskie simptomi neizzūd vai pastiprinās vai pacientam konstatētas domas par pašnāvību, Pegasys terapija jāpārtrauc un pacientu jānovēro, vajadzības gadījumā iesaistot psihiatru.

Pacienti, kuriem ir vai iepriekš ir bijušas smagas psihiskas slimības: ja Pegasys terapija tiek uzskatīta par nepieciešamu pacientiem, kuriem ir vai iepriekš ir bijušas smagas psihiskas slimības, to drīkst sākt tikai pēc tam, kad ir nodrošināta psihiskā stāvokļa atbilstoša, individuāla diagnostika un ārstēšana. Pegasys lietošana kontrindicēta bērniem un pusaudžiem ar smagām psihiskām slimībām pašlaik vai anamnēzē (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti, kuri ļaunprātīgi lieto kādas vielas: ar HCV inficētiem pacientiem, kuriem vienlaikus ir vielu (alkohola, marihuānas u.c.) ļaunprātīgas lietošanas problēmas, saņemot alfa interferona terapiju, ir paaugstināts psihisku traucējumu rašanās vai jau esošu psihisku traucējumu saasināšanās risks. Ja uzskata, ka ārstēšana ar alfa interferonu šiem pacientiem ir nepieciešama, pirms terapijas uzsākšanas rūpīgi jāizvērtē un atbilstoši jāārstē vienlaikus esošās psihiskās slimības, kā arī iespējamā citu vielu ļaunprātīga lietošana. Ja nepieciešams, pacienta stāvokļa novērtēšanai, ārstēšanai un uzraudzībai jāapsver starpnozaru pieeja, piesaistot tādus speciālistus kā psihiatrs un narkologs. Pacienti rūpīgi jāuzrauga gan terapijas laikā, gan pēc terapijas pārtraukšanas. Attīstoties jaunai vai atjaunojoties esošai psihiskai slimībai vai vielu ļaunprātīgai lietošanai, ieteicams agrīni uzsākt to ārstēšanu.

Augšana un attīstība (bērniem un pusaudžiem):

Līdz 48 nedēļas ilgas Pegasys +/- ribavirīna terapijas laikā pacientiem vecumā no 3 līdz 17 gadiem bieži novēroja ķermeņa masas samazināšanos un augšanas nomākumu (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Sagaidāmais terapijas sniegtais ieguvums katrā gadījumā individuāli rūpīgi jāizvērtē attiecībā pret klīniskajos pētījumos bērniem un pusaudžiem novērotajiem drošuma riskiem (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).Ir svarīgi ņemt vēra, ka HCH gadījumā ārstēšana ar Pegasys+/- ribavirīnu ierosināja augšanas nomākšanu terapijas laikā, turklāt tās atgriezeniskums nav zināms.

Augšanas nomākuma risks jāizvērtē attiecībā pret bērna slimības norisi, piemēram, pierādījumiem par slimības progresēšanu (īpaši fibrozi), blakusslimībām, kas var nevēlami ietekmēt slimības progresēšanu (piemēram, vienlaicīga CIV infekcija), kā arī atbildes reakcijas prognozes faktoriem (HBV infekcijas gadījumā galvenokārt HBV genotips un AlAT līmeņi; HCV infekcijas gadījumā galvenokārt HCV genotips un HCV-RNS līmeņi) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kad vien iespējams, bērns jāārstē pēc maksimālās augšanas pubertātes vecumā, lai mazinātu augšanas nomākšanas risku. Nav datu par ilgtermiņa ietekmi uz dzimumnobriešanu.

Izsekojamība

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

Laboratoriskie izmeklējumi pirms terapijas un tās laikā

Pirms Pegasys terapijas uzsākšanas visiem pacientiem iesaka veikt standarta hematoloģiskās un bioķīmiskās laboratoriskās analīzes.

Turpmāk norādīti rezultāti, kurus var uzskatīt par sākotnējiem rādītājiem terapijas uzsākšanai:
- trombocītu skaits ≥ 90 000 šūnas/mm^3;
- ANS skaits ≥ 1 500 šūnas/mm^3;
- labi kontrolēta vairogdziedzera darbība (TSH un T_4).

Asins analīzes jāatkārto pēc 2 un 4 nedēļām, un bioķīmiskā analīze jāveic pēc 4 nedēļām. Terapijas laikā periodiski jāveic papildu analīzes (ieskaitot glikozes rādītāju kontrole).

Klīniskos pētījumos Pegasys terapija izraisīja gan kopējā leikocītu skaita, gan ANS samazināšanos, kas parasti sākās pirmo 2 terapijas nedēļu laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šo rādītāju progresējoša samazināšanās pēc 8 terapijas nedēļām bija reta. PazeminātsANS izzuda, samazinot devu vai pārtraucot ārstēšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu), lielākajai daļai pacientu sasniedzot normas rādītājus 8 nedēļu laikā, un visiem pacientiem ANS atgriezās sākotnējā līmenī pēc apmēram 16 nedēļām.

Pegasys terapija bija saistīta ar trombocītu skaita samazināšanos, kas pēcterapijas novērošanas periodā atjaunojās līdz līmenim, kāds bija pirms terapijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažos gadījumos var būt jāpielāgo deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Anēmija (hemoglobīna koncentrācija < 10 g/dl) novērota līdz 15% klīnisko pētījumu pacientu pacientiem ar HCH, kas saņēma kombinētu Pegasys un ribavirīna terapiju. Sastopamības biežums ir atkarīgs no ārstēšanas ilguma un ribavirīna devas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Sievietēm anēmijas rašanās risks ir augstāks.

Ordinējot Pegasys kombinētā terapijā ar citiem kaulu smadzenes iespējami nomācošiem līdzekļiem, jāievēro piesardzība.

Literatūrā ir aprakstīta pancitopēnija un kaulu smadzeņu nomākums, kas parādās 3 - 7 nedēļas pēc peginterferona un ribavirīna lietošanas vienlaicīgi ar azatioprīnu. 4 - 6 nedēļu laikā pēc vienlaicīgas pretvīrusu HCV un azatioprīna terapijas pārtraukšanas šī mielotoksicitāte bija atgriezeniska un pēc kāda no šo preparātu lietošanas atsākšanas monoterapijas veidā neatkārtojās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pegasys un ribavirīna kombinētas terapijas lietošana HCH pacientiem, kuru iepriekšējā terapija bijusi neveiksmīga, nav atbilstoši pētīta pacientiem, kuriem iepriekšēja terapija pārtraukta nevēlamu hematoloģisku reakciju dēļ. Ārstiem, kas lemj par šo pacientu ārstēšanu, rūpīgi jāizvērtē atkārtotas ārstēšanas risks un ieguvums.

Endokrīnā sistēma

Alfa interferonu, arī Pegasys, lietošanas laikā novērota vairogdziedzera patoloģijas rašanās vai iepriekš diagnosticētu vairogdziedzera darbības traucējumu pastiprināšanās. Pirms Pegasys terapijas uzsākšanas jāpārbauda TSH un T_4 līmenis. Pegasys terapiju var sākt vai turpināt, ja TSH līmeni izdodas uzturēt normas robežās, lietojot zāles. Ja pacientam terapijas laikā rodas klīniski simptomi, kas liecina par iespējamiem vairogdziedzera darbības traucējumiem, jānosaka TSH līmenis (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lietojot Pegasys, ir novērota hipoglikēmija, hiperglikēmija un cukura diabēts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientiem šos simptomus neizdodas veiksmīgi koriģēt ar zālēm, Pegasys monoterapiju vai Pegasys/ribavirīna kombinētu terapiju nedrīkst uzsākt. Pacientiem, kuriem šie simptomi attīstās terapijas laikā un, ja tos neizdodas koriģēt ar zālēm, Pegasys vai Pegasys/ribavirīna terapija jāpārtrauc.

Sirds un asinsvadu sistēma

Alfa interferonu, arī Pegasys, terapija bija saistīta ar hipertensiju, supraventrikulāru aritmiju, sastrēguma sirds mazspēju, sāpes krūtīs un miokarda infarktu. Pacientiem ar iepriekš noteiktu sirds slimību pirms Pegasys terapijas uzsākšanas ieteicams veikt elektrokardiogrammu. Ja kardiovaskulārais stāvoklis pasliktinās, terapija uz laiku vai pilnīgi jāpārtrauc. Pacientiem ar kardiovaskulāru slimību anēmijas gadījumā var būt jāsamazina ribavirīna deva vai jāpārtrauc tā lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbība

Pacientiem, kuriem terapijas laikā attīstās aknu dekompensācija, Pegasys lietošana jāpārtrauc. Ar Pegasys ārstētiem pacientiem (arī tiem, kuriem ir viroloģiska atbildes reakcija) novērota AlAT paaugstināšanās virs sākotnējā līmeņa. Ja, neskatoties uz devas samazināšanu, AlAT līmenis turpina paaugstināties un ir klīniski nozīmīgs, vai vienlaicīgi paaugstinās tiešā bilirubīna līmenis, terapija jāpārtrauc (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

HBH atšķirībā no HCH terapijas laikā nereti novēro slimības paasinājumus, tiem raksturīga pārejoša un potenciāli nozīmīga seruma AlAT paaugstināšanās. Klīniskos pētījumos ar Pegasys HBV pacientiem izteikta transamināzes paaugstināšanās bija saistīta ar citu aknu funkcionālo rādītāju izmaiņām bez aknu dekompensācijas pazīmēm. Apmēram pusē gadījumu, kad AlAT paaugstināšanās pārsniedza 10x NAR, Pegasys devu samazināja vai to atcēla pavisam līdz transamināzes līmenis normalizējās, otrajai pusei terapiju turpināja bez izmaiņām. Visos gadījumos ieteicama vēl biežāka aknu funkcijas kontrole.

Paaugstināta jutība

Retos gadījumos alfa interferona terapijas laikā novērotas nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, nātrene, angioedēma, bronhospazma un anafilakse). Ja tās rodas, nekavējoties jāpārtrauc terapija un jāsāk atbilstoša ārstēšana. Pārejošu izsitumu gadījumā terapija nav jāpārtrauc.

Autoimūna slimība

Ārstēšanas laikā ar alfa interferoniem ziņots par autoantivielu un autoimūnu traucējumu rašanos. Pacientiem, kuriem ir nosliece uz autoimūnu traucējumu rašanos, var būt paaugstināts risks. Pacienti, kuriem ir autoimūnu traucējumu pazīmes vai simptomi, rūpīgi jāizmeklē, un atkārtoti jānovērtē interferona terapijas turpināšanas ieguvums un risks (skatīt arī *Endokrīnā sistēma* 4.4 un 4.8. apakšpunktu).

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

Drudzis/infekcijas

Drudzis var būt saistīts ar gripai līdzīgu sindromu, ko bieži novēro interferona terapijas laikā, tomēr jāizslēdz citi ilgstoša drudža iemesli, it īpaši smagas (bakteriālas, vīrusu, sēnīšu) infekcijas, sevišķi pacientiem ar neitropēniju. Ziņots par nopietnām infekcijām (bakteriālas, vīrusu, sēnīšu) un sepsi terapijas laikā ar alfa interferoniem, tai skaitā Pegasys. Nekavējoties jāuzsāk pretinfekciju terapija un jāapsver terapijas pārtraukšanas iespēja.

Acu patoloģijas

Retos gadījumos ziņots par Pegasys lietošanas izraisītu retinopātiju, tostarp asinsizplūdumus tīklenē, vatei līdzīgus plankumus, papillas tūsku, redzes nerva neiropātiju un tīklenes artēriju vai vēnu obstrukciju, kas var būt par iemeslu redzes zudumam. Visiem pacientiem jāveic sākotnēja acu izmeklēšana. Jebkuram pacientam, kas sūdzas par redzes vājināšanos vai zudumu, nekavējoties jāveic pilnīga oftalmoloģiska izmeklēšana. Pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem ar esošiem oftalmoloģiskiem traucējumiem (piemēram, diabētisku vai hipertensīvu retinopātiju) terapijas laikā ar Pegasys periodiski jāveic oftalmoloģiska izmeklēšana. Ja pacientam rodas jauni vai pasliktinās jau esošie redzes traucējumi, Pegasys terapija jāpārtrauc.

Pārmaiņas plaušās

Pegasys terapijas laikā novēroja pulmonālus simptomus, tai skaitā elpas trūkumu, infiltrātus plaušās, pneimoniju un pneimonītu. Ilgstošu vai neskaidras izcelsmes infiltrātu vai plaušu darbības vājināšanās gadījumā terapija jāpārtrauc.

Ādas bojājumi

Alfa interferonu lietošana bija saistīta ar un sarkoidozes paasinājumu. Pegasys jālieto piesardzīgi pacientiem ar psoriāzi, un tās izraisītu ādas bojājumu attīstības vai pasliktināšanās gadījumā jāapsver terapijas pārtraukšanas nepieciešamība.

Orgānu transplantācija

Pegasys un ribavirīna lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem pēc aknu un citu orgānu transplantācijas nav noskaidrots. Pegasys – viena paša vai kombinācijā ar ribavirīnu – lietošanas gadījumā ziņots par transplantēto aknu un nieru atgrūšanu.

Vienlaicīga CIV-HCV infekcija

Lūdzu, izlasiet to pretretrovīrusu zāļu aprakstus, kas tiks lietoti vienlaicīgi ar HCV terapiju, lai iegūtu informāciju par katra preparāta toksicitāti un papildu toksicitāti, lietojot Pegasys ar vai bez ribavirīna, kā arī par atbilstošo rīcību. NR15961 pētījumā pacientiem, kas vienlaicīgi tika ārstēti ar stavudīnu un interferonu ar vai bez ribavirīna, pankreatīta un/vai laktātacidozes biežums bija 3% (12/398).

Pacientiem ar vienlaicīgu CIV infekciju un, kuri saņem ļoti aktīvu pretretrovīrusu terapiju (HAART (*Higly Active Anti-Retroviral Therapy*), var būt paaugstināts laktātacidozes rašanās risks. Tādēļ Pegasys un ribavirīns HAART jāpievieno uzmanīgi (skatīt ribavirīna ZA).

Pacientiem ar progresējošu aknu cirozi, kas vienlaicīgi inficēti ar CIV un saņem HAART, ribavirīna kombinēta terapija ar interferoniem, arī Pegasys, var paaugstināt aknu dekompensācijas un iespējamas nāves risku. Cirozes pacientiem, kas vienlaicīgi inficēti ar CIV, par aknu dekompensāciju var liecināt šādi sākotnējie rādītāji: paaugstināts bilirubīna līmenis serumā, pazeminātsh emoglobīna līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis vai samazināts trombocītu skaits, kā arī didanozīna (ddI) terapija.

Ribavirīna lietošana kopā ar zidovudīnu nav ieteicama paaugstināta anēmijas riska dēļ (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ārstēšanas laikā uzmanīgi jānovēro pacienti, kas vienlaicīgi inficēti ar CIV, vai nerodas aknu dekompensācijas pazīmes un simptomi (tai skaitā ascīts, encefalopātija, varikozi paplašināto vēnu asiņošana, traucēta aknu sintēzes funkcija, piemēram, 7 vai vairāk punkti pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Vērtējumu pēc *Child-Pugh* klasifikācijas var ietekmēt ar ārstēšanu saistīti faktori (t.i., netieša hiperbilirubinēmija, pazeminātsh albumīna līmenis), kas var neattiekties uz aknu dekompensāciju. Pacientiem ar aknu dekompensāciju ārstēšanu ar Pegasys nekavējoties jāpārtrauc.

Dati par efektivitāti un drošumu pacientiem ar vienlaicīgu CIV-HCV infekciju, kuriem CD4 šūnu skaits ir mazāks par 200 šūnām/µl, ir ierobežoti. Tādēļ ārstējot pacientus, kuriem ir mazs CD4 šūnu skaits, jāievēro piesardzība.

Zobu un periodonta bojājumi

Ziņots par zobu un periodonta bojājumiem, kuri var izraisīt zobu izkrišanu pacientiem, kas saņem Pegasys un ribavirīna kombinētu terapiju. Papildus kaitīgu ietekmi uz zobiem un mutes gļotādu var radīt mutes sausums ilgstošas kombinētas Pegasys un ribavirīna terapijas laikā. Pacientiem rūpīgi jātīra zobi divas reizes dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Bez tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja tiek novērota šāda reakcija, pēc tam rūpīgi jāizskalo mute.

Peginterferona lietošana ilgstošas uzturošas monoterapijas veidā (neapstiprināta lietošana)

Nejaušinātā, kontrolētā, ASV veiktā pētījumā (HALT-C), kurā piedalījās pacienti ar HCV infekciju un atšķirīgu fibrozes pakāpi, kuriem nenovēroja atbildes reakciju un kuri saņēma 3,5 gadus ilgu ārstēšanu ar Pegasys devā 90 mikrograms nedēļā monoterapijas veidā, nenovēroja būtiski samazinātu fibrozes progresēšanas ātrumu vai ar to saistītos klīniskos gadījumus.

Palīgvielas

Šīs zāles satur benzilspirtu. Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas. Benzilspirta intravenoza ievadīšana ir saistīta ar nopietnām blakusparādībām un nāvi zīdaiņiem (smakšanas sindroms – gasping syndrome). Minimālais benzilspirta daudzums, kas izraisa toksicitāti, nav zināms. Nedrīkst lietot neiznēsātiem bērniem vai jaundzimušiem. Var izraisīt toksiskas reakcijas un anafilaktoīdas reakcijas zīdaiņiem un bērniem līdz 3 gadu vecumam.

Lieli tilpumi jālieto piesardzīgi un tikai tad, ja nepieciešams, īpaši personām ar aknu vai nieru darbības traucējumiem, jo pastāv uzkrāšanās un toksicitātes (metaboliskas acidozes) risks.

Šīs zāles satur polisorbātu 80. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Pegasys lietošana 180 mikrograms vienu reizi nedēļā 4 nedēļas veseliem vīriešiem neradīja ietekmi uz mefenitoīna, dapsona, debrizokvīna un tolbutamīda farmakokinētiskām īpašībām, kas liecina par to, ka Pegasys *in vivo* neietekmē citohroma P450 3A4, 2C9, 2C19 un 2D6 izoenzīmu metabolisko aktivitāti.

Tajā pašā pētījumā tika novērota teofilīna (citohroma P450 1A2 aktivitātes marķiera) AUC paaugstināšanās par 25%, kas pierāda, ka Pegasys ir citohroma P450 1A2 aktivitātes inhibitors. Pacientiem, kas vienlaicīgi lieto teofilīnu un Pegasys, jākontrolē teofilīna koncentrācija serumā un atbilstoši jāpielāgo tā deva. Domājams, ka maksimāli izteikta mijiedarbība starp teofilīnu un Pegasys rodas pēc vairāk nekā 4 Pegasys terapijas nedēļām.

Tikai ar HCV inficēti pacienti un tikai ar HBV inficēti pacienti

Farmakokinētikas pētījumā ar 24 HCV pacientiem, kas vienlaicīgi saņem metadona balstterapiju (vidējā deva 95 mg; diapazons 30 – 150 mg), ārstēšana ar Pegasys 180 mikrogramiem s.c. vienu reizi nedēļā 4 nedēļas bija saistīta ar vidējo metadona līmeni, kas bija par 10 – 15% augstāks nekā pētījuma sākumā. Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma; tomēr jānovēro, vai pacientiem nerodas metadona toksicitātes pazīmes un simptomi. Īpaši pacientiem, kas lieto lielu metadona devu, jāņem vērā QTc intervāla pagarināšanās risks.

Ribavirīns, kam raksturīga inhibējoša ietekme uz inozīna monofosfātdehidrogenāzi, var traucēt azatioprīna metabolismu un, iespējams, izraisīt 6-metiltioinozīna monofosfāta (6-MTIMP) uzkrāšanos organismā, kas ar azatioprīnu ārstētiem pacientiem bijusi saistīta ar mielotoksicitāti. No peginterferona alfa-2a un ribavirīna lietošanas vienlaicīgi ar azatioprīnu ir jāizvairās. Atsevišķos gadījumos, kad vienlaicīgas ribavirīna un azatioprīna lietošanas sniegtais ieguvums atsver iespējamo risku, vienlaicīgas azatioprīna lietošanas laikā ieteicama stingra hematoloģiska kontrole, lai identificētu mielotoksicitātes pazīmes, kuru gadījumā ārstēšana ar šīm zālēm jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

3. fāzes pētījumu farmakokinētikas papildpētījumu rezultāti pierādīja, ka HBV pacientiem nerodas farmakokinētiska mijiedarbība starp lamivudīnu un Pegasys, bet HCV pacientiem - starp ribavirīnu un Pegasys.

Klīnisks pētījums, kurā pētīja telbivudīnu 600 mg dienā kombinācijā ar pegilētu alfa-2a interferonu, ievadot 180 mikrogramus vienu reizi nedēļā subkutāni HBV ārstēšanai, liecināja, ka kombinācijas lietošana saistīta ar palielinātu perifēras neiropātijas rašanās risku. Šo traucējumu rašanās mehānisms nav zināms; tādējādi kombinēta ārstēšana ar telbivudīnu un citiem interferoniem (pegilētiem vai standarta) var arī radīt papildus risku. Bez tam telbivudīna un alfa interferona (pegilēta vai standarta) kombinācijas labvēlīga ietekme pašlaik nav noskaidrota.
Tādēļ Pegasys kombinācija ar telbivudīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīga CIV-HCV infekcija

47 vienlaicīgi ar CIV-HCV inficētiem pacientiem, kas pabeidza 12 nedēļu farmakokinētikas apakšpētījumu, kurā tika pārbaudīta ribavirīna ietekme uz dažu nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru (lamivudīna un zidovudīna vai stavudīna) intracelulāro fosforilāciju, netika novērota mijiedarbība. Tomēr lielā mainīguma dēļ ticamības intervāli bija diezgan plati. Nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru (NRTI) vienlaicīga lietošana neietekmēja ribavirīna līmeni plazmā.

Ribavirīna un didanozīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Didanozīna vai tā aktīvā metabolīta (dideoksiadenozīn-5'-trifosfāta) līmenis *in vitro* paaugstinās, ja didanozīnu lieto vienlaicīgi ar ribavirīnu. Saistībā ar ribavirīna lietošanu ir ziņots par letālas aknu mazspējas, kā arī perifēriskas neiropātijas, pankreatīta un simptomātiskas hiperlaktātēmijas/laktātacidozes gadījumiem.

Anēmijas pastiprināšanās ribavirīna terapijas laikā ir novērota, ja CIV ārstēšanā papildus tiek lietots zidovudīns lai gan precīzs mehānisms nav noskaidrots. Ribavirīna lietošana kopā ar zidovudīnu nav ieteicama paaugstinātā anēmijas riska dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ir jāapsver zidovudīna nomaiņa antiretrovirālās terapijas shēmā, ja tā jau ir konstatēta. Tas būtu īpaši svarīgi pacientiem ar zināmu zidovudīna izraisītu anēmiju.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav datu vai to ir maz par alfa-2a peginterferona lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem alfa-2a interferonam pierādīta toksiska ietekme uz vairošanos (skatīt 5.3. apakšpunktu), un iespējamais risks cilvēkam nav zināms. Pegasys var lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja iespējamais ieguvums pārsniedz iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai alfa-2a peginterferons/metabolīti izdalās cilvēkam mātes pienā. Iespējamu blakusparādību dēļ ar krūti barotiem zīdaiņiem, pirms terapijas uzsākšanas barošana ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Nav datu par alfa-2a peginterferona ietekmi uz sieviešu fertilitāti. Pērtiķu mātītēm, lietojot alfa-2a peginterferonu, novērota menstruālā cikla pagarināšanās (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar ribavirīnu
Visām dzīvnieku sugām, kurām lietots ribavirīns, pierādīta nozīmīga teratogēna un/vai embriocīda iedarbība. Ribavirīna terapija ir kontrindicēta grūtniecēm. Lietojot Pegasys kopā ar ribavirīnu, jāievēro īpaša piesardzība, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās pacientēm sievietēm vai vīriešu, kas lieto šo kombināciju, partnerēm. Pacientēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi. Vīriešu kārtas pacientiem vai viņu partnerēm jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas beigām. Lūdzam iepazīties ar ribavirīna ZA.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pegasys maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem, kuriem rodas reibonis, apjukums, miegainība vai nogurums, jāieteic izvairīties no transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Hronisks B hepatīts pieaugušajiem pacientiem

Klīniskajos pētījumos, kuru laikā ārstēšana ilga 48 nedēļas, bet novērošana 24 nedēļas, Pegasys drošuma profils HBH pacientiem bija līdzīgs HCH pacientiem. Izņemot paaugstinātas temperatūras gadījumus, lielākā daļā ziņoto nevēlamo blakusparādību biežums bija ievērojami mazāks pacientiem ar HBH, kuri ārstēti ar Pegasys monoterapiju, salīdzinot ar pacientiem ar HCH, kuri ārstēti ar Pegasys monoterapiju (skatīt 9. tabulu). Nevēlamas blakusparādības novēroja 88% ar Pegasys ārstēto pacientu, salīdzinot ar 53% pacientu lamivudīna salīdzināmā grupā, bet 6% ar Pegasys ārstēto un 4% ar lamivudīnu ārstēto pacientu pētījuma laikā bija nopietnas blakusparādības. Nevēlamu blakusparādību vai laboratorisku noviržu dēļ 5% pacientu bija jāpārtrauc ārstēšana ar Pegasys, bet mazāk nekā 1% pacientu bija jāpārtrauc ārstēšana ar lamivudīnu to pašu iemeslu dēļ. Pacientu īpatsvars ar cirozi, kuriem bija jāpārtrauc ārstēšana, katrā ārstēšanas grupā bija tāds pats kā vispārējā populācijā.

Hronisks C hepatīts pieaugušajiem pacientiem

Biežāk novēroto blakusparādību biežums un smaguma pakāpe ar Pegasys un alfa-2a interferonu ārstētiem pacientiem ir līdzīga (skatīt 9. tabulu). Biežāk novērotās blakusparādības pēc 180 mikrogramu Pegasys lietošanas bija galvenokārt vieglas vai vidēji smagas pakāpes un tika novērstas bez devas pielāgošanas vai terapijas pārtraukšanas.

Hronisks C hepatīts iepriekš neveiksmīgi ārstētiem pacientiem

Kopumā Pegasys kombinācijā ar ribavirīnu drošums iepriekš neveiksmīgi ārstētiem pacientiem bija līdzīgs kā neārstētiem pacientiem. Klīniskā pētījumā, kurā piedalījās ar pegilētu alfa-2b interferonu/ribavirīnu neveiksmīgi ārstēti pacienti, kurus ārstēja vai nu 48, vai 72 nedēļas, ārstēšanas pārtraukšanas biežums blakusparādību vai laboratorisku pārbaužu noviržu, kas radušās Pegasys un ribavirīna lietošanas dēļ, attiecīgi bija 6% un 7% 48 nedēļu grupās un attiecīgi 12% un 13% 72 nedēļu grupās. Līdzīgi pacientiem ar cirozi vai tās veidošanos Pegasys un ribavirīna lietošanas pārtraukšanas biežums bija lielāks 72 nedēļu ārstēšanas grupās (13% un 15%) nekā 48 nedēļu ārstēšanas grupās (6% un 6%). Pacienti, kuriem tika pārtraukta iepriekšēja terapija ar pegilētu alfa-2b interferonu/ribavirīnu hematoloģiskas toksicitātes dēļ, tika izslēgti no iekļaušanas šajā pētījumā.

Citā klīniskā pētījumā neveiksmīgi ārstēti pacienti ar progresējošu fibrozi vai cirozi (3 – 6 punkti Ishak skalā) un sākotnējo trombocītu skaitu 50 000 šūnas/mm^3 tika ārstēti 48 nedēļas. Hematoloģiskas laboratoriskas novirzes, kas novērotas pētījuma pirmajās 20 nedēļās, bija anēmija (26% pacientu bija par 10 g/dl mazāks hemoglobīna līmenis), neitropēnija (30% ANS bija <750 šūnas/mm^3) un trombocitopēnija (13% trombocītu skaits bija <50 000 šūnas/mm^3) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga hroniska C hepatīta un CIV infekcija

Pacientiem, kuri vienlaicīgi inficēti gan ar CIV, gan HCV, nevēlamo blakusparādību klīniskās izpausmes, lietojot Pegasys monoterapijā vai kombinācijā ar ribavirīnu, bija tādas pašas, kā pacientiem, kas inficēti tikai ar HCV. Pacientiem ar CIV-HCV, kas lieto Pegasys un ribavirīna kombinētu terapiju, tika ziņots par citām blakusparādībām ≥ 1% līdz ≤ 2% pacientu: hiperlaktātacidēmija/laktātacidoze, gripa, pneimonija, emocionālas svārstības, apātija, troksnis ausīs, rīkles un balsenes sāpes, heilīts, iegūta lipodistrofija un hromatūrija. Pegasys terapija bija saistīta ar CD4+ šūnu absolūtā skaita samazināšanos pirmajās četrās nedēļās, nesamazinoties CD4+ šūnu procentuālajam daudzumam. CD4+ šūnu skaita samazināšanās izzuda pēc devas samazināšanas vai terapijas pārtraukšanas. Pegasys lietošanai nebija negatīva ietekme uz CIV virēmijas kontroli terapijas vai novērošanas perioda laikā. Dati par drošumu pacientiem, kas vienlaicīgi inficēti ar CIV un kuriem CD4+ šūnu skaits <200/µl, ir ierobežoti.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

9. tabulā apkopotas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot Pegasys monoterapiju pieaugušajiem pacientiem ar HBH vai HCH un Pegasys kombinācijā ar ribavirīnu pacientiem ar HCH. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskos pētījumos, sakārtotas saskaņā ar to sastopamības biežumu šādi: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1 000 līdz <1/100), reti (≥1/10 000 līdz < 1/1 000), ļoti reti (<1/10 000). Spontānu ziņojumu biežums par nevēlamām blakusparādībām pēcreģistrācijas periodā nav zināms (nevar novērtēt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

9. tabula. Nevēlamas blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas lietošanas praksē, lietojot Pegasys monoterapiju HBH vai HCH gadījumā vai kombinācijā ar ribavirīnu pacientiem ar HCH

Orgānu sistēmu klasifikācija	**Ļoti bieži**	**Bieži**	**Retāk**	**Reti**	**Ļoti reti**	**Biežums nav zināms**
Infekcijas un infestācijas		Bronhīts, augšējo elpceļu infekcija, mutes dobuma kandidoze, *herpes simplex* , sēnīšu, vīrusu un bakteriālās infekcijas.	Pneimonija, ādas infekcija	Endokardīts, ārējās auss iekaisums		Sepse
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			Aknu audzējs			
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Trombocitopēnija, anēmija, limfadenopātija		Pancitopēnija	Aplastiska anēmija	Izolēta sarkano šūnu aplāzija

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Biežums nav zināms
Imūnās sistēmas traucējumi			Sarkoidoze, tireoidīts	Anafilakse, sistēmas sarkanā vilkēde, reimatoīdais artrīts	Idiopātiska vai trombotiska trombocitopēniskā purpura	Aknu un nieru transplantāta atgrūšana, *Vogt-Koyanagi-Harada* slimība
Endokrīnās sistēmas traucējumi		Hipotireoze, hipertireoze	Diabēts	Diabētiska ketoacidoze		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		Dehidratācija			
Psihiskie traucējumi	Depresija*, trauksme, bezmiegs*	Agresija, garastāvokļa pārmaiņas, emocionāli traucējumi, nervozitāte, samazināta dzimumtieksme	Domas par pašnāvību, halucinācijas	Pašnāvība, psihotiski traucējumi		Mānijas, bipolāri personības traucējumi, slepkavnieciskas tieksmes
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes, reibonis*, pavājināta koncentrēšanās spēja	Sinkope, migrēna, atmiņas pasliktināšanās, vājums, hipoestēzija, hiperestēzija, parestēzija, trīce, garšas sajūtas traucējumi, murgi, miegainība	Perifēra neiropātija,	Koma, krampji, sejas nerva paralīze		Cerebrālā išēmija
Acu bojājumi		Neskaidra redze, sāpes acī, acs iekaisums, kseroftalmija	Asinsizplūdums tīklenē	Redzes nerva neiropātija, papillas tūska, tīklenes asinsvadu bojājums, retinopātija radzenes čūla	Redzes zudums,	Seroza tīklenes atslāņošanās, optiskais neirīts
Ausu un labirinta bojājumi		Vertigo, sāpes ausī	Dzirdes zudums			
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija, perifēra tūska, sirdsklauves		Miokarda infarkts, sastrēguma sirds mazspēja, kardiomiopātija, stenokardija, aritmija, priekškambaru mirdzēšana, perikardīts, supraventrikulāra tahikardija		

Orgānu sistēmu klasifikācija	**Ļoti bieži**	**Bieži**	**Retāk**	**Reti**	**Ļoti reti**	**Biežums nav zināms**
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Pietvīkums	Hipertensija	Asiņošana smadzenēs, vaskulīts		Perifērā išēmija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa, klepus	Elpas trūkums slodzes laikā, deguna asiņošana, nazofaringīts, sastrēgums deguna blakusdobumos, aizlikts deguns, iesnas, kakla iekaisums	Sēkšana	Intersticiāls pneimonīts tai skaitā ar letālu iznākumu, plaušu embolija		Plaušu arteriālā hipertensija[§]
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja*, slikta dūša*, sāpes vēderā*	Vemšana, dispepsija, disfāgija, čūlas mutes dobumā, smaganu asiņošana, glosīts, stomatīts, meteorisms, sausa mute	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	Peptiska čūla, pankreatīts		Išēmisks kolīts, mēles pigmentācijas izmaiņas
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Aknu darbības traucējumi	Aknu mazspēja, holangīts, taukainā hepatoze		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija, dermatīts, nieze, sausa āda	Psoriāze, nātrene, ekzēma, izsitumi, pastiprināta svīšana, ādas pārmaiņas, fotosensibilizācijas reakcijas, svīšana naktī			Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze, angioedēma, *erythema multiforme*	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija, artralģija	Sāpes mugurā, artrīts, muskuļu vājums, kaulu sāpes, kakla sāpes, skeleta muskulatūras sāpes, muskuļu krampji		Miozīts		Rabdomiolīze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				Nieru mazspēja		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Impotence				

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Biežums nav zināms
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Paaugstināta temperatūra*, drebuļi*, sāpes*, astēnija, nogurums, reakcija injekcijas vietā*, aizkaitināmība *	Sāpes krūtīs, gripai līdzīga slimība, nespēks, letarģija, karstuma viļņi, slāpes				
Izmeklējumi		Ķermeņa masas samazināšanās				
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas				Vielas pārdozēšana		

* Šīs blakusparādības bija bieži (**≥1/100 līdz <1/10**) pacientiem ar CHB, kuri tika ārstēti ar Pegasys monoterapiju.
§ Klases apzīmējums interferonu saturošām zālēm, skatīt turpmāk "Plaušu arteriālā hipertensija".

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Plaušu arteriālā hipertensija
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.

Laboratoriskie rādītāji
Pegasys terapija izraisīja šādas novirzes laboratoriskajos rādītājos: AlAT paaugstināšanās, bilirubīna līmeņa paaugstināšanās, elektrolītu līdzsvara traucējumi (hipokaliēmija, hipokalcēmija, hipofosfatēmija), hiperglikēmija, hipoglikēmija un paaugstināta triglicerīdu koncentrācija (skatīt 4.4. apakšpunktu). Gan Pegasys monoterapijas, gan kombinētas terapijas laikā ar ribavirīnu līdz 2% pacientu palielinājās AlAT līmenis, kura dēļ bija jāpielāgo deva vai jāpārtrauc terapija.

Pegasys terapija bija saistīta ar hematoloģisko rādītāju pazeminināšanos (leikopēniju, neitropēniju, limfopēniju, trombocitopēniju un hemoglobīna līmeņa pazeminināšanos), kas parasti uzlabojās pēc devas pielāgošanas un atjaunojās pirmsterapijas līmenī 4-8 nedēļu laikā pēc terapijas pārtraukšanas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Vidēji smaga (ANS: 0,749 – 0,5 x 10^9/l) un smaga (ANS: < 0,5 x 10^9/l) neitropēnija tika novērota attiecīgi 24% (216 no 887) un 5% (41 no 887) pacientu, kas saņēma 180 mikrogramus Pegasys un 1 000/1 200 miligramus ribavirīna 48 nedēļas.

Antivielas pret interferonu
1-5% ar Pegasys ārstēto pacientu attīstījās neitralizējošas antivielas pret interferonu. Tāpat kā citiem interferoniem, vislielākā neitralizējošo antivielu sastopamība bija vērojama HBH gadījumā, tomēr šī atrade nekorelēja ar terapeitiskas atbildes reakcijas trūkumu.

Vairogdziedzera darbība
Pegasys terapija izraisīja klīniski nozīmīgas vairogdziedzera laboratorisko rādītāju novirzes, kuru gadījumā bija nepieciešama klīniska iejaukšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu). To rašanās biežums (4,9%) pacientiem, kas saņēma Pegasys/ribavirīnu (NV15801), bija līdzīgs tam, kādu novēroja pēc citu interferonu lietošanas.

Laboratoriskie rādītāji vienlaicīgas CIV-HCV infekcijas gadījumā
Lai arī CIV-HCV pacientiem biežāk rodas nevēlamas hematoloģiskas pārmaiņas: neitropēnija, trombocitopēnija un anēmija, vairumā gadījumu to var novērst, mainot devu un lietojot augšanas faktorus; reti ir nepieciešama ārstēšanas priekšlaicīga pārtraukšana. ANS līmeņa pazeminināšanās <500 šūnas/mm^3 tika novērota 13% un 11% pacientu, kuri attiecīgi saņēma Pegasys monoterapiju vai kombinēto terapiju. Trombocītu skaita samazināšanās <50 000 šūnas/mm^3 tika novērota 10% un 8% pacientu, kuri attiecīgi saņēma Pegasys monoterapiju vai kombinēto terapiju. Anēmija (hemoglobīns <10 g/dl) tika konstatēta 7% un 14% pacientu, kuri attiecīgi saņēma Pegasys monoterapiju vai kombinēto terapiju.

<u>Pediatriskā populācija</u>

Hronisks B hepatīts

Klīniskajā pētījumā (YV25718) ar 111 pediatriskiem pacientiem (3 – 17 gadu vecumā), kuri tika ārstēti ar Pegasys 48 nedēļas, lietošanas drošuma profils atbilda pieaugušajiem ar HBH un pediatriskiem pacientiem ar HCH novērotajam.

Vidējās auguma un ķermeņa masas Z punktu skaita pārmaiņas atbilstoši vecumam, salīdzinot ar sākumstāvokli, pēc 48 ārstēšanas nedēļām pētījumā YV25718 ar Pegasys ārstētiem pacientiem bija -0,07 un -0,21 (attiecīgi n=108 un n=106), salīdzinājumā ar -0.01 un -0.08 (n=47 katrā) neārstētiem pacientiem. Pēc 48 Pegasys terapijas nedēļām auguma vai ķermeņa masas percentiles samazinājumu par vairāk nekā 15 percentilēm uz normatīvās augšanas līknes novēroja 6% pacientu augumam un 13% pacientu ķermeņa masai, savukārt neārstēto grupā tas bija 2% pacientu augumam un 9% ķermeņa masai. Īstermiņa (81% līdz 2 gadiem) un ilgtermiņa (82% līdz 5 gadiem) novērošanas pētījumos lielākajai daļai pacientu pēc terapijas novēroja augšanas atjaunošanos.

Hronisks C hepatīts

Klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 114 pediatriski pacienti (vecumā no 5 līdz 17 gadiem), kas lietoja tikai Pegasys vai Pegasys kombinācijā ar ribavirīnu (skatīt 5.1. apakšpunktu), deva bija jāmaina aptuveni vienai trešdaļai pacientu, visbiežāk neitropēnijas un anēmijas dēļ. Kopumā pediatriskiem pacientiem novērotās drošuma īpašības bija tādas pašas kā pieaugušajiem. Pediatriskā pētījumā visbiežākās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kas līdz 48 nedēļas ilgi saņēma kombinēto terapiju ar Pegasys un ribavirīnu, bija gripai līdzīga saslimšana (91%), galvassāpes (64%), kuņģa un zarnu trakta traucējumi (56%) un reakcija ievadīšanas vietā (45%). Visu šajā terapijas grupā (n=55) ziņoto blakusparādību uzskaitījumu skatīt 10. tabulā. Septiņi pacienti, kas 48 nedēļas ilgi lietoja Pegasys un ribavirīna kombināciju, zāļu lietošanu pārtrauca drošuma dēļ (depresija, psihiatriskā izmeklēšanā konstatētās patoloģijas, pārejošs aklums, eksudāts tīklenē, hiperglikēmija, 1. tipa cukura diabēts un anēmija). Vairums pētījumā ziņoto blakusparādību bija vieglas vai vidējas smaguma pakāpes. Par smagām blakusparādībām ziņots diviem pacientiem Pegasys un ribavirīna kombinētās terapijas grupā (hiperglikēmija un holecistektomija).

Pediatriskiem pacientiem tika novērots augšanas nomākums (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pediatriskiem pacientiem Pegasys un ribavirīna kombinētās terapijas grupā pēc 48 nedēļu ilgas terapijas novēroja ķermeņa masas un auguma palielināšanās kavēšanos, salīdzinot ar pētījuma sākumu. Terapijas laikā samazinājās pacienta ķermeņa masai un augumam atbilstošās normatīvās populācijas percentiles. Divu gadu novērošanas perioda beigās pēc terapijas pabeigšanas vairums pacientu pēc ķermeņa masas un auguma atkal atbilda normatīvajām augšanas līknes percentilēm, kā tas bija pētījuma sākumā (vidējā ķermeņa masa vecuma percentilei bija 64% pētījuma sākumā un 60% 2 gadus pēc terapijas beigām; vidējā auguma percentile bija 54% pētījuma sākumā un 56% 2 gadus pēc ārstēšanas). Terapijas beigās

43% pētījuma dalībnieku ķermeņa masas percentile bija samazinājusies par 15 percentilēm vai vairāk, bet 25% (13 no 53) pētījuma dalībnieku auguma percentile bija samazinājusies par vismaz 15 percentilēm, salīdzinot ar normatīvo augšanas līkni. Divus gadus pēc Pegasys lietošanas 16% (6 no 38) pacientu vēl arvien bija vismaz 15 percentiles zem savas sākotnējas ķermeņa masas līknes, bet 11% (4 no 38) pētījuma dalībnieku – vismaz 15 percentiles zem savas sākotnējās auguma līknes.

55% (21 no 38) pētījuma dalībnieku, kas pabeidza sākotnējo pētījumu, iesaistījās ilgtermiņa uzraudzības pētījumā, kas turpinājās līdz 6 gadiem pēc terapijas. Pētījumā tika pierādīts, ka augšanas atjaunošanās pēc terapijas beigām, kāda tika novērota 2 gadus pēc terapijas, saglabājās līdz 6 gadiem pēc terapijas. Dažiem pētījuma dalībniekiem, kuri 2 gadus pēc terapijas bija vairāk nekā 15 percentiles zem sākotnējās auguma līknes, augums atjaunojās līdz sākotnējai līknei pielīdzināmām percentilēm, vai arī tika atklāts ar terapiju nesaistīts augšanas nomākuma cēlonis. Nav pietiekamu datu, lai secinātu, ka augšanas nomākums sakarā ar Pegasys lietošanu vienmēr ir atgriezenisks.

10. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām pētījumā NV17424 ziņots ar HCV inficētiem pediatriskiem pacientiem un kas tikušas saistītas ar Pegasys un ribavirīna lietošanu

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži
Infekcijas un infestācijas		Infekciozā mononukleoze, streptokoku faringīts, gripa, vīrusu gastroenterīts, kandidoze, gastroenterīts, zoba abscess, mieža grauds, urīnceļu infekcija, nazofaringīts,
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta apetīte	Hiperglikēmija, 1. tipa cukura diabēts
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Depresija, trauksme, halucinācijas, patoloģiska uzvedība, agresija, dusmas, uzmanības deficīta / hiperaktivitātes traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Reibonis, uzmanības traucējumi, migrēna
Acu bojājumi		Pārejošs aklums, tīklenes eksudāts, redzes traucējumi, acu kairinājums, acu sāpes, acu nieze
Ausu un labirinta bojājumi		Auss sāpes
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Dispnoja, deguna asiņošana
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Kuņģa un zarnu trakta bojājumi	Sāpes vēdera augšdaļā, stomatīts, slikta dūša, aftozs stomatīts, mutes dobuma saslimšana
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi, nieze, alopēcija	Sejas pietūkums, medikamentozi izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muskuļu un skeleta sāpes	Muguras sāpes, sāpes ekstremitātēs
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Dizūrija, urīna nesaturēšana, urīnceļu saslimšana
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Izdalījumi no maksts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Gripai līdzīga saslimšana, reakcija injekcijas vietā, uzbudināmība, nespēks	Paaugstināta ķermeņa temperatūra, hematoma asinsvada punkcijas vietā, sāpes
Izmeklējumi		Patoloģiska atrade psihiatriskā izmeklējumā
Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas		Zoba ekstrakcija, holecistektomija
Sociālie apstākļi		Mācīšanās traucējumi

Laboratoriskās vērtības
Hemoglobīna līmeņa, neitrofilo leikocītu, trombocītu skaita samazināšanās vai AlAT līmeņa paaugstināšanās dēļ var būt nepieciešama devas samazināšana vai pilnīga terapijas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Vairums laboratorisko rādītāju, kuru patoloģija tika konstatēta klīniskā pētījumā, atguva sākotnējo līmeni drīz pēc terapijas pārtraukšanas.

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 jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņots par pārdozēšanu, ievadot 2 injekcijas ar dienas starplaiku (nevis nedēļas pārtraukumu) un pat katru dienu vienu nedēļu ilgi (t.i., 1 260 mikrograms nedēļā). Nevienam no šiem pacientiem netika novērotas neparastas, nopietnas vai ārstēšanu ierobežojošas blakusparādības. Klīniskos pētījumos pacientiem ar nieru šūnu karcinomu un hronisku mieloleikozi tika ievadītas pat attiecīgi 540 un 630 mikrogramu nedēļas devas. Devu ierobežojoša toksiska ietekme bija nespēks, aknu enzīmu paaugstināšanās, neitropēnija un trombocitopēnija, kas atbilst tai, kādu novēro pēc interferona terapijas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnstimulējoši līdzekļi, interferoni, ATĶ kods: L03A B11

Darbības mehānisms

Alfa-2a peginterferonu (Pegasys) veido PEG reaģētājviela (bis-monometoksipolietilēnglikols), kas saistīta ar alfa-2a-interferonu. *In vitro* Pegasys piemīt pretvīrusu un pretproliferatīva darbība, kas ir raksturīga alfa-2a interferonam.

Alfa-2a interferons ir konjugēts ar bis-[monometoksipolietilēnglikolu], aizstājot vienu polimēra molu ar vienu olbaltuma molu. Vidējā molekulmasa ir aptuveni 60 000, no kuras olbaltuma daļa veido aptuveni 20 000.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pacientiem ar C hepatītu, kas saņēmuši terapiju ar 180 mikrogramiem Pegasys un kuriem bija atbildes reakcija, HCV RNS koncentrācija samazinās divfāziskā veidā. Pacientiem, kas sasniedz ilgstošu atbildes reakciju, pirmā samazināšanās fāze rodas 24-36 stundas pēc pirmās Pegasys devas un otro samazināšanās fāzi novēro turpmāko 4-16 nedēļu laikā. Pacientiem, kas tika ārstēti ar ribavirīna un alfa-2a peginterferona vai alfa interferona kombinētu terapiju, ribavirīns būtiski neietekmēja sākotnējo vīrusa kinētiku pirmo 4-6 nedēļu laikā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Hronisks B hepatīts

Atbildes reakcijas paredzamība

Deviņu Pegasys klīnisko pētījumu (n=1 423) pacienta līmeņa meta-analīze par CHB HBeAg-pozitīviem un HBeAg-negatīviem pacientiem parādīja, ka noteiktu genotipu gadījumā HBsAg un

HBV DNS līmeņi terapijas 12. nedēļā ļauj prognozēt terapijas galarezultātu 24. nedēļā pēc terapijas. Šo biomarķieru veiktspējas parametri ir norādīti 11. tabulā. Viens biomarķieris ar robežvērtību visu veiktspējas parametru (negatīvā prognostiskā vērtība [NPV], jutība, specifiskums) un praktisko parametru (vienkāršība, ērtība) optimizēšanai nav identificējams. Lēmums par terapijas agrīnu pārtraukšanu jāvērtē konkrētas klīniskās situācijas kontekstā.

HBeAg-pozitīviem pacientiem ar B un C genotipa HBV infekciju HBsAg > 20 000 SV/ml vai HBV DNS > 8 $\log_{10}$ SV/ml 12. nedēļā pēc terapijas uzsākšanas ir saistīts ar lielu iespēju, ka neizdosies sasniegt HBeAg serokonversiju un HBV-DNS <2 000 SV/ml 24 nedēļas pēc terapijas (NPV > 90%). HBV infekcijas A un D genotipa apakšgrupas nebija pietiekami lielas, lai tās analizētu.

HBeAg-negatīviem pacientiem ar D genotipa HBV infekciju HBsAg > 20 000 SV/ml vai HBV DNS > 6,5 $\log_{10}$ SV/ml 12. nedēļā pēc terapijas uzsākšanas ir saistīts ar lielu iespēju, ka neizdosies sasniegt HBV-DNS <2 000 SV/ml un AlAT normalizēšanos 24. nedēļā pēc terapijas. HBV infekcijas A genotipa apakšgrupa nebija pietiekami liela, lai to analizētu. Biomarķieris ar pieņemamu veiktspēju HBeAg-negatīviem pacientiem ar B vai C genotipa HBV infekciju nav identificējams.

Var apsvērt domu par citiem publikācijās minētajiem ar terapiju saistītiem biomarķieriem, kas varētu prognozēt Pegasys terapijas galarezultātu.

11. tabula. Individuālu biomarķieru veiktspēja terapijas 12. nedēļā CHB HBeAg-pozitīviem un HBeAg-negatīviem pacientiem atkarībā no genotipa

Genotips	Robežvērtība (SV/ml)	NPV	Jutība	Specifiskums
HBeAg-pozitīvi pacienti [(a)]				
B	HBsAg > 20 000	0,93	0,96	0,23
	HBV DNS > 8 $\log_{10}$	0,90	0,94	0,26
C	HBsAg > 20 000	0,96	0,97	0,22
	HBV DNS > 8 $\log_{10}$	0,98	0,98	0,19
HBeAg-negatīvi pacienti[(a)]				
D	HBsAg > 20 000	0,91	0,94	0,16
	HBV DNS > 6,5 $\log_{10}$	1,00	1,00	0,11

NPV= negatīvā prognostiskā vērtībā; Jutība = % visu pacientu ar atbildes reakciju, kuri nesasniedza pārtraukšanas kritēriju; Specifiskums = % visu pacientu bez atbildes reakcijas, kuri sasniedza pārtraukšanas kritēriju.
(a) Atbildes reakcija uz ārstēšanu HBeAg-pozitīviem pacientiem tika definēta kā HBeAg serokonversija (definēta kā HBeAg zudums un anti-HBe klātbūtne) + HBV DNS <2 000 SV/ml 6 mēnešus pēc terapijas, bet atbildes reakcija uz terapiju HBeAg-negatīviem pacientiem tika definēta kā HBV DNS < 2 000 SV/ml + AlAT normalizēšanās 6 mēnešus pēc terapijas.

Visos klīniskos pētījumos iekļāva pacientus ar HBH un aktīvu vīrusu replikāciju, ko apstiprināja ar HBV DNS, paaugstinātu AlAT un aknu biopsijas rezultātiem, kas liecināja par hronisku hepatītu. WV16240 pētījumā iekļāva HBeAg-pozitīvus pacientus, bet WV16241 pētījumā – HBeAg- negatīvus un anti-HBe-pozitīvus pacientus. Abos pētījumos terapijas ilgums bija 48 nedēļas ar 24 nedēļu ilgu novērošanas periodu. Abos pētījumos salīdzināja Pegasys plus placebo, Pegasys plus lamivudīns un lamivudīna monoterapiju. Šajos klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti, kuri bija vienlaicīgi inficēti ar HBV-CIV.

12. tabulā attēloti abu pētījumu atbildes reakcijas rādītāji novērošanas perioda beigās. WV16240 pētījumā primārie efektivitātes rādītāji bija HBeAg serokonversija un HBV-DNS līmenis mazāks par 10^5 kopijām/ml. WV16241 pētījumā primārie efektivitātes rādītāji bija AlAT normalizēšanās un HBV-DNS līmenis mazāks par 2 x 10^4 kopijām/ml. HBV DNS mērīja ar COBAS AMPLICOR HBV MONITOR testiem (noteikšanas limits 200 kopijas/ml).

Kopumā 283/1 351 (21%) pacientiem bija progresējoša fibroze vai ciroze, bet 85/1351 (6%) - ciroze. Atbildes reakcijas rādītāji šiem pacientiem un pacientiem bez progresējošas fibrozes vai cirozes neatšķīrās.

12. tabula. Seroloģiskās, viroloģiskās un bioķīmiskās atbildes reakcijas hroniska B hepatīta pacientiem

	HBeAg pozitīvi pacienti Pētījums WV16240			**HBeAg negatīvi/anti-HBe pozitīvi pacienti Pētījums WV16241**		
Atbildes reakcijas rādītāji	**Pegasys** 180 mikrogrami un **placebo** (N=271)	**Pegasys** 180 mikrogrami un **lamivudīns** 100 mg (N=271)	**Lamivudīns** 100 mg (N=272)	**Pegasys** 180 mikrogrami un **placebo** (N=177)	**Pegasys** 180 mikrogrami un **lamivudīns** 100 mg (N=179)	**Lamivudīns** 100 mg (N=181)
HBeAg serokonversija	32%#	27%	19%	N	N	N
HBV DNS Atbildes reakcija*	32%#	34%	22%	43%#	44%	29%
ALAT normalizācija	41%#	39%	28%	59%#	60%	44%
HBsAg serokonversija	3%#	3%	0%	3%	2%	0%

*HBsAg-pozitīviem pacientiem: HBV DNS < 10^5 kopijas/ml.
HBeAg negatīviem/anti-HBe pozitīviem pacientiem: HBV DNS < 2 x 10^4 kopijas/ml.

p vērtība (salīdzinot ar lamivudīnu) ≤ 0,01 (stratificēts Cochran-Mantel-Haenszel tests).

Histoloģiskā atbildes reakcija bija līdzīga katra pētījuma visās trijās terapijas grupās, tomēr pacientiem, kuriem 24 nedēļas pēc terapijas beigām novēroja ilgstošu atbildes reakciju, bija daudz lielāka iespēja uzrādīt histoloģisku uzlabošanos.

Visi pacienti, kas pabeidza 3. fāzes pētījumus, bija piemēroti iekļaušanai ilgstošā novērošanas pētījumā (WV16866). WV16240 pētījuma pacientiem, kas saņēma Pegasys monoterapiju un iesaistījās ilgstošā novērošanas pētījumā, ilgstošas HBeAg serokonversijas rādītājs 12 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas bija 48% (73/153). Pacientiem, kas saņem Pegasys monoterapiju WV16241 pētījumā, HBV DNS atbildes reakcijas rādītājs un AlAT normalizēšanās12 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas bija attiecīgi 42% (41/97) un 59% (58/99).

Hronisks C hepatīts

Atbildes reakcijas paredzamība
Lūdzu skatīt 4.2. apakšpunktu, 2. tabulu.

Deva un atbildes reakcija monoterapijas gadījumā
180 mikrogramu deva, tieši salīdzinot ar 90 mikrogramu devu, bija saistīta ar labāku ilgstošu viroloģisku atbildes reakciju pacientiem ar cirozi, bet pētījumā pacientiem bez cirozes ļoti līdzīgus rezultātus ieguva, lietojot 135 mikrogramu un 180 mikrogramu devas.

Apstiprinoši klīniskie pētījumi iepriekš neārstētiem pieaugušajiem pacientiem
Visos klīniskos pētījumos tika iekļauti ar interferonu iepriekš neārstēti HCH pacienti, kuriem diagnoze apstiprināta ar nosakāmu HCV RNS līmeni plazmā, paaugstinātu AlAT līmeni (izņemot NR16071 pētījumu) un hroniskam hepatītam atbilstošu aknu biopsijas rezultātu. NV15495 pētījumā īpaši tika iekļauti pacienti ar histoloģisku cirozes diagnozi (aptuveni 80%) vai ar pāreju cirozē (aptuveni 20%). NR15961 pētījumā tika iekļauti tikai pacienti, kas bija inficēti gan ar CIV, gan HCV (skatīt 21. tabulu). Šiem pacientiem bija stabila CIV izraisīta slimība, un vidējais CD4 T šūnu skaits bija apmēram 500 šūnas/µl.
Informāciju par ārstēšanas shēmām, terapijas ilgumu un pētījuma rezultātiem pacientiem ar HCV monoinfekciju un pacientiem ar vienlaicīgu CIV-HCV infekciju skatīt attiecīgi 13., 14., 15. un 21. tabulā. Viroloģiskā atbildes reakcija tika definēta kā nenosakāma HCV RNS, mērot ar COBAS AMPLICOR™ HCV Test, versija 2,0 (noteikšanas robeža 100 kopijas/ml, kas atbilst 50 starptautiskām vienībām/ml), un ilgstoša atbildes reakcija tika definēta kā viens negatīvs paraugs aptuveni 6 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas.

13. tabula. Viroloģiskā atbildes reakcija HCH pacientiem

	Pegasys monoterapija				**Pegasys kombinēta terapija**		
	Bez cirozes un cirozes gadījumā		**Cirozes gadījumā**		**Bez cirozes un cirozes gadījumā**		
	NV15496 + NV15497 + NV15801 pētījumi		**NV15495 pētījums**		**NV15942 pētījums**	**NV15801 pētījums**	
	Pegasys 180 mikrogr ami (N = 701) 48 nedēļas	**Alfa-2a interferons** 6 milj. SV/3 milj. SV un 3 milj SV (N = 478) 48 nedēļas	**Pegasys** 180 mikrogr ami (N = 87) 48 nedēļas	**Alfa-2a interferons** 3 milj. SV (N = 88) 48 nedēļas	**Pegasys** 180 mikrogr ami un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg (N = 436) 48 nedēļas	**Pegasys** 180 mikrogr ami un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg (N = 453) 48 nedēļas	**Alfa-2b interferons** 3 milj. SV un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg (N = 444) 48 nedēļas
Atbildes reakcija terapijas beigās	55 - 69%	22 - 28%	44%	14%	68%	69%	52%
Kopējā ilgstoša atbildes reakcija	28 - 39%	11 - 19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

* Atšķirības 95% TI: 11% - 33% p (stratificēts Cochran-Mantel-Haenszel tests) = 0,001
** Atšķirības 95% TI: 3% - 16% p (stratificēts Cochran-Mantel-Haenszel tests) = 0,003

14. tabulā un 15. tabulā ir apkopota informācija par viroloģisko atbildes reakciju pacientiem, kas inficēti tikai ar HCV un ārstēti ar Pegasys un ribavirīna kombinētu terapiju, ņemot vērā genotipu un vīrusu slodzi pirms ārstēšanas, kā arī genotipu, vīrusu slodzi pirms ārstēšanas un strauju viroloģisko atbildes reakciju 4. nedēļā. NV15942 pētījuma rezultāti sniedz pamatojumu ārstēšanas shēmu ieteikšanai, ņemot vērā genotipu, sākotnējo vīrusu slodzi un viroloģisko atbildes reakciju 4. nedēļā (skatīt 1., 14. un 15. tabulu).

Atšķirību starp ārstēšanas shēmām parasti neietekmēja aknu cirozes esamība/neesamība; tādēļ ārstēšanas ieteikumi 1., 2. vai 3. genotipa infekcijas gadījumā nav atkarīgi no šī sākotnējā rādītāja.

14. tabula. Ilgstoša viroloģiska atbildes reakcija, pamatojoties genotipu un vīrusu slodzi pirms ārstēšanas, pēc Pegasys un ribavirīna kombinētas terapijas HCH pacientiem

	NV15942 pētījums				NV15801 pētījums	
	Pegasys 180 mikrogrami un **Ribavirīns** 800 mg 24 nedēļas	**Pegasys** 180 mikrogrami un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg 24 nedēļas	**Pegasys** 180 mikrogrami un **Ribavirīns** 800 mg 48 nedēļas	**Pegasys** 180 mikrogrami un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg 48 nedēļas	**Pegasys** 180 mikrogrami un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg 48 nedēļas	**Alfa-2b interferons** 3 milj. SV un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg 48 nedēļas
1. genotips	29% (29/101)	42% (49/118)*	41% (102/250)*	52% (142/271)*	45% (134/298)	36% (103/285)
Zema vīrusu slodze	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Augsta vīrusu slodze	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
2./3. genotips	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Zema vīrusu slodze	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Augsta vīrusu slodze	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
4. genotips	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Zema vīrusu slodze = ≤ 800 000 SV/ml; augsta vīrusu slodze = > 800 000 SV/ml.
*Pegasys 180 mikrogrami un ribavirīns 1 000/1 200 mg 48 nedēļas, salīdzinot ar Pegasys 180 mikrogrami un ribavirīns 800 mg 48 nedēļas: izredžu attiecība (95% TI) = 1,52 (1,07 – 2,17). P (stratificēts Cochran-Mantel-Haenszel tests) = 0,020.
* Pegasys 180 mikrogrami un ribavirīns 1 000/1 200 mg 48 nedēļas, salīdzinot ar Pegasys 180 mikrogrami un ribavirīns 1 000/1 200 mg 24 nedēļas: izredžu attiecība (95% TI) = 2,12 (1,30 – 3,46). P (stratificēts Cochran-Mantel-Haenszel tests) = 0,002.

Iespēju saīsināt ārstēšanas ilgumu līdz 24 nedēļām 1. un 4. genotipa pacientiem, pamatojoties uz ilgstošu strauju viroloģisku atbildes reakciju 4. nedēļā, pārbaudīja NV 15942 un ML17131 pētījumā (skatīt 15. tabulu).

15. tabula. Ilgstoša viroloģiska atbildes reakcija, pamatojoties strauju viroloģisku atbildes reakciju 4. nedēļā 1. un 4. genotipam pēc Pegasys un ribavirīna kombinētas terapijas HCH pacientiem

	Pētījums NV15942		Pētījums ML17131
	Pegasys 180 mikrogrami un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg 24 nedēļas	**Pegasys** 180 mikrogrami un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg 48 nedēļas	**Pegasys** 180 mikrogrami un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg 24 nedēļas
1. genotips SVA	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Zema vīrusu slodze	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Augsta vīrusu slodze	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
1. genotips nav SVA	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Zema vīrusu slodze	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Augsta vīrusu slodze	21% (9/43)	41% (64/158)	-
4. genotips SVA	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
4. genotips nav SVA	(3/6)	(4/6)	-

Zema vīrusu slodze = ≤ 800 000 SV/ml; augsta vīrusu slodze = > 800 000 SV/ml.
SVA = strauja viroloģiska atbildes reakcija (HCV RNS nenosakāms) 4. nedēļā un HCV RNS nenosakāms 24. nedēļā.

Lai arī ierobežoti, dati liecina, ka ārstēšanas ilguma saīsināšana līdz 24 nedēļām var būt saistīta ar augstāku recidīvu risku (skatīt 16. tabulu).

16. tabula. Viroloģiskās atbildes reakcijas recidīvs ārstēšanas beigās grupā ar strauju viroloģisku atbildes reakciju

	Pētījums NV15942		Pētījums NV15801
	Pegasys 180 mikrogrami un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg 24 nedēļas	**Pegasys** 180 mikrogrami un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg 48 nedēļas	**Pegasys** 180 mikrogrami un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg 48 nedēļas
1. genotips SVA Zema vīrusu slodze Augsta vīrusu slodze	6,7% (2/30) 3,8% (1/26) 25% (1/4)	4,3% (2/47) 0% (0/25) 9,1%(2/22)	0% (0/24) 0% (0/17) 0% (0/7)
4. genotips SVA	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Iespēja saīsināt terapijas ilgumu līdz 16 nedēļām ar 2. vai 3. genotipu inficētiem pacientiem tika novērtēta NV17317 pētījumā, pamatojoties uz viroloģisku atbildes reakciju ilgtermiņā, kāda novērota pacientiem ar strauju viroloģisku atbildes reakciju 4. nedēļā (skatīt 17. tabulu).

NV17317 pētījumā, kurā piedalījās ar 2. vai 3. vīrusa genotipu inficēti pacienti, visi pacienti saņēma Pegasys 180 µg s.c. vienu reizi nedēļā un ribavirīnu 800 mg , un tika randomizēti 16 nedēļu vai 24 nedēļu ilgai ārstēšanai. Kopumā 16 nedēļas ilgas ārstēšanas rezultātā tika iegūta zemāka ilgstoša viroloģiska atbildes reakcija (65 %), salīdzinot ar ārstēšanu 24 nedēļu garumā (76%) (p<0,0001).

Ilgstoša viroloģiskā atbildes reakcija ilgtermiņā pēc 16 nedēļu ilgas terapijas un pēc 24 nedēļu ilgas terapijas arī tika pētīta retrospektīvā apakšgrupu analīzē, iekļaujot pacientus, kuri 4. nedēļā bija HCV RNS negatīvi un kuriem sākotnēji bija bijusi MVS (skatīt 17. tabulu).

17. tabula. Ilgstoša viroloģiska atbildes reakcija — un pamatojoties uz strauju viroloģisku atbildes reakciju 4. nedēļā 2. vai 3. genotipa HCH pacientiem pēc Pegasys kombinētās terapijas ar ribavirīnu

Pētījums NV17317				
	Pegasys 180 mikrogrami un **ribavirīns** 800 mg 16 nedēļas	**Pegasys** 180 mikrogrami un **ribavirīns** 800 mg 24 nedēļas	Terapijas atšķirība [95%TI]	p vērtība
2. vai 3. genotips	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5% ; -0,06%]	P<0,0001
2. vai 3. genotips, SVA Zema vīrusu slodze Augsta vīrusu slodze	82% (378/461) 89% (147/166) 78% (231/295)	90% (370/410) 94% (141/150) 88% (229/260)	-8,2% [-12.8% ; -3,7%] -5,4% [-12% ; 0,9%] -9,7% [-15,9% ;-3,6%]	P=0,0006 P=0,11 P=0,002

Zema vīrusu slodze = ≤ 800 000 SV/ml; augsta vīrusu slodze = > 800 000 SV/ml
SVA = strauja viroloģiska atbildes reakcija (HCV RNS nenosakāms) 4. nedēļā

Pašlaik nav skaidrs, vai lielāka ribavirīna deva (piemēram, 1 000/1 200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai) izraisa augstāku viroloģiskās atbildes reakcijas rādītāju nekā deva 800 mg dienā, ja ārstēšanu saīsina līdz 16 nedēļām.

Dati liecina, ka terapijas saīsināšana līdz 16 nedēļām ir saistīta ar lielāku recidīva risku (skatīt 18. tabulu).

18. tabula. Viroloģiskās atbildes reakcijas recidīvs pēc terapijas pabeigšanas 2. vai 3. genotipa pacientiem ar strauju viroloģisku atbildes reakciju

Pētījums NV17317				
	Pegasys 180 mikrogrami un **ribavirīns** 800 mg 16 nedēļas	**Pegasys** 180 mikrogrami un **ribavirīns** 800 mg 24 nedēļas	Terapijas atšķirība [95%TI]	p vērtība
2. vai 3. genotips, SVA	15% (67/439)	6% (23/386)	9.3% [5,2% ; 13,6%]	P<0,0001
Zema vīrusu slodze	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6% ; 10,3%]	P=0,04
Augsta vīrusu slodze	20% (57/284)	9% (21/245)	11.5% [5,6% ; 17,4%]	P=0,0002

Zema vīrusu slodze = ≤ 800 000 SV/ml; augsta vīrusu slodze = > 800 000 SV/ml.
SVA = strauja viroloģiska atbildes reakcija (HCV RNS nenosakāms) 4. nedēļā.

Augstāka Pegasys efektivitāte, salīdzinot ar alfa-2a interferonu, pierādīta arī histoloģiskās atbildes reakcijas ziņā, tostarp pacientiem ar cirozi un/vai vienlaicīgu CIV-HCV infekciju.

Hroniska C hepatīta pieaugušie pacienti, kuriem nebija atbildes reakcijas uz iepriekšēju terapiju
MV17150 pētījumā pacienti, kuriem nebija atbildes reakcijas uz iepriekšēju terapiju ar pegilētu alfa-2b interferonu un ribavirīnu, tika randomizēti četrām dažādām ārstēšanām:

- Pegasys 360 mikrogrami nedēļā 12 nedēļas, kam seko 180 mikrogrami nedēļā turpmākās 60 nedēļas;
- Pegasys 360 mikrogrami nedēļā 12 nedēļas, kam seko 180 mikrogrami nedēļā turpmākās 36 nedēļas;
- Pegasys 180 mikrogrami nedēļā 72 nedēļas
- Pegasys 180 mikrogrami nedēļā 48 nedēļas.

Visi pacienti saņēma ribavirīnu (1 000 vai 1 200 mg dienā) kombinācijā ar Pegasys. Visas ārstēšanas grupas novēroja 24 nedēļas bez ārstēšanas.

Daudzfaktoru regresijas un apvienotu grupu analīzes, kurās vērtē ārstēšanas ilguma ietekmi un ierosinošās devas lietošanu, skaidri atklāja, ka 72 nedēļas ilga ārstēšana ir galvenais apstāklis ilgstošas viroloģiskas atbildes reakcijas sasniegšanai. Ilgstošas viroloģiskas atbildes reakcijas (IVA) atšķirības, kas pamatojas uz ārstēšanas ilgumu, demogrāfiskiem rādītājiem un labāko atbildes reakciju uz iepriekšēju ārstēšanu, norādītas 19. tabulā.

19. tabula. Viroloģiskā atbildes reakcija (VA) un ilgstoša viroloģiskā atbildes reakcija (IVA) 12. nedēļā pēc ārstēšanas ar Pegasys un ribavirīna kombinēto terapiju pacientiem, kuriem nebija atbildes reakcijas uz alfa-2b peginterferonu kopā ar ribavirīnu

Pētījums MV17150			
	Pegasys 360/180 vai 180 mikrogrami un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg 72 vai 48 nedēļas (N = 942) **Pacienti ar VA 12. nedēļā [a] (N = 876)**	**Pegasys** 360/180 vai 180 mikrogrami un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg 72 nedēļas (N = 473) **IVA pacientiem ar VA 12. nedēļā [b] (N = 100)**	**Pegasys** 360/180 vai 180 mikrogrami un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg 48 nedēļas (N = 469) **IVA pacientiem ar VA 12. nedēļā [b] (N = 57)**
Kopējā	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Zema vīrusu slodze	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
Augsta vīrusu slodze	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
1./4. genotips	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Zema vīrusu slodze	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
Augsta vīrusu slodze	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
2./3. genotips	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Zema vīrusu slodze	(2/5)	—	(1/2)
Augsta vīrusu slodze	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Cirozes stāvoklis			
Ciroze	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Nav cirozes	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
Labākā atbildes reakcija iepriekšējas ārstēšanas laikā			
≥2log$_{10}$ HCV RNS samazināšanās	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
<2log$_{10}$ HCV RNS samazināšanās	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Nav iepriekšējas labākās atbildes reakcijas	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Augsta vīrusu slodze = > 800 000 SV/ml, zema vīrusu slodze = ≤ 800 000 SV/ml.
a Pacienti, kas sasniedza vīrusa nomākumu (nenosakāms HCV RNS, < 50 SV/ml) 12. nedēļā tika vērtēti kā sasnieguši viroloģisku atbildes reakciju 12. nedēļā. Pacienti, kuriem nebija HCV RNS rezultāti 12. nedēļā, tika izslēgti no analīzes.
b Pacienti, kas sasniedza vīrusa nomākumu 12. nedēļā, bet kuriem nebija HCV RNS rezultāti novērošanas beigās, tika vērtēti kā nesasnieguši atbildes reakciju.

HALT-C pētījumā pacienti ar HCH un progresējošu fibrozi vai cirozi un bez atbildes reakcijas uz iepriekšēju ārstēšanu ar alfa interferonu vai pegilēta alfa interferona monoterapiju vai kombinētu terapiju ar ribavirīnu, tika ārstēti ar 180 mikrogramiem Pegasys nedēļā un 1 000/1 200 mg ribavirīna dienā. Pacienti, kuriem pēc 20 ārstēšanas nedēļām bija nenosakāms HCV RNS līmenis, turpināja lietot Pegasys un ribavirīna kombinētu terapiju pavisam 48 nedēļas un pēc ārstēšanas beigām tika novēroti 24 nedēļas. Ilgstošas viroloģiskas atbildes reakcijas varbūtība atšķīrās atkarībā no iepriekšējas ārstēšanas shēmas, skatīt 20. tabulu.

20. tabula. Ilgstoša viroloģiska atbildes reakcija HALT-C pētījumā pēc iepriekšējas ārstēšanas shēmas pacientiem bez atbildes reakcijas

Iepriekšēja ārstēšana	**Pegasys** 180 mikrogrami un **ribavirīns** 1 000/1 200 mg 48 nedēļas
Interferons	27% (70/255)
Pegilēts interferons	34% (13/38)
Interferons un ribavirīns	13% (90/692)
Pegilēts interferons un ribavirīns	11% (7/61)

Vienlaicīga CIV-HCV infekcija

Ar Pegasys monoterapiju un Pegasys un ribavirīna kombinēto terapiju ārstēto pacientu viroloģiskā atbildes reakcija, pamatojoties genotipu un vīrusu slodzi pirms ārstēšanas pacientiem ar vienlaicīgu CIV un HCV infekciju apkopota tālāk 21. tabulā.

21. tabula. Ilgstoša viroloģiska atbildes reakcija, pamatojoties genotipu un vīrusu slodzi, pēc Pegasys un ribavirīna kombinētas terapijas pacientiem ar vienlaicīgu CIV-HCV infekciju

NR15961 pētījums			
	Interferons alfa-2a 3 milj. SV un **Ribavirīns 800 mg** 48 nedēļas	**Pegasys** 180 mikrogrami un **Placebo** 48 nedēļas	**Pegasys** 180 mikrogrami un **Ribavirīns 800 mg** 48 nedēļas
Visi pacienti	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
1. genotips Zema vīrusu slodze Augsta vīrusu slodze	7% (12/171) 19% (8/42) 3% (4/129)	14% (24/175) 38% (17/45) 5% (7/130)	29% (51/176) 61% (28/46) 18% (23/130)
2./3. genotips Zema vīrusu slodze Augsta vīrusu slodze	20% (18/89) 27% (8/30) 17% (10/59)	36% (32/90) 38% (9/24) 35% (23/66)	62% (59/95) 61% (17/28) 63% (42/67)

Zema vīrusu slodze = ≤ 800 000 SV/ml; augsta vīrusu slodze = > 800 000 SV/ml

*Pegasys 180 mikrogrami un ribavirīns 800 mg, salīdzinot ar interferons alfa-2a 3 milj. SV un ribavirīns 800 mg: izredžu attiecība (95% TI) = 5,40 (3,42 – 8,54). P (stratificēts Cochran-Mantel-Haenszel tests) = < 0,0001

* Pegasys 180 mikrogrami un ribavirīns 800 mg, salīdzinot ar Pegasys 180 mikrogrami: izredžu attiecība (95% TI) = 2,89 (1,93 – 4,32). P (stratificēts Cochran-Mantel-Haenszel tests) = < 0,0001

* Interferons alfa-2a 3 milj. SV un ribavirīns 800 mg, salīdzinot ar Pegasys 180 mikrogrami: izredžu attiecība (95% TI) = 0,53 (0,33 – 0,85). P (stratificēts Cochran-Mantel-Haenszel tests) = < 0,0084

Turpmākā pētījumā (NV18209) pacientiem, kas bija inficēti ar 1. genotipa HCV un CIV, tika salīdzināta ārstēšana, lietojot 180 mikrogramus Pegasys nedēļā kopā ar vai nu 800 mg, vai 1 000 mg (<75 kg)/1 200 mg (≥75 kg) ribavirīna dienā 48 nedēļas. Pētījumā nebija plānots vērtēt efektivitāti . Drošums abās ribavirīna grupās bija līdzīgs un atbilda zināmajam Pegasys un ribavirīna kombinētas ārstēšanas drošumami un neuzrādīja nozīmīgas atšķirības, izņemot nelielu anēmijas biežuma palielināšanos lielas devas ribavirīna grupā.

HCV slimnieki, kuriem ir normāls AlAT līmenis

NR16071 pētījumā HCV slimnieki ar normālu AlAT līmeni tika randomizēti, lai saņemtu 180 mikrogramus Pegasys nedēļā un 800 mg ribavirīna dienā vai nu 24, vai 48 nedēļas, kam sekoja 24 nedēļas ilgs novērojumu periods, kurā netika veikta ārstēšana, vai 72 nedēļas ilgs periods bez ārstēšanas. Šī pētījuma terapijas grupās novērotā noturīgā viroloģiskā atbildes reakcija bija līdzīga NV15942 pētījuma atbilstošajās grupās reģistrētajai.

Pediatriskā populācija

Hronisks B hepatīts

Pētījums YV25718 tika veikts iepriekš neārstētiem 3 – 17 gadus veciem pediatriskiem pacientiem (51% < 12 g.v.) ar HBeAg pozitīvu HBH un AlAT > NAR, bet <10 x NAR divās asinsanalīzēs, kas tika veiktas ar ≥ 14 dienu intervālu, 6 mēnešu laikā pirms pirmās pētījuma zāļu devas lietošanas. Pacienti ar cirozi netika iekļauti šajā pētījumā. Kopā 151 pacients bez progresējušas fibrozes attiecībā 2:1 tika randomizēts Pegasys grupā (A grupa, n=101) vai kontrolgrupā bez terapijas (B grupa, n=50). Pacienti ar progresējušu fibrozi tika iedalīti Pegasys terapijas grupā (C grupa, n=10). Pacientus A un C grupā (n=111) ārstēja ar Pegasys vienu reizi nedēļā 48 nedēļas atbilstoši ĶVL kategorijām, bet pacientus B grupā novēroja 48 nedēļas (galvenais novērošanas periods). Pacientiem B grupā bija iespēja mainīt terapiju uz Pegasys pēc 48. galvenā novērošanas perioda nedēļas. Visus pacientus novēroja līdz 24 nedēļām pēc terapijas (A un C grupa) vai pēc galvenā novērošanas perioda (B grupa). Pēc 24. nedēļas novērošanas vizītes pacienti no A, B un C grupas sāka ilgtermiņa novērošanas periodu (ilga 5 gadus pēc terapijas beigām). Atbildes reakcijas rādītājs A un B grupā 24 nedēļu novērošanas beigās parādīts 22. tabulā. Efektivitātes atbildes reakcija C grupā pret ārstēšanu ar Pegasys atbilda A grupā novērotajai. Efektivitāte pašlaik nav noskaidrota pediatriskajiem pacientiem ar HBV genotipiem, izņemot A – D genotipiem.

22. tabula. Seroloģiskā, viroloģiskā un bioķīmiskā atbildes reakcija pediatriskiem pacientiem ar hronisku B hepatītu

	A grupa (Pegasys terapija) (N=101)	**B grupa** Neārstētie** (N=50)	**Izredžu attiecība (95% TI)**	**p vērtība**
HBeAg serokonversija	25,7%	6,0%	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 [1]
HBV DNS < 20 000 SV/ml*	33,7%	4,0%	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 [2]
HBV DNS < 2 000 SV/ml	28,7%	2,0%	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 [2]
AlAT normalizācija	51,5%	12,0%	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 [2]
HBsAg serokonversija	7,9%	0,0%	-	0,0528 [2]
HBsAg zudums	8,9%	0,0%	-	0,0300 [2]

* Līdzinās mērķa kritērijam HBV DNS < 10^5 kopiju/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNS (SV/ml) = HBV-DNS (kopiju/ml) / 5,26).

** Pacientus, kuri sāka ārstēšanu ar Pegasys pēc galvenā novērošanas perioda un pirms 24 nedēļu novērošanas, uzskatīja par pacientiem bez atbildes reakcijas.

[1] *Cochran-Mantel-Haenszel* tests, stratificēts pēc genotipa (A pret ne-A) un sākotnējā AlAT (< 5 × NAR un >= 5 × NAR).

[2] Fišera tests (*Fisher's Exact Test*)

HBeAg serokonversijas atbildes reakcijas rādītājs bija zemāks pacientiem ar D genotipa HBV, kā arī pacientiem bez vai minimālas AlAT sākotnējā līmeņa palielināšanās (skatīt 23. tabulu).

23. tabula. HBeAg serokonversijas rādītāji (%) pēc HBV genotipa un sākotnējā AlAT līmeņa

	A grupa (Pegasys terapija) (N=101)	**B grupa** Neārstētie** (N=50)	**Izredžu attiecība** (95% TI)
HBV genotips A	3/9 (33,3%)	1/3 (33,3%)	1,0 (0,04, 78,4)
B	7/21 (33,3%)	0/6 (0,0%)	-
C	13/34 (38,2%)	1/23 (4,3%)	13,62 (1,7, 604,5)
D*	3/31 (9,7%)	1/18 (5,6%)	1,8 (0,1, 101,2)
Cits	0/6 (0,0%)	0/0	-
ALT <1xNAR	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
>=1xNAR - <1,5xNAR	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
>=1,5xNAR - <2xNAR	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
>=2xNAR - <5xNAR	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1, 383,0)
>=5xNAR - <10xNAR	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06, 20,7)
>=10xNAR	0/2 (0,0%)	0/0	-

* D genotipa pacientu apakšgrupā vairākums bija ar sākotnēju AlAT < 1.5x NAR (13/31) salīdzinot ar citām genotipa grupām (16/70).

** Pacienti, kuri mainīja terapiju uz Pegasys pēc pirmā novērošanas perioda un pirms 24. nedēļas novērošanas tika pieskaitīti pacientiem bez atbildes reakcijas.

Izpētes analīzēs, pamatojoties uz ierobežotiem datiem, pierāda, ka pediatriskie pacienti, kuriem ārstēšanas 12. nedēļā ir lielāka HBV-DNS līmeņa samazināšanās visticamāk sasniegs HBeAg serokonversiju novērošanas perioda 24. nedēļā (24. tabula).

24. tabula. HBeAg serokonversijas rādītāji (%) pēc HBV-DNS līmeņa samazināšanās, sākotnēji līdz 12. Pegasys terapijas nedēļai, pediatriskiem pacientiem

	HBeAg serokonversijas rādītāji	**Pēc HBV-DNS (IU/mL) samazināšanās, sākotnēji līdz 12. nedēļai**		
		<1 $\log_{10}$ samazināšanās	1 - <2 $\log_{10}$ samazināšanās	≥2 $\log_{10}$ samazināšanās
Visi genotipi (N=101)				
Pacienti ar atbildes reakciju	26/101 (25,7 %)	6/44 (13,6 %)	5/24 (20,8 %)	15/30 (50,0 %)
Genotips A (N=9)				
Pacienti ar atbildes reakciju	3/9 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	2/2 (100,0 %)	1/1 (100,0 %)
Genotips B (N=21)				
Pacienti ar atbildes reakciju	7/21 (33,3 %)	1/6 (16,7 %)	1/5 (20,0 %)	5/10 (50,0 %)
Genotips C (N=34)				
Pacienti ar atbildes reakciju	13/34 (38,2 %)	3/10 (30,0 %)	2/12 (16,7 %)	8/12 (66,7 %)
Genotips D (N=31)				
Pacienti ar atbildes reakciju	3/31 (9,7 %)	2/20 (10,0 %)	0/5 (0,0 %)	1/5 (20,0 %)

Hronisks C hepatīts

Pētnieka sponsorētajā CHIPS pētījumā (Hroniska C hepatīta starptautisks pētījums bērniem/ *Chronic Hepatitis C International Paediatric Study*) 65 bērni un pusaudži (6-18 gadus veci) ar hronisku HCV infekciju tika ārstēti ar Pegasys 100 mikrogrami/m2 s.c. vienu reizi nedēļā un ribavirīnu 15 mg/kg/dienā 24 nedēļas (2. un 3. genotips) vai 48 nedēļas (visi citi genotipi). Preliminārie dati un nelielais drošuma datu apjoms neliecināja par nepārprotamu novirzi no zināmā kombinācijas drošuma

profila pieaugušajiem ar hronisku HCV infekciju, un, kas ir svarīgi, netika ziņots par potenciālu ietekmi uz augšanu. Efektivitātes rezultāti bija tādi paši kā pieaugušajiem ziņotie.

NV17424 (PEDS-C) pētījumā terapiju iepriekš nesaņēmuši pediatriski pacienti vecumā no 5 līdz 17 gadiem (55% vecumā < 12 gadiem) ar kompensētu HCH un nosakāmu HCV RNS līmeni saņēma terapiju ar Pegasys 180 mikrogrami x ĶVL/1,73 m^2 vienu reizi nedēļā 48 nedēļas kopā ar ribavirīnu 15 mg/kg/dienā vai bez tā. Visi pacienti tika novēroti vēl 24 nedēļas pēc terapijas beigām. Sākotnējo kombinēto terapiju ar Pegasys un ribavirīnu kopā saņēma 55 pacienti, no kuriem 51% bija meitenes, 82% bija baltās rases un 82% bija inficēti ar 1. genotipa HCV. Pētījuma efektivitātes rezultāti šiem pacientiem ir apkopoti 25. tabulā.

25. tabula. Ilgstoša viroloģiska atbildes reakcija NV17424 pētījumā

	Pegasys pa 180 mikrogrami x ĶVL/1,73 m² + ribavirīns pa 15 mg/kg (N=55)*
Visu genotipu HCV**	29 (53%)
1. genotipa HCV	21/45 (47%)
2. un 3. genotipa HCV	8/10 (80%)

*Rezultāti liecina par nenosakāmu HCV-RNS līmeni, kas definēts kā HCV RNS līmenis zem 50 SV/ml 24 nedēļas pēc terapijas beigām, kā noteikts ar AMPLICOR HCV testu v2.
**Ieplānotais terapijas ilgums bija 48 nedēļas neatkarīgi no genotipa.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas subkutānas 180 mikrogramu Pegasys injekcijas veselām personām alfa-2a peginterferona koncentrāciju serumā var noteikt pēc 3-6 stundām. 24 stundu laikā tiek sasniegti apmēram 80% no maksimālās koncentrācijas serumā. Pegasys uzsūkšanās ir ilgstoša, maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta 72-96 stundas pēc lietošanas. Pegasys absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 84%, kas ir līdzīga alfa-2a interferonam.

Izkliede

Cilvēkam pēc intravenozas ievadīšanas alfa-2a peginterferons galvenokārt atrodas asinsritē un ekstracelulārā šķīdumā, par ko liecina izkliedes tilpums līdzsvara stāvoklī (V_d): 6-14 litri. Atbilstoši masas līdzsvara, izplatības audos un visa organisma autoradioluminogrāfijas pētījumiem, kas veikti ar žurkām, alfa-2 peginterferons izplatās aknās, nierēs un kaulu smadzenēs un lielā koncentrācijā atrodas arī asinīs.

Biotransformācija

Pegasys metabolisms nav pilnīgi noskaidrots, taču pētījumi ar žurkām liecina, ka nieres ir galvenais orgāns, caur kuru izdalās radioloģiski iezīmētā viela.

Eliminācija

Cilvēkam alfa-2a peginterferona sistēmiskais klīrenss ir aptuveni 100 reižu mazāks nekā dabiskā alfa-2a interferona klīrenss. Pēc intravenozas ievadīšanas alfa-2a peginterferona terminālais eliminācijas pusperiods veseliem cilvēkiem ir aptuveni 60-80 stundas, salīdzinot ar 3-4 stundām parastajam interferonam. Pēc subkutānas ievadīšanas terminālais eliminācijas pusperiods pacientiem ir garāks un vidēji tas ir 160 stundas (84-353 stundas). Terminālais eliminācijas pusperiods var ne tikai atspoguļot vielas izdalīšanās fāzi, bet liecina arī par ilgstošu Pegasys uzsūkšanos.

Linearitāte/nelinearitāte

Pēc lietošanas vienu reizi nedēļā veselām personām un pacientiem ar hronisku B vai C hepatītu novēro devai proporcionālu Pegasys iedarbības palielināšanos.

Pacientiem ar HBH vai HCH pēc lietošanas vienu reizi nedēļā 6-8 nedēļas alfa-2a peginterferona koncentrācija serumā uzkrājas 2-3 reizes vairāk, salīdzinot ar vienreizējas devas lietošanu. Lietojot vienu reizi nedēļā, pēc 8 nedēļām turpmāka uzkrāšanās nenotiek. Maksimālās un minimālās koncentrācijas attiecība pēc 48 terapijas nedēļām ir apmēram 1,5 pret 2. Alfa-2a peginterferona koncentrācija serumā saglabājas pilnu nedēļu (168 stundas).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Klīniskā pētījumā vērtēja 50 HCH pacientus ar vai nu vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30 – 50 ml/min) vai smagiem (kreatinīna klīrenss mazāk kā 30 ml/min) nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā, kuriem nepieciešama pastāvīga hemodialīze (HD). Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri saņēma Pegasys 180 mikrogramus vienu reizi nedēļā, alfa-2a peginterferona ekspozīcija plazmā bija līdzīga pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri saņēma Pegasys 180 mikrogramus vienu reizi nedēļā, bija par 60% lielāka alfa-2a peginterferona ekspozīcija nekā pacientiem ar normālu nieru darbību, tāpēc pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicama samazināta Pegasys deva – 135 mikrogrami vienu reizi nedēļā. 13 pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem bija nepieciešama pastāvīga HD, Pegasys lietošana pa 135 mikrogramiem vienu reizi nedēļā izraisīja par 34% mazāku alfa-2a peginterferona ekspozīciju nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Tomēr vairāki neatkarīgi pētījumi parādījuši, ka 135 mikrogramu deva pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā ir droša, efektīva un ar labu panesamību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dzimums

Pegasys farmakokinētika pēc vienreizējas subkutānas injekcijas veseliem vīriešiem un sievietēm bija līdzīga.

Pediatriskā populācija

Pegasys farmakokinētika aprakstīta pediatriskajiem pacientiem ar HBH (YV25718), kā arī pediatriskajiem pacientiem ar HCH (NR16141), balstoties uz populācijas farmakokinētiku. Pegasys šķietamais klīrenss un šķietamais izkliedes tilpums abos pētījumos bija lineāri saistīts ar ķermeņa lielumu t.i. vai nu ĶVL (NR16141) vai ķermeņa masu (YV25718).

No YV25718 pētījuma 31 pediatriskais pacients ar HBH, 3 līdz 17 gadu vecumāpiedalījās FK apakšpētījumā un saņēma Pegasys atbilstoši ĶVL kategorijas devu shēmai. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas modeli, vidējā kopējā iedarbība (AUC) devu lietošanas starplaikā katrai ĶVL kategorijai līdzinājās pieaugušajiem, kuri saņēma 180 mikrogramu devu, novērotajai.

Pētījumā NR16141 14 bērni vecumā no 2 līdz 8 gadiem ar HCH lietoja Pegasys monoterapijā šādā devā: 180 mikrogrami x bērna ĶVL/1,73 m^2. Šajā pētījumā izveidotais farmakokinētikas modelis liecina par ĶVL lineāru ietekmi uz šķietamo zāļu klīrensu pētītā vecuma robežās. Tādējādi, jo mazāks bērna ĶVL, jo mazāks zāļu klīrenss un lielāka kopējā iedarbība. Prognozēts, ka vidējā kopējā iedarbība (AUC) dozēšanas intervāla laikā būs par 25% līdz 70% lielāka nekā iedarbība pieaugušajiem, kas saņēma 180 mikrogramu fiksēto devu.

Gados vecāki pacienti

Pacientiem, kas vecāki par 62 gadiem, pēc vienreizējas 180 mikrogramu devas subkutānas ievadīšanas Pegasys uzsūkšanās bija aizkavēta, taču joprojām saglabājās, salīdzinot ar gados jauniem veseliem cilvēkiem (t_{max} = 115 h pret 82 h attiecīgi par 62 gadiem vecākiem un jaunākiem cilvēkiem). Pacientiem pēc 62 g. v. AUC bija nedaudz palielināts (1 663 pret 1 295 ng·h/ml), taču maksimālā koncentrācija (9,1, salīdzinot ar 10,3 ng/ml) bija līdzīga. Ņemot vērā zāļu ietekmi, farmakodinamisko atbildes reakciju un panesamību, gados vecākiem pacientiem nav nepieciešams lietot mazāku Pegasys devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pegasys farmakokinētika veseliem cilvēkiem un pacientiem ar B vai C hepatītu bija līdzīga. Pacientiem ar cirozi (A stadijā pēc Child–Pugh klasifikācijas) un bez tās novēroja līdzīgu zāļu ietekmi un farmakokinētiskās īpašības.

Injekcijas vieta

Subkutānas Pegasys injekcijas jāveic tikai vēdera priekšējā sienā un augšstilbā, jo, pamatojoties uz AUC, uzsūkšanās no šīm vietām bija par 20-30% labāka. Pētījumos pēc Pegasys ievadīšanas rokā zāļu ietekme bija mazāka, salīdzinot ar ievadīšanu vēdera priekšējā sienā un augšstilbā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pegasys neklīnisko toksicitātes pētījumu veikšanu ierobežoja tas, ka interferoni ir sugām specifiski. Akūtas un hroniskas toksicitātes pētījumi tika veikti ar makaka sugas pērtiķiem, un peginterferonu saņēmušajiem dzīvniekiem novērotā atrade bija līdzīga tai, ko izraisīja alfa-2a interferons.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar Pegasys nav veikti. Tāpat kā citiem alfa interferoniem, arī pēc alfa-2a peginterferona lietošanas pērtiķu mātītēm novēroja menstruālā cikla paildzināšanos. Pēc alfa-2a interferona terapijas novēroja statistiski nozīmīgu abortu veicinošās ietekmes palielināšanos rēzus pērtiķiem. Lai gan iznēsātiem mazuļiem, kas piedzima mātītēm pēc zāļu lietošanas, nenovēroja teratogēnu ietekmi, cilvēkam nevar izslēgt nevēlamas ietekmes rašanos.

Pegasys un ribavirīns
Lietojot kombinētā terapijā ar ribavirīnu, Pegasys neradīja pērtiķiem citu ietekmi, kas nebūtu iepriekš novērota, lietojot vienas no zālēm monoterapijā. Lielākā terapijas izraisītā novirze bija atgriezeniska vieglas vai vidēji smagas pakāpes anēmija, kuras smaguma pakāpe bija lielāka, nekā lietojot vienas no zālēm monoterapijā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Benzilspirts
Nātrija acetāts
Etiķskābe
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2ºC-8ºC). Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1 ml injekciju šķīduma flakonā (1. klases stikls) ar aizbāzni (butilgumija). Pieejams iepakojumā pa 1 vai 4 flakoniem. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Šķīdums injekcijām paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Pirms lietošanas jāpārbauda vizuāli, vai tajā nav redzamas nogulsnes un krāsas pārmaiņas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/02/221/003
EU/1/02/221/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2002. gada 20. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 21. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu/.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pegasys 90 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Pegasys 135 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Pegasys 180 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pegasys 90 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Katra pilnšļirce ar 0,5 ml šķīdumu satur 90 mikrogramus alfa-2a peginterferona (peginterferon alfa-2a)*.

Pegasys 135 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Katra pilnšļirce ar 0,5 ml šķīdumu satur 135 mikrogramus alfa-2a peginterferona (peginterferon alfa-2a)*.

Pegasys 180 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Katra pilnšļirce ar 0,5 ml šķīdumu satur 180 mikrogramu alfa-2a peginterferona (peginterferon alfa-2a)*.

Stiprums liecina par alfa-2a interferona daļas daudzumu alfa-2a peginterferonā, neņemot vērā pegilēšanu.

*Aktīvā viela alfa-2a peginterferons ir kovalents alfa-2a interferona proteīna konjugāts ar bis-[monometoksipolietilēnglikolu], kas iegūts ar rekombinantās DNS tehnoloģiju *Escherichia coli* šūnās.

Šo zāļu stiprumu nevar salīdzināt ar kādu citu tās pašas terapeitiskās grupas pegilētu vai nepegilētu proteīnu. Vairāk informācijas skatīt 5.1. apakšpunktā.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra 0,5 ml pilnšļirce satur 5 mg benzilspirta.
Katra 0,5 ml pilnšļirce satur 0,025 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Caurspīdīgs bezkrāsas vai gaiši dzeltenas krāsas šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Īstā policitēmija (*polycythaemia vera*)

Pegasys indicēts īstās policitēmijas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem monoterapijā.

Esenciālā trombocitēmija

Pegasys indicēts esenciālās trombocitēmijas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem monoterapijā.

Hronisks B hepatīts

Pieaugušie pacienti

Pegasys indicēts B hepatīta apvalka antigēna (HBeAg)-pozitīva vai negatīva hroniska B hepatīta (HBH) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar kompensētu aknu slimību un pierādītu vīrusu replikāciju, paaugstinātu alanīnaminotransferāzes (AlAT) līmeni un histoloģiski apstiprinātu aknu iekaisumu un/vai fibrozi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskie pacienti no 3 gadu vecuma

Pegasys indicēts HbeAg pozitīva HBH ārstēšanai bērniem un pusaudžiem no 3 gadu vecuma, kuriem nav cirozes un ir vīrusu replikācijas pazīmes un pastāvīgi paaugstināts AlAT līmenis serumā. Informāciju par lēmumu uzsākt terapiju pediatriskajiem pacientiem skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktā.

Hronisks C hepatīts

Pieaugušie pacienti

Pegasys ir indicēts kombinācijā ar citām zālēm hroniska C hepatīta (HCH) ārstēšanai pacientiem ar kompensētu aknu slimību (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Informāciju par specifisko aktivitāti pret C hepatīta vīrusa (HCV) genotipu skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktā.

Pediatriski pacienti vecumā no 5 gadiem

Pegasys kombinācijā ar ribavirīnu indicēts HCH ārstēšanai bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 gadiem, kuri iepriekš nav saņēmuši terapiju un kuriem ir pozitīva HCV-RNS atrade serumā.

Pieņemot lēmumu par ārstēšanas uzsākšanu bērnībā, ir svarīgi ņemt vērā kombinētas terapijas ierosinātu augšanas nomākšanu. Augšanas nomākšanas atgriezeniskums nav zināms. Lēmums par terapiju katrā gadījumā jāpieņem individuāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju drīkst sākt tikai ārsts ar pieredzi īstās policitēmijas, esenciālās trombocitēmijas vai B vai C hepatīta pacientu ārstēšanā.

Skatīt arī kombinācijā ar Pegasys lietoto zāļu aprakstus.

Monoterapijas pielietošana C hepatīta ārstēšanai jāapsver tikai gadījumos, ja terapija ar citām zālēm ir kontrindicēta.

Devas

Īstā policitēmija un esenciālā trombocitēmija – pieaugušie pacienti

Devu titrē individuāli, sākot ar ieteicamo sākotnējo devu 45 mikrogrami vienu reizi nedēļā subkutāni. Deva pakāpeniski jāpalielina par 45 mikrogramiem katru mēnesi līdz hematoloģisko rādītāju stabilizēšanai. Atbilstoši pacienta vajadzībām var pielāgot devu un/vai pagarināt dozēšanas intervālu.

Īstās policitēmijas gadījumā stabili hematoloģiskie rādītāji ir definēti kā hematokrīts (*haematocrit,* HCT) <45% bez flebotomijas, trombocīti $\leq 400 \times 10^9$/l un leikocīti $< 10 \times 10^9$/l.

Esenciālās trombocitēmijas gadījumā stabili hematoloģiskie rādītāji ir definēti kā trombocīti $\leq 400 \times 10^9$/l un leikocīti $< 10 \times 10^9$/l.

Maksimālā ieteicamā vienreizējā deva ir 180 mikrogrami vienu reizi nedēļā subkutānas injekcijas veidā.

Ja terapijas laikā rodas nevēlamas blakusparādības, deva jāsamazina vai ārstēšana īslaicīgi jāpārtrauc līdz blakusparādību izzušanai; ārstēšanu var atsākt ar mazāku devu par to, kas izraisīja nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja novēro hematoloģisko rādītāju (HCT, trombocītu skaita, leikocītu skaita) palielināšanos, deva un/vai dozēšanas intervāls jāpielāgo individuāli.

Hronisks B hepatīts – pieaugušie pacienti

Ieteicamā Pegasys deva un lietošanas ilgums HBeAg-pozitīva un HBeAg-negatīva HBH gadījumā ir 180 mikrogrami vienu reizi nedēļā 48 nedēļas. Informācijai par atbildes reakciju uz terapiju prognostiskajām vērtībām, skatīt 5.1. apakšpunktu.

Hronisks C hepatīts – pieaugušie pacienti

Iepriekš neārstēti pieaugušie pacienti

Ieteicamā Pegasys deva ir 180 mikrogrami vienu reizi nedēļākombinācijā ar perorālu ribavirīnu vai monoterapijā.

Ribavirīna deva, ko lieto kombinācijā ar Pegasys, norādīta 1. tabulā.
Ribavirīna deva jālieto ēšanas laikā.

Terapijas ilgums – dubultterapija ar Pegasys un ribavirīnu

Kombinētas terapijas ar ribavirīnu ilgums HCH gadījumā ir atkarīgs no vīrusa genotipa. Pacienti, kas inficēti ar 1. genotipa HCV, kuriem 4. nedēļā ir nosakāms HCV RNS, neatkarīgi no vīrusu slodzes pirms ārstēšanas, jāārstē 48 nedēļas.
24 nedēļu ilgu ārstēšanu var apsvērt pacientiem, kuri ir inficēti ar
- 1. genotipu ar zemu vīrusu slodzi (MVS) ($\leq$ 800 000 SV/ml) sākotnēji vai
- 4. genotipu

un kuriem 4. nedēļā konstatē HCV RNS negatīvu atradi, un tā saglabājas negatīva 24. nedēļā. Tomēr nepārtraukta ārstēšana 24 nedēļas var būt saistīta ar lielāku recidīva risku nekā 48 nedēļas ilga ārstēšana (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lemjot par ārstēšanas ilgumu šiem pacientiem, jāņem vērā kombinētās terapijas panesamība un papildus prognostiskie faktori, piemēram, fibrozes pakāpe. Ārstēšanas ilguma samazināšana pacientiem ar 1. genotipu un augstu vīrusu slodzi sākotnēji (> 800 000 SV/ml), kuriem 4. nedēļā konstatē HCV RNS negatīvu atradi, un tā saglabājas negatīva 24. nedēļā, jāapsver vēl rūpīgāk, jo pieejamie ierobežotie dati liecina, ka tas var nozīmīgi negatīvi ietekmēt ilgstošu viroloģisko atbildes reakciju.

Ar 2. vai 3. genotipa HCV inficētie pacienti, kuriem 4. nedēļā ir nosakāms HCV RNS, neatkarīgi no vīrusu slodzes pirms ārstēšanas, jāārstē 24 nedēļas. Atsevišķiem ar 2. vai 3. genotipa vīrusu inficētiem pacientiem, kuriem sākotnēji bijusi MVS ($\leq$ 800 000 SV/ml) un kuriem 4. ārstēšanas nedēļā konstatē HCV negatīvu atradi un tā saglabājas negatīva līdz 16. nedēļai, var apsvērt tikai 16 nedēļas ilgu ārstēšanu. Kopumā 16 nedēļas ilga ārstēšana var būt saistīta ar zemāku atbildes reakcijas varbūtību un ir saistīta ar lielāku recidīva risku nekā 24 nedēļas ilga ārstēšana (skatīt 5.1. apakšpunktu). Apsverot atkāpšanos no standarta 24 nedēļu ilgas ārstēšanas šādiem pacientiem, jāņem vērā kombinētās terapijas panesība un papildu klīnisku vai prognostisku faktoru, piemēram, fibrozes pakāpes, esamība. Ar 2. vai 3. genotipa vīrusu inficētiem pacientiem, kuriem sākotnēji bijusi LVS (> 800 000 SV/ml) un kuriem 4. ārstēšanas nedēļā konstatē HCV negatīvu atradi, terapijas ilguma samazināšana jāapsver vēl

piesardzīgāk, jo tas var būtiski negatīvi ietekmēt viroloģisko atbildes reakciju (*sustained virological response*, SVR) ilgtermiņā (skatīt 1. tabulu).

Pieejamie dati par pacientiem, kas inficēti ar 5. vai 6. genotipa vīrusu, ir ierobežoti, tāpēc ieteicama kombinēta terapija ar 1 000/1 200 mg ribavirīna 48 nedēļas.

1. tabula. Ieteicamās kombinētās terapijas devas pieaugušajiem pacientiem ar hronisku C hepatītu

Genotips	Pegasys deva	Ribavirīna deva	Ilgums
1. genotips MVS ar SVA*	180 mikrogrami	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	24 nedēļas vai 48 nedēļas
1. genotips LVS ar SVA*	180 mikrogrami	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	48 nedēļas
4. genotips ar SVA*	180 mikrogrami	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	24 nedēļas vai 48 nedēļas
1. vai 4. genotips bez SVA*	180 mikrogrami	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	48 nedēļas
2. vai 3. genotips bez SVA**	180 mikrogrami	800 mg	24 nedēļas
2. vai 3. genotips MVS ar SVA**	180 mikrogrami	800 mg[(a)]	16 nedēļas[(a)] vai 24 nedēļas
2. vai 3. genotips LVS ar SVA**	180 mikrogrami	800 mg	24 nedēļas

* SVA = strauja viroloģiskā atbildes reakcija (HCV RNS nenosakāms) 4. nedēļā un HCV RNS nenosakāms 24. nedēļā;
**SVA = strauja viroloģiskā atbildes reakcija (HCV RNS negatīvs) 4. nedēļā;
MVS = ≤ 800 000 SV/ml; LVS = > 800 000 SV/ml.
[(a)] Pašlaik nav skaidrs, vai lielāka ribavirīna deva (piemēram, 1 000/1 200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai) izraisa augstāku viroloģiskās atbildes reakcijas rādītāju nekā deva 800 mg dienā, ja ārstēšanu saīsina līdz 16 nedēļām.

Ņemot vērā atkārtotas ārstēšanas nepieciešamību pacientiem bez atbildes reakcijas un pacientiem ar recidīviem, sākotnējās ārstēšanas ilguma samazināšanas no 24 nedēļām līdz 16 nedēļām galīgā klīniskā ietekme nav zināma.

Ieteicamais Pegasys monoterapijas ilgums ir 48 nedēļas.

Iepriekš ārstēti pieaugušie pacienti

Ieteicamā Pegasys deva kombinācijā ar ribavirīnu ir 180 mikrogrami vienu reizi nedēļā, ievadot subkutāni. Pacientiem ar ķermeņa masu <75 kg un ≥75 kg neatkarīgi no genotipa jālieto attiecīgi 1 000 mg un 1 200 mg ribavirīna dienā.

Pacientiem, kuriem 12. nedēļā ir nosakāms vīruss, jāpārtrauc ārstēšanu. Kopējais ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 48 nedēļas. Pacientiem ar 1. genotipa vīrusu bez atbildes reakcijas uz iepriekšēju ārstēšanu ar peginterferonu, un kuriem tiek apsvērta ārstēšana ar ribavirīnu, kopējais ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 72 nedēļas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ar CIV un HCV vienlaicīgi inficēti pieaugušie pacienti

Ieteicamā Pegasys deva monoterapijā vai kombinācijā ar ribavirīnu ir 180 mikrogrami subkutāni vienu reizi nedēļā 48 nedēļas. Ar 1. genotipa HCV inficētiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir <75 kg un ≥75 kg, jālieto attiecīgi 1 000 mg un 1 200 mg ribavirīna dienā. Ar cita, ne 1. genotipa HCV inficētiem pacientiem jālieto 800 mg ribavirīna dienā. Terapijas ilgums mazāks par 48 nedēļām nav pienācīgi izpētīts.

Terapijas ilgums, lietojot Pegasys kombinācijā ar citām zālēm

Skatīt arī kombinācijā ar Pegasys lietoto zāļu aprakstus.

Veiksmīgas un neveiksmīgas ārstēšanas paredzamība, izmantojot Pegasys un ribavirīna dubultterapiju – iepriekš neārstēti pacienti

Pierādīts, ka agrīna viroloģiska atbildes reakcija līdz 12. nedēļai, kas definēta kā vīrusu slodzes samazināšanās par 2 log vai kā nenosakāms HCV RNS līmenis, liecina par ilgstošu atbildes reakciju (skatīt 2. un 14. tabulu).

2. tabula. 12. nedēļas viroloģiskās atbildes reakcijas prognostiskā vērtība, pieaugušajiem pacientiem ar hronisku C hepatītu lietojot ieteikto Pegasys devu kombinētā terapijā

Genotips	**Negatīva**			**Pozitīva**		
	Nav atbildes reakcijas līdz 12. nedēļai	Nav ilgstošas atbildes reakcijas	Prognostiskā vērtība	Atbildes reakcija līdz 12. nedēļai	Ilgstoša atbildes reakcija	Prognostiskā vērtība
1. genotips (N = 569)	102	97	**95%** (97/102)	467	271	**58%** (271/467)
2. un 3. genotips (N = 96)	3	3	**100%** (3/3)	93	81	**87%** (81/93)

Ilgstošas atbildes reakcija negatīvā prognostiskā vērtība ar Pegasys monoterapiju ārstētiem pacientiem bija 98%.

Līdzīga negatīvā prognostiskā vērtība ir novērota pacientiem, kas inficēti gan ar CIV, gan HCV un kuriem Pegasys lietots monoterapijā vai kombinācijā ar ribavirīnu (attiecīgi 100% (130/130) un 98% (83/85)). Pozitīvās prognostiskās vērtības – 45% (50/110) un 70% (59/84) – tika novērotas ar CIV-HCV vienlaicīgi inficētiem pacientiem, kuriem bija 1. genotipa vai 2./3. genotipa vīruss un kuriem tika veikta kombinēta ārstēšana.

Veiksmīgas un neveiksmīgas ārstēšanas paredzamība, izmantojot Pegasys un ribavirīna dubultterapiju – iepriekš ārstēti pacienti

Pacientiem bez atbildes reakcijas, kas atkārtoti ārstēti 48 vai 72 nedēļas, vīrusu nomākums 12. nedēļā (nenosakāms HCV RNS definēts kā <50 SV/ml) prognozē ilgstošu viroloģisku atbildes reakciju.. Ilgstošas viroloģiskas atbildes reakcijas nesasniegšanas varbūtība pēc 48 vai 72 nedēļu ārstēšanas, ja 12. nedēļa nav panākts vīrusa nomākums bija attiecīgi 96% (363 no 380) un 96% (324 no 339). Ilgstošas viroloģiskas atbildes reakcijas sasniegšanas varbūtība pēc 48 vai 72 nedēļu ārstēšanas, ja 12. nedēļa ir panākts vīrusa nomākums bija attiecīgi 35% (20 no 57) un 57% (57 no 100).

Pieaugušo pacientu devas pielāgošana blakusparādību gadījumā

Vispārējas blakusparādības
Ja vidēji smagu vai smagu (klīnisku un/vai laboratorisku) blakusparādību dēļ jāpielāgo deva, pieaugušajiem pacientiem parasti pietiek ar sākumdevas samazināšanu līdz 135 mikrogramiem. Dažos gadījumos deva jāsamazina līdz 90 mikrogramiem vai 45 mikrogramiem. Devas palielināšanu līdz sākotnējai vai tai līdzīgai devai var apsvērt, kad blakusparādība izzūd (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Hematoloģiskas (skatīt arī 3. tabulu)
Pieaugušajiem devu iesaka samazināt, ja absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS) ir 500 līdz < 750 šūnas/mm^3. Pacientiem ar ANS < 500 šūnas/mm^3 terapija jāpārtrauc, līdz ANS atjaunojas līdz > 1 000 šūnas/mm^3. Terapiju var atsākt ar 90 mikrogramiem Pegasys, kontrolējot neitrofilo leikocītu skaitu.

Devu ieteicams samazināt līdz 90 mikrogramiem, ja trombocītu skaits ir 25 000 līdz < 50 000 šūnas/mm^3. Ja trombocītu skaits samazinās < 25 000 šūnas/mm^3, ārstēšanu iesaka pārtraukt.

Īpaši ieteikumi par terapijas izraisītas anēmijas ārstēšanu pieaugušajiem ir šādi: ribavirīna deva jāsamazina līdz 600 miligramiem dienā (200 miligrami no rīta un 400 miligrami vakarā), ja rodas kāds no turpmāk norādītiem gadījumiem: (1) pacientam bez nopietnas kardiovaskulāras slimības hemoglobīna koncentrācija samazinās līdz < 10 g/dl un ≥ 8,5 g/dl vai (2) pacientam ar stabilu

kardiovaskulāru slimību hemoglobīna koncentrācija samazinās par ≥ 2 g/dl jebkuru 4 terapijas nedēļu laikā. Nav ieteicams atkārtoti sākt lietot standartdevu. Ribavirīna lietošana pilnīgi jāpārtrauc šādos gadījumos: (1) pacientam bez nopietnas kardiovaskulāras slimības hemoglobīna koncentrācija samazinās līdz < 8,5 g/dl vai (2) pacientam ar stabilu kardiovaskulāru slimību hemoglobīna koncentrācija saglabājas < 12 g/dl, lai gan 4 nedēļas lietota mazāka deva. Ja šī novirze izzūd, ribavirīna terapiju var atsākt ar 600 miligramiem dienā, turpmāk palielinot līdz 800 miligramiem dienā pēc ārstējošā ārsta ieskatiem. Nav ieteicams atsākt lietot standartdevu.

3. tabula. Devas pielāgošana pieaugušajiem pacientiem blakusparādību gadījumā (papildnorādījumi doti iepriekš tekstā)

	Samazināt ribavirīna devu līdz 600 mg	Atturēties no ribavirīna lietošanas	Samazināt Pegasys devu līdz 135/90/45 mikrogramiem	Atturēties no Pegasys lietošanas	Pārtraukt kombinētu terapiju
Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits			500 līdz < 750 šūnas/mm^3	< 500 šūnas/mm^3	
Trombocītu skaits			25 000 līdz < 50 000 šūnas/mm^3		< 25 000 šūnas/mm^3
Hemoglobīns - nav sirds slimības	< 10 g/dl un ≥ 8,5 g/dl	< 8,5 g/dl			
Hemoglobīns - stabila sirds slimība	samazinās par ≥ 2 g/dl jebkuru 4 nedēļu laikā	< 12 g/dl, lai gan 4 nedēļas lietota mazāka deva			

Ribavirīna nepanesamības gadījumā jāturpina Pegasys monoterapija.

Aknu darbība
Pacientiem ar HCH aknu funkcionālo testu noviržu svārstības ir bieži sastopamas. Ar Pegasys ārstētiem pacientiem (tostarp pacientiem ar viroloģisku atbildes reakciju) novēroja AlAT paaugstināšanos virs sākotnējā līmeņa (SL).

Klīniskos pētījumos 8 no 451 ar kombinētu terapiju ārstētiem HCH pieaugušajiem pacientiem tika novērota vienīgi AlAT paaugstināšanās (≥ 10 x virs augšējās normas robežas [NAR] vai ≥ 2 x virs SL (pacientiem, kuriem SL AlAT ≥ 10 x virs augšējās normas robežas)), kas izzuda bez devas mainīšanas. Ja AlAT saglabājas paaugstināta vai turpina paaugstināties, sākotnēji deva jāsamazina līdz 135 mikrogramiem. Ja pēc devas samazināšanas AlAT turpina paaugstināties un papildus paaugstinās bilirubīna koncentrācija vai rodas aknu dekompensācijas pazīmes, terapija jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HBH pacientiem nereti novēro pārejošu AlAT līmeņa paaugstināšanos, kas dažreiz pārsniedz 10x NAR un var liecināt par imunoloģisko klīrensu. Ja AlAT > 10x NAR, ārstēšana parasti nav jāuzsāk. AlAT paaugstināšanās periodā jāapsver terapijas turpināšana daudz biežāk kontrolējot aknu darbību. Ja Pegasys deva ir samazināta vai lietošana pārtraukta, to var atsākt pēc līmeņa normalizēšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hronisks B un C hepatīts – pediatriskā populācija

Pegasys lietošana jaundzimušajiem un maziem bērniem līdz 3 gadu vecumam ir kontrindicēta, jo zāles satur palīgvielu benzilspirtu (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
Pacientiem, kuri sāk ārstēšanu pirms 18. dzimšanas dienas, jāturpina lietot pediatrisko devu līdz terapijas beigām.

Pegasys devas pediatriskiem pacientiem aprēķina pēc ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL). ĶVL aprēķināšanai ieteicams izmantot Mostelera (*Mosteller*) formulu:

$$ĶVL\ (m^2) = \sqrt{\left(\frac{Augums\ (cm) x\ Ķermeņa\ masa\ (kg)}{3600}\right)}$$

Pacientiem ar HBH ieteicamais terapijas ilgums ir 48 nedēļas.
Pirms terapijas uzsākšanas pacientiem ar HBH, jābūt iepriekš dokumentētam pastāvīgi paaugstinātam AlAT līmenim serumā. Atbildes reakcija bija zemāka pacientiem ar vai bez minimālas AlAT sākotnējā līmeņa palielināšanās (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pegasys un ribavirīna kombinētās terapijas ilgums pediatriskiem pacientiem ar HCH ir atkarīgs no vīrusa genotipa. Pacientiem, kas inficēti ar 2. vai 3. genotipa vīrusu, terapijas ilgums ir 24 nedēļas, savukārt ar jebkāda cita genotipa vīrusu inficētiem pacientiem terapijas ilgums ir 48 nedēļas. Pacientiem, kuriem, neraugoties uz sākotnējo 24 nedēļu ilgo terapiju, vēl arvien ir nosakāms HCV-RNS līmenis, terapija jāpārtrauc, jo maz iespējams, ka tās turpināšana ļaus panākt ilgstošu viroloģisku atbildes reakciju.

Bērniem un pusaudžiem no 3 līdz 17 gadu vecumam ar HbeAg pozitīvu HBH un ĶVL lielāku par 0,54 m^2, kā arī bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 līdz 17 gadiem ar HCH un ĶVL lielāku par 0,71 m^2 l ieteicamās Pegasys devas norādītas 4. tabulā.

4. tabula. Ieteicamās Pegasys devas pediatriskiem pacientiem ar hronisku B hepatītu un hronisku C hepatītu

Ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL) intervāls (m^2)		**Nedēļas deva (µg)**
HCH	**HBH**	
0,71 - 0,74	0,54 – 0,74	65
0,75 – 1,08		90
1,09 – 1,51		135
>1,51		180

Pediatriskiem pacientiem, ņemot vērā toksicitāti, pirms apsvērt lietošanas pārtraukšanu uz laiku vai pilnīgi, iespējamas trīs devas pielāgošanas pakāpes (skatīt 5. tabulu).

5. tabula. Ieteikumi par Pegasys devas pielāgošanu pediatriskiem pacientiem ar hronisku C hepatītu vai hronisku B hepatītu

Sākumdeva (µg)	**1. pakāpes samazināšana (µg)**	**2. pakāpes samazināšana (µg)**	**3. pakāpes samazināšana (µg)**
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Ieteikumi par Pegasys devas pielāgošanu toksicitātes gadījumā HBH un HCH pediatriskajā populācijā sniegti 6. tabulā.

6. tabula. Ieteikumi par Pegasys devas pielāgošanu toksicitātes gadījumā pediatriskiem pacientiem ar hronisku B hepatītu vai hronisku C hepatītu

Toksicitāte	Pegasys devas pielāgošana
Neitropēnija	500 līdz < 750 šūnas/mm^3- devu nekavējoties pielāgo līdz 1. pakāpei. 250 līdz < 500 šūnas/mm^3- pārtrauc lietošanu, līdz ≥ 1000 šūnu/mm^3, tad atsāk lietošanu ar 2. pakāpes devu un uzrauga. < 250 šūnas/mm^3 (vai febrila neitropēnija): terapiju pilnībā pārtrauc.
Trombocitopēnija	Trombocīti 25 000 līdz <50 000 šūnas/mm^3: devu pielāgo līdz 2. pakāpei. Trombocīti <25 000 šūnas/mm^3: terapiju pilnībā pārtrauc.
Paaugstināts alanīnaminotransferāzes (AlAT) līmenis	Ja AlAT līmenis pastāvīgi vai progresējoši paaugstinājies līdz ≥5, bet <10 x NAR, devu mazina līdz 1. pakāpei un AlAT līmeni kontrolē reizi nedēļā, lai pārliecinātos, ka tas ir stabils vai pazeminās. Ja AlAT līmenis pastāvīgi ir ≥10 x virs NAR, terapiju pilnīgi pārtrauc.

Devas pielāgošana pediatriskajiem pacientiem - dubultterapija ar Pegasys un ribavirīnu

Bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 līdz 17 gadiem ar HCH ribavirīna ieteicamā deva pamatojas uz pacienta ķermeņa masu, un mērķa deva ir 15 mg/kg dienā, ko dala divās lietošanas reizēs. Bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir 23 kg un lielāka, 200 mg ribavirīna tablešu lietošanas shēma sniegta 7. tabulā. Pacienti un viņu aprūpētāji nedrīkst mēģināt pārlauzt 200 mg tabletes.

7. tabula. Ieteicamā ribavirīna deva pediatriskiem pacientiem ar hronisku C hepatītu vecumā no 5 līdz 17 gadiem

Ķermeņa masa, kg (lbs)	Ribavirīna dienas deva (apm. 15 mg/kg dienā)	Ribavirīna tablešu skaits
23 – 33 (51-73)	400 mg/dienā	1 x 200 mg tablete no rīta 1 x 200 mg tablete vakarā
34 – 46 (75-101)	600 mg/dienā	1 x 200 mg tablete no rīta 2 x 200 mg tabletes vakarā
47 – 59 (103-131)	800 mg/dienā	2 x 200 mg tabletes no rīta 2 x 200 mg tabletes vakarā
60 – 74 (132-163)	1 000 mg/dienā	2 x 200 mg tabletes no rīta 3 x 200 mg tabletes vakarā
≥75 (>165)	1 200 mg/ dienā	3 x 200 mg tabletes no rīta 3 x 200 mg tabletes vakarā

Ir svarīgi ņemt vērā, ka ribavirīnu nekad nedrīkst lietot monoterapijā. Ja nav norādīts citādi, visu citu veidu toksicitātes novēršanā jāievēro ieteikumi pieaugušajiem.

Pediatriskiem pacientiem ar ribavirīna lietošanu saistīta toksicitāte, piemēram, terapijas izraisīta anēmija, jākoriģē, samazinot pilno devu. Devas samazināšanas pakāpe norādīta 8. tabulā.

8. tabula. Ieteikumi par ribavirīna devas pielāgošanu pediatriskiem pacientiem ar hronisku C hepatītu

Pilnā deva (apm. 15 mg/kg dienā)	Vienas pakāpes devas samazināšana (apm. 7,5 mg/kg dienā)	Ribavirīna tablešu skaits
400 mg/dienā	200 mg/dienā	1 x 200 mg tablete no rīta
600 mg/dienā	400 mg/dienā	1 x 200 mg tablete no rīta 1 x 200 mg tablete vakarā
800 mg/dienā	400 mg/dienā	1 x 200 mg tablete no rīta 1 x 200 mg tablete vakarā
1000 mg/dienā	600 mg/dienā	1 x 200 mg tablete no rīta 2 x 200 mg tabletes vakarā
1200 mg/dienā	600 mg/dienā	1 x 200 mg tablete no rīta 2 x 200 mg tabletes vakarā

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti
Sākot Pegasys terapiju gados vecākiem pacientiem, PEG-IFN-α-2a ieteicamā deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Pieaugušajiem pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pieaugušajiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā ieteicama samazināta 135 mikrogramu deva vienu reizi nedēļā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Neatkarīgi no sākumdevas vai nieru darbības traucējuma pakāpes, pacienti terapijas laikā jānovēro un, ja rodas blakusparādības, Pegasys deva atbilstoši jāsamazina.

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar kompensētu cirozi (piemēram, A stadijā pēc *Child–Pugh* klasifikācijas) pierādīti Pegasys lietošanas drošums un efektivitāte. Pieaugušiem pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem PEG-IFN-α-2a devas pielāgošana nav nepieciešama. Pegasys lietošana pacientiem ar dekompensētu cirozi (piemēram, B vai C stadijā pēc *Child–Pugh* klasifikācijas vai ar barības vada varikozo vēnu asiņošanu) (skatīt 4.3. apakšpunktu) nav izvērtēta un ir kontrindicēta.

Pēc *Child–Pugh* klasifikācijas pacienti tiek iedalīti A, B vai C grupā jeb ar "vieglu", "vidēji smagu" vai "smagu" cirozi, kas atbilst attiecīgi 5-6, 7-9 un 10-15 punktu vērtējumam.

Modificēts vērtējums

Vērtējums	Patoloģijas izteiktība	Punktu skaits
Encefalopātija	Nav 1. – 2. pakāpe 3. – 4. pakāpe*	1 2 3
Ascīts	Nav Vieglas pakāpes Vidēji smagas pakāpes	1 2 3
S–bilirubīns (mg/dl) SI vienība = µmol/l	< 2 2,0 – 3 > 3 < 34 34 – 51 > 51	1 2 3 1 2 3
S–albumīns (g/dl)	> 3,5 3,5 – 2,8 < 2,8	1 2 3
INR	< 1,7 1,7 – 2,3 > 2,3	1 2 3

* pakāpes atbilstoši Trey, Burns un Saunders klasifikācijai (1966)

Pediatriskā populācija (mieloproliferatīvi audzēji)
Pegasys lietošana jaundzimušajiem un maziem bērniem līdz 3 gadu vecumam ir kontrindicēta, jo zāles satur palīgvielu benzilspirtu (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
Pegasys drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem ar mieloproliferatīviem audzējiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.
Pieredze par Pegasys lietošanu, ārstējot pediatriskus pacientus ar HCH vecumā no 3 līdz 5 gadiem vai tos pediatriskos pacientus, kuri iepriekš nav saņēmuši piemērotu terapiju, ir ierobežota. Nav datu par pediatriskiem pacientiem, kuriem ir vienlaikus HCV un CIV infekcija vai nieru darbības traucējumi.

Lietošanas veids

Pegasys ievada subkutāni vēdera priekšējā sienā vai augšstilbā. Pētījumos novērots, ka Pegasys iedarbība pavājinās, ja Pegasys ievadīja rokā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pegasys izveidots, lai to lietotu pacients vai viņa aprūpētājs. Katrs flakons jālieto tikai vienai personai un tas paredzēts vienreizējai lietošanai.

Cilvēkiem, kas nav veselības aprūpes speciālisti un kas ievada šīs zāles, ieteicama atbilstoša apmācība. Pacientam rūpīgi jāievēro kastītē ievietotie norādījumi lietotājam.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, alfa interferoniem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Autoimūnas slimības vai to diagnoze anamnēzē.
- Vairogdziedzera slimība, ja vien to nevar kontrolēt ar tradicionālo ārstēšanu.
- Smagi aknu darbības traucējumi vai dekompensēta aknu ciroze.
- Anamnēzē smaga sirds slimība, arī nestabila vai neārstēta sirds slimība iepriekšējo 6 mēnešu laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- CIV-HCV pacientiem, kuriem ir ciroze un novērtējuma punktu skaits pēc Child- Pugh klasifikācijas ≥6, izņemot, ja to rada netieša hiperbilirubinēmija, ko izraisījušas zāles, piemēram, atazanavīrs un indinavīrs.
- Kombinācija ar telbivudīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

- Jaundzimušajiem un maziem bērniem līdz 3 gadu vecumam, jo zāles kā palīgvielu satur benzilspirtu (skatīt 4.4. apakšpunktu par benzilspirtu).
- Pediatriskiem pacientiem, ja ir smaga psihiska slimība pašlaik vai anamnēzē, īpaši smaga depresija, pašnāvnieciskas domas vai pašnāvības mēģinājums.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Psihiski traucējumi un centrālā nervu sistēma (CNS): Pegasys terapijas laikā un pat 6 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas dažiem pacientiem ir novērotas smagas CNS blakusparādības, it īpaši depresija, domas par pašnāvību un pašnāvības mēģinājums. Alfa interferonu terapijas laikā ir novērotas arī citas CNS blakusparādības, tostarp agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret apkārtējiem piemēram, slepkavnieciska tieksme), bipolāri traucējumi, mānija, apjukums un psihiskā stāvokļa pārmaiņas. Visi pacienti rūpīgi jānovēro, lai pamanītu jebkuru psihiskas saslimšanas pazīmi vai simptomu. Ja psihisku traucējumu simptomi parādās, ārstējošajam ārstam jāpatur prātā šo blakusparādību iespējamā nopietnība un jāapsver adekvātas terapijas nepieciešamības. Ja psihiskie simptomi neizzūd vai pastiprinās vai pacientam konstatētas domas par pašnāvību, Pegasys terapija jāpārtrauc un pacientu jānovēro, vajadzības gadījumā iesaistot psihiatru.

Pacienti, kuriem ir vai iepriekš ir bijušas smagas psihiskas slimības: ja Pegasys terapija tiek uzskatīta par nepieciešamu pacientiem, kuriem ir vai iepriekš ir bijušas smagas psihiskas slimības, to drīkst sākt tikai pēc tam, kad ir nodrošināta psihiskā stāvokļa atbilstoša, individuāla diagnostika un ārstēšana. Pegasys lietošana kontrindicēta bērniem un pusaudžiem ar smagām psihiskām slimībām pašlaik vai anamnēzē (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti, kuri ļaunprātīgi lieto kādas vielas: ar HCV inficētiem pacientiem, kuriem vienlaikus ir vielu (alkohola, marihuānas u.c.) ļaunprātīgas lietošanas problēmas, saņemot alfa interferona terapiju, ir paaugstināts psihisku traucējumu rašanās vai jau esošu psihisku traucējumu saasināšanās risks. Ja uzskata, ka ārstēšana ar alfa interferonu šiem pacientiem ir nepieciešama, pirms terapijas uzsākšanas rūpīgi jāizvērtē un atbilstoši jāārstē vienlaikus esošās psihiskās slimības, kā arī iespējamā citu vielu ļaunprātīga lietošana. Ja nepieciešams, pacienta stāvokļa novērtēšanai, ārstēšanai un uzraudzībai jāapsver starpnozaru pieeja, piesaistot tādus speciālistus kā psihiatrs un narkologs. Pacienti rūpīgi jāuzrauga gan terapijas laikā, gan pēc terapijas pārtraukšanas. Attīstoties jaunai vai atjaunojoties esošai psihiskai slimībai vai vielu ļaunprātīgai lietošanai, ieteicams agrīni uzsākt to ārstēšanu.

Augšana un attīstība (bērniem un pusaudžiem):

Līdz 48 nedēļas ilgas Pegasys +/- ribavirīna terapijas laikā pacientiem vecumā no 3 līdz 17 gadiem bieži novēroja ķermeņa masas samazināšanos un augšanas nomākumu (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Sagaidāmais terapijas sniegtais ieguvums katrā gadījumā individuāli rūpīgi jāizvērtē attiecībā pret klīniskajos pētījumos bērniem un pusaudžiem novērotajiem drošuma riskiem (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Ir svarīgi ņemt vēra, ka HCH gadījumā ārstēšana ar Pegasys +/- ribavirīnu ierosināja augšanas nomākšanu terapijas laikā, turklāt tās atgriezeniskums nav zināms.

Augšanas nomākuma risks jāizvērtē attiecībā pret bērna slimības norisi, piemēram, pierādījumiem par slimības progresēšanu (īpaši fibrozi), blakusslimībām, kas var nevēlami ietekmēt slimības progresēšanu (piemēram, vienlaicīga CIV infekcija), kā arī atbildes reakcijas prognozes faktoriem (HBV infekcijas gadījumā galvenokārt HBV genotips un AlAT līmeņi; HCV infekcijas gadījumā galvenokārt HCV genotips un HCV-RNS līmeņi) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kad vien iespējams, bērns jāārstē pēc maksimālās augšanas pubertātes vecumā, lai mazinātu augšanas nomākšanas risku. Nav datu par ilgtermiņa ietekmi uz dzimumnobriešanu.

Izsekojamība

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

Laboratoriskie izmeklējumi pirms terapijas un tās laikā

Pirms Pegasys terapijas uzsākšanas visiem pacientiem iesaka veikt standarta hematoloģiskās un bioķīmiskās laboratoriskās analīzes.

Turpmāk norādīti rezultāti, kurus var uzskatīt par sākotnējiem rādītājiem terapijas uzsākšanai:
- trombocītu skaits ≥ 90 000 šūnas/mm^3;
- ANS skaits ≥ 1 500 šūnas/mm^3;
- labi kontrolēta vairogdziedzera darbība (TSH un T_4).

Asins analīzes jāatkārto pēc 2 un 4 nedēļām, un bioķīmiskā analīze jāveic pēc 4 nedēļām. Terapijas laikā periodiski jāveic papildu analīzes (ieskaitot glikozes rādītāju kontrole).

Klīniskos pētījumos Pegasys terapija izraisīja gan kopējā leikocītu skaita, gan ANS samazināšanos, kas parasti sākās pirmo 2 terapijas nedēļu laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šo rādītāju progresējoša samazināšanās pēc 8 terapijas nedēļām bija reta. PazeminātsANS izzuda, samazinot devu vai pārtraucot ārstēšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu), lielākajai daļai pacientu sasniedzot normas rādītājus 8 nedēļu laikā, un visiem pacientiem ANS atgriezās sākotnējā līmenī pēc apmēram 16 nedēļām.

Pegasys terapija bija saistīta ar trombocītu skaita samazināšanos, kas pēcterapijas novērošanas periodā atjaunojās līdz līmenim, kāds bija pirms terapijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažos gadījumos var būt jāpielāgo deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Anēmija (hemoglobīna koncentrācija < 10 g/dl) novērota līdz 15% klīnisko pētījumu pacientu pacientiem ar HCH, kas saņēma kombinētu Pegasys un ribavirīna terapiju. Sastopamības biežums ir atkarīgs no ārstēšanas ilguma un ribavirīna devas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Sievietēm anēmijas rašanās risks ir augstāks.

Ordinējot Pegasys kombinētā terapijā ar citiem kaulu smadzenes iespējami nomācošiem līdzekļiem, jāievēro piesardzība.

Literatūrā ir aprakstīta pancitopēnija un kaulu smadzeņu nomākums, kas parādās 3 - 7 nedēļas pēc peginterferona un ribavirīna lietošanas vienlaicīgi ar azatioprīnu. 4 - 6 nedēļu laikā pēc vienlaicīgas pretvīrusu HCV un azatioprīna terapijas pārtraukšanas šī mielotoksicitāte bija atgriezeniska un pēc kāda no šo preparātu lietošanas atsākšanas monoterapijas veidā neatkārtojās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pegasys un ribavirīna kombinētas terapijas lietošana HCH pacientiem, kuru iepriekšējā terapija bijusi neveiksmīga, nav atbilstoši pētīta pacientiem, kuriem iepriekšēja terapija pārtraukta nevēlamu hematoloģisku reakciju dēļ. Ārstiem, kas lemj par šo pacientu ārstēšanu, rūpīgi jāizvērtē atkārtotas ārstēšanas risks un ieguvums.

Endokrīnā sistēma

Alfa interferonu, arī Pegasys, lietošanas laikā novērota vairogdziedzera patoloģijas rašanās vai iepriekš diagnosticētu vairogdziedzera darbības traucējumu pastiprināšanās. Pirms Pegasys terapijas uzsākšanas jāpārbauda TSH un T_4 līmenis. Pegasys terapiju var sākt vai turpināt, ja TSH līmeni izdodas uzturēt normas robežās, lietojot zāles. Ja pacientam terapijas laikā rodas klīniski simptomi, kas liecina par iespējamiem vairogdziedzera darbības traucējumiem, jānosaka TSH līmenis (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lietojot Pegasys, ir novērota hipoglikēmija, hiperglikēmija un cukura diabēts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientiem šos simptomus neizdodas veiksmīgi koriģēt ar zālēm, Pegasys monoterapiju vai Pegasys/ribavirīna kombinētu terapiju nedrīkst uzsākt. Pacientiem, kuriem šie

simptomi attīstās terapijas laikā un, ja tos neizdodas koriģēt ar zālēm, Pegasys vai Pegasys/ribavirīna terapija jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sirds un asinsvadu sistēma

Alfa interferonu, arī Pegasys, terapija bija saistīta ar hipertensiju, supraventrikulāru aritmiju, sastrēguma sirds mazspēju, sāpes krūtīs un miokarda infarktu. Pacientiem ar iepriekš noteiktu sirds slimību pirms Pegasys terapijas uzsākšanas ieteicams veikt elektrokardiogrammu. Ja kardiovaskulārais stāvoklis pasliktinās, terapija uz laiku vai pilnīgi jāpārtrauc. Pacientiem ar kardiovaskulāru slimību anēmijas gadījumā var būt jāsamazina ribavirīna deva vai jāpārtrauc tā lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbība

Pacientiem, kuriem terapijas laikā attīstās aknu dekompensācija, Pegasys lietošana jāpārtrauc. Ar Pegasys ārstētiem pacientiem (arī HCH un HBH pacientiem, kuriem ir viroloģiska atbildes reakcija) novērota AlAT paaugstināšanās virs sākotnējā līmeņa. Pacientiem, kuri ilgstoši saņem Pegasys terapiju, regulāri jāpārbauda aknu enzīmu līmenis un aknu funkcijas rādītāji. Ja, neskatoties uz devas samazināšanu, AlAT līmenis turpina paaugstināties un ir klīniski nozīmīgs, vai vienlaicīgi paaugstinās tiešā bilirubīna līmenis, terapija jāpārtrauc (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

HBH atšķirībā no HCH terapijas laikā nereti novēro slimības paasinājumus, tiem raksturīga pārejoša un potenciāli nozīmīga seruma AlAT paaugstināšanās. Klīniskos pētījumos ar Pegasys HBV pacientiem izteikta transamināzes paaugstināšanās bija saistīta ar citu aknu funkcionālo rādītāju izmaiņām bez aknu dekompensācijas pazīmēm. Apmēram pusē gadījumu, kad AlAT paaugstināšanās pārsniedza 10x NAR, Pegasys devu samazināja vai to atcēla pavisam līdz transamināzes līmenis normalizējās, otrajai pusei terapiju turpināja bez izmaiņām. Visos gadījumos ieteicama vēl biežāka aknu funkcijas kontrole.

Paaugstināta jutība

Retos gadījumos alfa interferona terapijas laikā novērotas nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, nātrene, angioedēma, bronhospazma un anafilakse). Ja tās rodas, nekavējoties jāpārtrauc terapija un jāsāk atbilstoša ārstēšana. Pārejošu izsitumu gadījumā terapija nav jāpārtrauc.

Autoimūna slimība

Ārstēšanas laikā ar alfa interferoniem ziņots par autoantivielu un autoimūnu traucējumu rašanos. Pacientiem, kuriem ir nosliece uz autoimūnu traucējumu rašanos, var būt paaugstināts risks. Pacienti, kuriem ir autoimūnu traucējumu pazīmes vai simptomi, rūpīgi jāizmeklē, un atkārtoti jānovērtē interferona terapijas turpināšanas ieguvums un risks (skatīt arī *Endokrīnā sistēma* 4.4 un 4.8. apakšpunktu).

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

Drudzis/infekcijas

Drudzis var būt saistīts ar gripai līdzīgu sindromu, ko bieži novēro interferona terapijas laikā, tomēr jāizslēdz citi ilgstoša drudža iemesli, it īpaši smagas (bakteriālas, vīrusu, sēnīšu) infekcijas, sevišķi pacientiem ar neitropēniju. Ziņots par nopietnām infekcijām (bakteriālas, vīrusu, sēnīšu) un sepsi terapijas laikā ar alfa interferoniem, tai skaitā Pegasys. Nekavējoties jāuzsāk pretinfekciju terapija un jāapsver terapijas pārtraukšanas iespēja.

Acu patoloģijas

Retos gadījumos ziņots par Pegasys lietošanas izraisītu retinopātiju, tostarp asinsizplūdumus tīklenē, vatei līdzīgus plankumus, papillas tūsku, redzes nerva neiropātiju un tīklenes artēriju vai vēnu obstrukciju, kas var būt par iemeslu redzes zudumam. Visiem pacientiem jāveic sākotnēja acu izmeklēšana. Jebkuram pacientam, kas sūdzas par redzes vājināšanos vai zudumu, nekavējoties jāveic pilnīga oftalmoloģiska izmeklēšana. Pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem ar esošiem oftalmoloģiskiem traucējumiem (piemēram, diabētisku vai hipertensīvu retinopātiju) terapijas laikā ar Pegasys periodiski jāveic oftalmoloģiska izmeklēšana. Ja pacientam rodas jauni vai pasliktinās jau esošie redzes traucējumi, Pegasys terapija jāpārtrauc.

Pārmaiņas plaušās

Pegasys terapijas laikā novēroja pulmonālus simptomus, tai skaitā elpas trūkumu, infiltrātus plaušās, pneimoniju un pneimonītu. Ilgstošu vai neskaidras izcelsmes infiltrātu vai plaušu darbības vājināšanās gadījumā terapija jāpārtrauc.

Ādas bojājumi

Alfa interferonu lietošana bija saistīta ar un sarkoidozes paasinājumu. Pegasys jālieto piesardzīgi pacientiem ar psoriāzi, un tās izraisītu ādas bojājumu attīstības vai pasliktināšanās gadījumā jāapsver terapijas pārtraukšanas nepieciešamība.

Orgānu transplantācija

Pegasys un ribavirīna lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem pēc aknu un citu orgānu transplantācijas nav noskaidrots. Pegasys – viena paša vai kombinācijā ar ribavirīnu – lietošanas gadījumā ziņots par transplantēto aknu un nieru atgrūšanu.

Vienlaicīga CIV-HCV infekcija

Lūdzu, izlasiet to pretretrovīrusu zāļu aprakstus, kas tiks lietoti vienlaicīgi ar HCV terapiju, lai iegūtu informāciju par katra preparāta toksicitāti un papildu toksicitāti, lietojot Pegasys ar vai bez ribavirīna, kā arī par atbilstošo rīcību. NR15961 pētījumā pacientiem, kas vienlaicīgi tika ārstēti ar stavudīnu un interferonu ar vai bez ribavirīna, pankreatīta un/vai laktātacidozes biežums bija 3% (12/398).

Pacientiem ar vienlaicīgu CIV infekciju un, kuri saņem ļoti aktīvu pretretrovīrusu terapiju (HAART (*Higly Active Anti-Retroviral Therapy*), var būt paaugstināts laktātacidozes rašanās risks. Tādēļ Pegasys un ribavirīns HAART jāpievieno uzmanīgi (skatīt ribavirīna ZA).

Pacientiem ar progresējošu aknu cirozi, kas vienlaicīgi inficēti ar CIV un saņem HAART, ribavirīna kombinēta terapija ar interferoniem, arī Pegasys, var paaugstināt aknu dekompensācijas un iespējamas nāves risku. Cirozes pacientiem, kas vienlaicīgi inficēti ar CIV, par aknu dekompensāciju var liecināt šādi sākotnējie rādītāji: paaugstināts bilirubīna līmenis serumā, pazeminātsh emoglobīna līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis vai samazināts trombocītu skaits, kā arī didanozīna (ddI) terapija.

Ribavirīna lietošana kopā ar zidovudīnu nav ieteicama paaugstināta anēmijas riska dēļ (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ārstēšanas laikā uzmanīgi jānovēro pacienti, kas vienlaicīgi inficēti ar CIV, vai nerodas aknu dekompensācijas pazīmes un simptomi (tai skaitā ascīts, encefalopātija, varikozi paplašināto vēnu asiņošana, traucēta aknu sintēzes funkcija, piemēram, 7 vai vairāk punkti pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Vērtējumu pēc *Child-Pugh* klasifikācijas var ietekmēt ar ārstēšanu saistīti faktori (t.i., netieša hiperbilirubinēmija, pazeminātsh albumīna līmenis), kas var neattiekties uz aknu dekompensāciju. Pacientiem ar aknu dekompensāciju ārstēšanu ar Pegasys nekavējoties jāpārtrauc.

Dati par efektivitāti un drošumu pacientiem ar vienlaicīgu CIV-HCV infekciju, kuriem CD4 šūnu skaits ir mazāks par 200 šūnām/µl, ir ierobežoti. Tādēļ ārstējot pacientus, kuriem ir mazs CD4 šūnu skaits, jāievēro piesardzība.

Zobu un periodonta bojājumi

Ziņots par zobu un periodonta bojājumiem, kuri var izraisīt zobu izkrišanu pacientiem, kas saņem Pegasys un ribavirīna kombinētu terapiju. Papildus kaitīgu ietekmi uz zobiem un mutes gļotādu var radīt mutes sausums ilgstošas kombinētas Pegasys un ribavirīna terapijas laikā. Pacientiem rūpīgi jātīra zobi divas reizes dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Bez tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja tiek novērota šāda reakcija, pēc tam rūpīgi jāizskalo mute.

Palīgvielas

Šīs zāles satur benzilspirtu. Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas. Benzilspirta intravenoza ievadīšana ir saistīta ar nopietnām blakusparādībām un nāvi zīdaiņiem (smakšanas sindroms – gasping syndrome). Minimālais benzilspirta daudzums, kas izraisa toksicitāti, nav zināms. Nedrīkst lietot neiznēsātiem bērniem vai jaundzimušiem. Var izraisīt toksiskas reakcijas un anafilaktoīdas reakcijas zīdaiņiem un bērniem līdz 3 gadu vecumam.

Lieli tilpumi jālieto piesardzīgi un tikai tad, ja nepieciešams, īpaši personām ar aknu vai nieru darbības traucējumiem, jo pastāv uzkrāšanās un toksicitātes (metaboliskas acidozes) risks.

Šīs zāles satur polisorbātu 80. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Pegasys lietošana 180 mikrogrami vienu reizi nedēļā 4 nedēļas veseliem vīriešiem neradīja ietekmi uz mefenitoīna, dapsona, debrizokvīna un tolbutamīda farmakokinētiskām īpašībām, kas liecina par to, ka Pegasys *in vivo* neietekmē citohroma P450 3A4, 2C9, 2C19 un 2D6 izoenzīmu metabolisko aktivitāti.

Tajā pašā pētījumā tika novērota teofilīna (citohroma P450 1A2 aktivitātes marķiera) AUC paaugstināšanās par 25%, kas pierāda, ka Pegasys ir citohroma P450 1A2 aktivitātes inhibitors. Pacientiem, kas vienlaicīgi lieto teofilīnu un Pegasys, jākontrolē teofilīna koncentrācija serumā un atbilstoši jāpielāgo tā deva. Domājams, ka maksimāli izteikta mijiedarbība starp teofilīnu un Pegasys rodas pēc vairāk nekā 4 Pegasys terapijas nedēļām.

Tikai ar HCV inficēti pacienti un tikai ar HBV inficēti pacienti

Farmakokinētikas pētījumā ar 24 HCV pacientiem, kas vienlaicīgi saņem metadona balstterapiju (vidējā deva 95 mg; diapazons 30 – 150 mg), ārstēšana ar Pegasys 180 mikrogramiem s.c. vienu reizi nedēļā 4 nedēļas bija saistīta ar vidējo metadona līmeni, kas bija par 10 – 15% augstāks nekā pētījuma sākumā. Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma; tomēr jānovēro, vai pacientiem nerodas metadona toksicitātes pazīmes un simptomi. Īpaši pacientiem, kas lieto lielu metadona devu, jāņem vērā QTc intervāla pagarināšanās risks.

Ribavirīns, kam raksturīga inhibējoša ietekme uz inozīna monofosfātdehidrogenāzi, var traucēt azatioprīna metabolismu un, iespējams, izraisīt 6-metiltioinozīna monofosfāta (6-MTIMP) uzkrāšanos organismā, kas ar azatioprīnu ārstētiem pacientiem bijusi saistīta ar mielotoksicitāti. No peginterferona alfa-2a un ribavirīna lietošanas vienlaicīgi ar azatioprīnu ir jāizvairās. Atsevišķos gadījumos, kad vienlaicīgas ribavirīna un azatioprīna lietošanas sniegtais ieguvums atsver iespējamo risku, vienlaicīgas azatioprīna lietošanas laikā ieteicama stingra hematoloģiska kontrole, lai

identificētu mielotoksicitātes pazīmes, kuru gadījumā ārstēšana ar šīm zālēm jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

3. fāzes pētījumu farmakokinētikas papildpētījumu rezultāti pierādīja, ka HBV pacientiem nerodas farmakokinētiska mijiedarbība starp lamivudīnu un Pegasys, bet HCV pacientiem - starp ribavirīnu un Pegasys.

Klīnisks pētījums, kurā pētīja telbivudīnu 600 mg dienā kombinācijā ar pegilētu alfa-2a interferonu, ievadot 180 mikrogramus vienu reizi nedēļā subkutāni HBV ārstēšanai, liecināja, ka kombinācijas lietošana saistīta ar palielinātu perifēras neiropātijas rašanās risku. Šo traucējumu rašanās mehānisms nav zināms; tādējādi kombinēta ārstēšana ar telbivudīnu un citiem interferoniem (pegilētiem vai standarta) var arī radīt papildus risku. Bez tam telbivudīna un alfa interferona (pegilēta vai standarta) kombinācijas labvēlīga ietekme pašlaik nav noskaidrota.
Tādēļ Pegasys kombinācija ar telbivudīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīga CIV-HCV infekcija

47 vienlaicīgi ar CIV-HCV inficētiem pacientiem, kas pabeidza 12 nedēļu farmakokinētikas apakšpētījumu, kurā tika pārbaudīta ribavirīna ietekme uz dažu nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru (lamivudīna un zidovudīna vai stavudīna) intracelulāro fosforilāciju, netika novērota mijiedarbība. Tomēr lielā mainīguma dēļ ticamības intervāli bija diezgan plati. Nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru (NRTI) vienlaicīga lietošana neietekmēja ribavirīna līmeni plazmā.

Ribavirīna un didanozīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Didanozīna vai tā aktīvā metabolīta (dideoksiadenozīn-5'-trifosfāta) līmenis *in vitro* paaugstinās, ja didanozīnu lieto vienlaicīgi ar ribavirīnu. Saistībā ar ribavirīna lietošanu ir ziņots par letālas aknu mazspējas, kā arī perifēriskas neiropātijas, pankreatīta un simptomātiskas hiperlaktātēmijas/laktātacidozes gadījumiem.

Anēmijas pastiprināšanās ribavirīna terapijas laikā ir novērota, ja CIV ārstēšanā papildus tiek lietots zidovudīns lai gan precīzs mehānisms nav noskaidrots. Ribavirīna lietošana kopā ar zidovudīnu nav ieteicama paaugstinātā anēmijas riska dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ir jāapsver zidovudīna nomaiņa antiretrovirālās terapijas shēmā, ja tā jau ir konstatēta. Tas būtu īpaši svarīgi pacientiem ar zināmu zidovudīna izraisītu anēmiju.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav datu vai to ir maz par alfa-2a peginterferona lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem alfa-2a interferonam pierādīta toksiska ietekme uz vairošanos (skatīt 5.3. apakšpunktu), un iespējamais risks cilvēkam nav zināms. Pegasys var lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja iespējamais ieguvums pārsniedz iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai alfa-2a peginterferons/metabolīti izdalās cilvēkam mātes pienā. Iespējamu blakusparādību dēļ ar krūti barotiem zīdaiņiem, pirms terapijas uzsākšanas barošana ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Nav datu par alfa-2a peginterferona ietekmi uz sieviešu fertilitāti. Pērtiķu mātītēm, lietojot alfa-2a peginterferonu, novērota menstruālā cikla pagarināšanās (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar ribavirīnu
Visām dzīvnieku sugām, kurām lietots ribavirīns, pierādīta nozīmīga teratogēna un/vai embriocīda iedarbība. Ribavirīna terapija ir kontrindicēta grūtniecēm. Lietojot Pegasys kopā ar ribavirīnu, jāievēro

īpaša piesardzība, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās pacientēm sievietēm vai vīriešu, kas lieto šo kombināciju, partnerēm. Pacientēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi. Vīriešu kārtas pacientiem vai viņu partnerēm jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas beigām. Lūdzam iepazīties ar ribavirīna ZA.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pegasys maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem, kuriem rodas reibonis, apjukums, miegainība vai nogurums, jāieteic izvairīties no transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Īstā policitēmija un esenciālā trombocitēmija

Klīnisko pētījumu un retrospektīvās analīzes rezultāti pacientiem ar īsto policitēmiju un esenciālo trombocitēmiju neliecināja par papildu blakusparādībām, salīdzinot ar HBH vai HCH pacientiem novērotajām blakusparādībām, kas minētas 9. tabulā.

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir gripai līdzīgi simptomi, reakcijas injekcijas vietā, perifērās sensorās neiropātijas, redzes traucējumi, 1./2. pakāpes depresija, leikopēnija, aknu AsAT transaminázes līmeņa paaugstināšanās, hipertensija, nespēks, limfopēnija, anēmija un limfocitopēnija, caureja, slikta dūša, galvassāpes, muskuļu un skeleta sāpes, ādas toksicitāte, astēnija un kuņģa un zarnu trakta simptomi.

Hronisks B hepatīts pieaugušajiem pacientiem

Klīniskajos pētījumos, kuru laikā ārstēšana ilga 48 nedēļas, bet novērošana 24 nedēļas, Pegasys drošuma profils HBH pacientiem bija līdzīgs kā HCH pacientiem. Izņemot paaugstinātas temperatūras gadījumus, lielākā daļā ziņoto nevēlamo blakusparādību biežums bija ievērojami mazāks pacientiem ar HBH, kuri ārstēti ar Pegasys monoterapiju, salīdzinot ar pacientiem ar HCH, kuri ārstēti ar Pegasys monoterapiju (skatīt 9. tabulu). Nevēlamas blakusparādības novēroja 88% ar Pegasys ārstēto pacientu, salīdzinot ar 53% pacientu lamivudīna salīdzināmā grupā, bet 6% ar Pegasys ārstētiem un 4% ar lamivudīnu ārstētiem pacientiem pētījuma laikā bija nopietnas nevēlamas blakusparādības. Nevēlamu blakusparādību vai laboratorisku noviržu dēļ 5% pacientu bija jāpārtrauc ārstēšana ar Pegasys, bet mazāk nekā 1% pacientu bija jāpārtrauc ārstēšana ar lamivudīnu to pašu iemeslu dēļ. Pacientu īpatsvars ar cirozi, kuriem bija jāpārtrauc ārstēšana, katrā ārstēšanas grupā bija tāds pats kā vispārējā populācijā.

Hronisks C hepatīts pieaugušajiem pacientiem

Biežāk novēroto blakusparādību biežums un smaguma pakāpe ar Pegasys un alfa-2a interferonu ārstētiem pacientiem ir līdzīga (skatīt 9. tabulu). Biežāk novērotās blakusparādības pēc 180 mikrogramu Pegasys lietošanas bija galvenokārt vieglas vai vidēji smagas pakāpes un tika novērstas bez devas pielāgošanas vai terapijas pārtraukšanas.

Hronisks C hepatīts iepriekš neveiksmīgi ārstētiem pacientiem

Kopumā Pegasys kombinācijā ar ribavirīnu drošums iepriekš neveiksmīgi ārstētiem pacientiem bija līdzīgs kā neārstētiem pacientiem. Klīniskā pētījumā, kurā piedalījās ar pegilētu alfa-2b interferonu/ribavirīnu neveiksmīgi ārstēti pacienti, kurus ārstēja vai nu 48, vai 72 nedēļas, ārstēšanas pārtraukšanas biežums blakusparādību vai laboratorisku pārbaužu noviržu, kas radušās Pegasys un ribavirīna lietošanas dēļ, attiecīgi bija 6% un 7% 48 nedēļu grupās un attiecīgi 12% un 13% 72 nedēļu grupās. Līdzīgi pacientiem ar cirozi vai tās veidošanos Pegasys un ribavirīna lietošanas pārtraukšanas

biežums bija lielāks 72 nedēļu ārstēšanas grupās (13% un 15%) nekā 48 nedēļu ārstēšanas grupās (6% un 6%). Pacienti, kuriem tika pārtraukta iepriekšēja terapija ar pegilētu alfa-2b interferonu/ribavirīnu hematoloģiskas toksicitātes dēļ, tika izslēgti no iekļaušanas šajā pētījumā.

Citā klīniskā pētījumā neveiksmīgi ārstēti pacienti ar progresējošu fibrozi vai cirozi (3 – 6 punkti Ishak skalā) un sākotnējo trombocītu skaitu 50 000 šūnas/mm^3 tika ārstēti 48 nedēļas. Hematoloģiskas laboratoriskas novirzes, kas novērotas pētījuma pirmajās 20 nedēļās, bija anēmija (26% pacientu bija par 10 g/dl mazāks hemoglobīna līmenis), neitropēnija (30% ANS bija <750 šūnas/ mm^3) un trombocitopēnija (13% trombocītu skaits bija <50 000 šūnas/ mm^3) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga hroniska C hepatīta un CIV infekcija

Pacientiem, kuri vienlaicīgi inficēti gan ar CIV, gan HCV, nevēlamo blakusparādību klīniskās izpausmes, lietojot Pegasys monoterapijā vai kombinācijā ar ribavirīnu, bija tādas pašas, kā pacientiem, kas inficēti tikai ar HCV. Pacientiem ar CIV-HCV, kas lieto Pegasys un ribavirīna kombinētu terapiju, tika ziņots par citām blakusparādībām ≥ 1% līdz ≤ 2% pacientu: hiperlaktātacidēmija/laktātacidoze, gripa, pneimonija, emocionālas svārstības, apātija, troksnis ausīs, rīkles un balsenes sāpes, heilīts, iegūta lipodistrofija un hromatūrija. Pegasys terapija bija saistīta ar CD4+ šūnu absolūtā skaita samazināšanos pirmajās četrās nedēļās, nesamazinoties CD4+ šūnu procentuālajam daudzumam. CD4+ šūnu skaita samazināšanās izzuda pēc devas samazināšanas vai terapijas pārtraukšanas. Pegasys lietošanai nebija negatīva ietekme uz CIV virēmijas kontroli terapijas vai novērošanas perioda laikā. Dati par drošumu pacientiem, kas vienlaicīgi inficēti ar CIV un kuriem CD4+ šūnu skaits <200/µl, ir ierobežoti.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

9. tabulā apkopotas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot Pegasys monoterapiju pieaugušajiem pacientiem ar HBH vai HCH un Pegasys kombinācijā ar ribavirīnu pacientiem ar HCH. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskos pētījumos, sakārtotas saskaņā ar to sastopamības biežumu šādi: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000), ļoti reti (< 1/10 000). Spontānu ziņojumu biežums par nevēlamām blakusparādībām pēcreģistrācijas periodā nav zināms (nevar novērtēt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

9. tabula. Nevēlamas blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas lietošanas praksē, lietojot Pegasys monoterapijā vai kombinācijā ar ribavirīnu

Orgānu sistēmu klasifikācija	**Ļoti bieži**	**Bieži**	**Retāk**	**Reti**	**Ļoti reti**	**Biežums nav zināms**
Infekcijas un infestācijas		Bronhīts, augšējo elpceļu infekcija, mutes dobuma kandidoze, *herpes simplex* , sēnīšu, vīrusu un bakteriālās infekcijas.	Pneimonija, ādas infekcija	Endokardīts, ārējās auss iekaisums		Sepse
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			Aknu audzējs			

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Biežums nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Trombocitopēnija, anēmija, limfadenopātija		Pancitopēnija	Aplastiska anēmija	Izolēta sarkano šūnu aplāzija
Imūnās sistēmas traucējumi			Sarkoidoze, tireoidīts	Anafilakse, sistēmas sarkanā vilkēde, reimatoīdais artrīts	Idiopātiska vai trombotiska trombocitopēniskā purpura	Aknu un nieru transplantāta atgrūšana, *Vogt-Koyanagi-Harada* slimība
Endokrīnās sistēmas traucējumi		Hipotireoze, hipertireoze	Diabēts	Diabētiska ketoacidoze		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		Dehidratācija			
Psihiskie traucējumi	Depresija*, trauksme, bezmiegs*	Agresija, garastāvokļa pārmaiņas, emocionāli traucējumi, nervozitāte, samazināta dzimumtieksme	Domas par pašnāvību, halucinācijas	Pašnāvība, psihotiski traucējumi		Mānijas, bipolāri personības traucējumi, slepkavnieciskas tieksmes
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes, reibonis*, pavājināta koncentrēšanās spēja	Sinkope, migrēna, atmiņas pasliktināšanās, vājums, hipoestēzija, hiperestēzija, parestēzija, trīce, garšas sajūtas traucējumi, murgi, miegainība	Perifēra neiropātija,	Koma, krampji, sejas nerva paralīze		Cerebrālā išēmija
Acu bojājumi		Neskaidra redze, sāpes acī, acs iekaisums, kseroftalmija	Asinsizplūdums tīklenē	Redzes nerva neiropātija, papillas tūska, tīklenes asinsvadu bojājums, retinopātija radzenes čūla	Redzes zudums,	Seroza tīklenes atslāņošanās, optiskais neirīts
Ausu un labirinta bojājumi		Vertigo, sāpes ausī	Dzirdes zudums			

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Biežums nav zināms
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija, perifēra tūska, sirdsklauves		Miokarda infarkts, sastrēguma sirds mazspēja, kardiomiopātija, stenokardija, aritmija, priekškambaru mirdzēšana, perikardīts, supraventrikulāra tahikardija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Pietvīkums	Hipertensija	Asiņošana smadzenēs, vaskulīts		Perifērā išēmija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa, klepus	Elpas trūkums slodzes laikā, deguna asiņošana, nazofaringīts, sastrēgums deguna blakusdobumos, aizlikts deguns, iesnas, kakla iekaisums	Sēkšana	Intersticiāls pneimonīts tai skaitā ar letālu iznākumu, plaušu embolija		Plaušu arteriālā hipertensija[§]
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja*, slikta dūša*, sāpes vēderā*	Vemšana, dispepsija, disfāgija, čūlas mutes dobumā, smaganu asiņošana, glosīts, stomatīts, meteorisms, sausa mute	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	Peptiska čūla, pankreatīts		Išēmisks kolīts, mēles pigmentācijas izmaiņas
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Aknu darbības traucējumi	Aknu mazspēja, holangīts, taukainā hepatoze		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija, dermatīts, nieze, sausa āda	Psoriāze, nātrene, ekzēma, izsitumi, pastiprināta svīšana, ādas pārmaiņas, fotosensibilizācijas reakcijas, svīšana naktī			Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze, angioedēma, *erythema multiforme*	

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Biežums nav zināms
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija, artralģija	Sāpes mugurā, artrīts, muskuļu vājums, kaulu sāpes, kakla sāpes, skeleta muskulatūras sāpes, muskuļu krampji		Miozīts		Rabdomiolīze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				Nieru mazspēja		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Impotence				
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Paaugstināta temperatūra*, drebuļi*, sāpes*, astēnija, nogurums, reakcija injekcijas vietā*, aizkaitināmība *	Sāpes krūtīs, gripai līdzīga slimība, nespēks, letarģija, karstuma viļņi, slāpes				
Izmeklējumi		Ķermeņa masas samazināšanās				
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas				Vielas pārdozēšana		

* Šīs blakusparādības bija bieži (**≥1/100 līdz < 1/10**) pacientiem ar CHB, kuri tika ārstēti ar Pegasys monoterapiju.
§ Klases apzīmējums interferonu saturošām zālēm, skatīt turpmāk "Plaušu arteriālā hipertensija".

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Plaušu arteriālā hipertensija
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.

Laboratoriskie rādītāji
Pegasys terapija izraisīja šādas novirzes laboratoriskajos rādītājos: AlAT paaugstināšanās, bilirubīna līmeņa paaugstināšanās, elektrolītu līdzsvara traucējumi (hipokaliēmija, hipokalcēmija, hipofosfatēmija), hiperglikēmija, hipoglikēmija un paaugstināta triglicerīdu koncentrācija (skatīt 4.4. apakšpunktu). Gan Pegasys monoterapijas, gan kombinētas terapijas laikā ar ribavirīnu līdz 2% pacientu palielinājās AlAT līmenis, kura dēļ bija jāpielāgo deva vai jāpārtrauc terapija.

Pegasys terapija bija saistīta ar hematoloģisko rādītāju pazeminināšanos (leikopēniju, neitropēniju, limfopēniju, trombocitopēniju un hemoglobīna līmeņa pazeminināšanos), kas parasti uzlabojās pēc devas pielāgošanas un atjaunojās pirmsterapijas līmenī 4-8 nedēļu laikā pēc terapijas pārtraukšanas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Vidēji smaga (ANS: 0,749 – 0,5 x 10^9/l) un smaga (ANS: < 0,5 x 10^9/l) neitropēnija tika novērota attiecīgi 24% (216 no 887) un 5% (41 no 887) pacientu, kas saņēma 180 mikrogramus Pegasys un 1 000/1 200 miligramus ribavirīna 48 nedēļas.

Antivielas pret interferonu
1-5% ar Pegasys ārstēto pacientu attīstījās neitralizējošas antivielas pret interferonu. Tāpat kā citiem interferoniem, vislielākā neitralizējošo antivielu sastopamība bija vērojama HBH gadījumā, tomēr šī atrade nekorelēja ar terapeitiskas atbildes reakcijas trūkumu.

Vairogdziedzera darbība
Pegasys terapija izraisīja klīniski nozīmīgas vairogdziedzera laboratorisko rādītāju novirzes, kuru gadījumā bija nepieciešama klīniska iejaukšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu). To rašanās biežums (4,9%) pacientiem, kuri saņēma Pegasys/ribavirīnu (NV15801), bija līdzīgs tam, kādu novēroja pēc citu interferonu lietošanas.

Laboratoriskie rādītāji vienlaicīgas CIV-HCV infekcijas gadījumā
Lai arī CIV-HCV pacientiem biežāk rodas nevēlamas hematoloģiskas pārmaiņas: neitropēnija, trombocitopēnija un anēmija, vairumā gadījumu to var novērst, mainot devu un lietojot augšanas faktorus; reti ir nepieciešama ārstēšanas priekšlaicīga pārtraukšana. ANS līmeņa pazeminināšanās <500 šūnas/mm^3 tika novērota 13% un 11% pacientu, kuri attiecīgi saņēma Pegasys monoterapiju vai kombinēto terapiju. Trombocītu skaita samazināšanās <50 000 šūnas/mm^3 tika novērota 10% un 8% pacientu, kuri attiecīgi saņēma Pegasys monoterapiju vai kombinēto terapiju. Anēmija (hemoglobīns <10 g/dl) tika konstatēta 7% un 14% pacientu, kuri attiecīgi saņēma Pegasys monoterapiju vai kombinēto terapiju.

<u>Pediatriskā populācija</u>

Hronisks B hepatīts

Klīniskajā pētījumā (YV25718) ar 111 pediatriskiem pacientiem (3 – 17 gadu vecumā), kuri tika ārstēti ar Pegasys 48 nedēļas, lietošanas drošuma profils atbilda pieaugušajiem ar HBH un pediatriskiem pacientiem ar HCH novērotajam.

Vidējās auguma un ķermeņa masas Z punktu skaita pārmaiņas atbilstoši vecumam, salīdzinot ar sākumstāvokli, pēc 48 ārstēšanas nedēļām pētījumā YV25718 ar Pegasys ārstētiem pacientiem bija -0,07 un -0,21 (attiecīgi n=108 un n=106), salīdzinājumā ar -0.01 un -0.08 (n=47 katrā) neārstētiem pacientiem. Pēc 48 Pegasys terapijas nedēļām auguma vai ķermeņa masas percentiles samazinājumu par vairāk nekā 15 percentilēm uz normatīvās augšanas līknes novēroja 6% pacientu augumam un 13% pacientu ķermeņa masai, savukārt neārstēto grupā tas bija 2% pacientu augumam un 9% ķermeņa masai. Īstermiņa (81% līdz 2 gadiem) un ilgtermiņa (82% līdz 5 gadiem) novērošanas pētījumos lielākajai daļai pacientu pēc terapijas novēroja augšanas atjaunošanos.

Hronisks C hepatīts

Klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 114 pediatriski pacienti (vecumā no 5 līdz 17 gadiem), kas lietoja tikai Pegasys vai Pegasys kombinācijā ar ribavirīnu (skatīt 5.1. apakšpunktu), deva bija jāmaina aptuveni vienai trešdaļai pacientu, visbiežāk neitropēnijas un anēmijas dēļ. Kopumā pediatriskiem pacientiem novērotās drošuma īpašības bija tādas pašas kā pieaugušajiem. Pediatriskā pētījumā visbiežākās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kas līdz 48 nedēļas ilgi saņēma kombinēto terapiju ar Pegasys un ribavirīnu, bija gripai līdzīga saslimšana (91%), galvassāpes (64%), kuņģa un zarnu trakta traucējumi (56%) un reakcija ievadīšanas vietā (45%). Visu šajā terapijas grupā (n=55) ziņoto blakusparādību uzskaitījumu skatīt 10. tabulā. Septiņi pacienti, kas 48 nedēļas ilgi lietoja Pegasys un ribavirīna kombināciju, zāļu lietošanu pārtrauca drošuma dēļ (depresija, psihiatriskā izmeklēšanā konstatētās patoloģijas, pārejošs aklums, eksudāts tīklenē, hiperglikēmija, 1. tipa cukura diabēts un anēmija). Vairums pētījumā ziņoto blakusparādību bija vieglas vai vidējas smaguma pakāpes. Par

smagām blakusparādībām ziņots diviem pacientiem Pegasys un ribavirīna kombinētās terapijas grupā (hiperglikēmija un holecistektomija).

Pediatriskiem pacientiem tika novērots augšanas nomākums (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pediatriskiem pacientiem Pegasys un ribavirīna kombinētās terapijas grupā pēc 48 nedēļu ilgas terapijas novēroja ķermeņa masas un auguma palielināšanās kavēšanos, salīdzinot ar pētījuma sākumu. Terapijas laikā samazinājās pacienta ķermeņa masai un augumam atbilstošās normatīvās populācijas percentiles. Divu gadu novērošanas perioda beigās pēc terapijas pabeigšanas vairums pacientu pēc ķermeņa masas un auguma atkal atbilda normatīvajām augšanas līknes percentilēm, kā tas bija pētījuma sākumā (vidējā ķermeņa masa vecuma percentilei bija 64% pētījuma sākumā un 60% 2 gadus pēc terapijas beigām; vidējā auguma percentile bija 54% pētījuma sākumā un 56% 2 gadus pēc ārstēšanas). Terapijas beigās 43% pētījuma dalībnieku ķermeņa masas percentile bija samazinājusies par 15 percentilēm vai vairāk, bet 25% (13 no 53) pētījuma dalībnieku auguma percentile bija samazinājusies par vismaz 15 percentilēm, salīdzinot ar normatīvo augšanas līkni. Divus gadus pēc Pegasys lietošanas 16% (6 no 38) pacientu vēl arvien bija vismaz 15 percentiles zem savas sākotnējas ķermeņa masas līknes, bet 11% (4 no 38) pētījuma dalībnieku – vismaz 15 percentiles zem savas sākotnējās auguma līknes.

55% (21 no 38) pētījuma dalībnieku, kas pabeidza sākotnējo pētījumu, iesaistījās ilgtermiņa uzraudzības pētījumā, kas turpinājās līdz 6 gadiem pēc terapijas. Pētījumā tika pierādīts, ka augšanas atjaunošanās pēc terapijas beigām, kāda tika novērota 2 gadus pēc terapijas, saglabājās līdz 6 gadiem pēc terapijas. Dažiem pētījuma dalībniekiem, kuri 2 gadus pēc terapijas bija vairāk nekā 15 percentiles zem sākotnējās auguma līknes, augums atjaunojās līdz sākotnējai līknei pielīdzināmām percentilēm, vai arī tika atklāts ar terapiju nesaistīts augšanas nomākuma cēlonis. Nav pietiekamu datu, lai secinātu, ka augšanas nomākums sakarā ar Pegasys lietošanu vienmēr ir atgriezenisks.

10. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām pētījumā NV17424 ziņots ar HCV inficētiem pediatriskiem pacientiem un kas tikušas saistītas ar Pegasys un ribavirīna lietošanu

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži
Infekcijas un infestācijas		Infekciozā mononukleoze, streptokoku faringīts, gripa, vīrusu gastroenterīts, kandidoze, gastroenterīts, zoba abscess, mieža grauds, urīnceļu infekcija, nazofaringīts,
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta apetīte	Hiperglikēmija, 1. tipa cukura diabēts
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Depresija, trauksme, halucinācijas, patoloģiska uzvedība, agresija, dusmas, uzmanības deficīta / hiperaktivitātes traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Reibonis, uzmanības traucējumi, migrēna
Acu bojājumi		Pārejošs aklums, tīklenes eksudāts, redzes traucējumi, acu kairinājums, acu sāpes, acu nieze
Ausu un labirinta bojājumi		Auss sāpes

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Dispnoja, deguna asiņošana
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Kuņģa un zarnu trakta bojājumi	Sāpes vēdera augšdaļā, stomatīts, slikta dūša, aftozs stomatīts, mutes dobuma saslimšana
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi, nieze, alopēcija	Sejas pietūkums, medikamentozi izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muskuļu un skeleta sāpes	Muguras sāpes, sāpes ekstremitātēs
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Dizūrija, urīna nesaturēšana, urīnceļu saslimšana
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Izdalījumi no maksts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Gripai līdzīga saslimšana, reakcija injekcijas vietā, uzbudināmība, nespēks	Paaugstināta ķermeņa temperatūra, hematoma asinsvada punkcijas vietā, sāpes
Izmeklējumi		Patoloģiska atrade psihiatriskā izmeklējumā
Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas		Zoba ekstrakcija, holecistektomija
Sociālie apstākļi		Mācīšanās traucējumi

Laboratoriskās vērtības
Hemoglobīna līmeņa, neitrofilo leikocītu, trombocītu skaita samazināšanās un AlAT līmeņa paaugstināšanās dēļ var būt nepieciešama devas samazināšana vai pilnīga terapijas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Vairums laboratorisko rādītāju, kuru patoloģija tika konstatēta klīniskā pētījumā, atguva sākotnējo līmeni drīz pēc terapijas pārtraukšanas.

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 jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņots par pārdozēšanu, ievadot 2 injekcijas ar dienas starplaiku (nevis nedēļas pārtraukumu) un pat katru dienu vienu nedēļu ilgi (t.i., 1 260 mikrogrami nedēļā). Nevienam no šiem pacientiem netika novērotas neparastas, nopietnas vai ārstēšanu ierobežojošas blakusparādības. Klīniskos pētījumos pacientiem ar nieru šūnu karcinomu un hronisku mieloleikozi tika ievadītas pat attiecīgi 540 un 630 mikrogramu nedēļas devas. Devu ierobežojoša toksiska ietekme bija nespēks, aknu enzīmu paaugstināšanās, neitropēnija un trombocitopēnija, kas atbilst tai, kādu novēro pēc interferona terapijas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnstimulējoši līdzekļi, interferoni, ATĶ kods: L03A B11

Darbības mehānisms

Alfa-2a peginterferonu (Pegasys) veido PEG reaģētājviela (bis-monometoksipolietilēnglikols), kas saistīta ar alfa-2a-interferonu. *In vitro* Pegasys piemīt pretvīrusu un pretproliferatīva darbība, kas ir raksturīga alfa-2a interferonam.

Alfa-2a interferons ir konjugēts ar bis-[monometoksipolietilēnglikolu], aizstājot vienu polimēra molu ar vienu olbaltuma molu. Vidējā molekulmasa ir aptuveni 60 000, no kuras olbaltuma daļa veido aptuveni 20 000.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pacientiem ar C hepatītu, kas saņēmuši terapiju ar 180 mikrogramiem Pegasys un kuriem bija atbildes reakcija, HCV RNS koncentrācija samazinās divfāziskā veidā. Pacientiem, kas sasniedz ilgstošu atbildes reakciju, pirmā samazināšanās fāze rodas 24-36 stundas pēc pirmās Pegasys devas un otro samazināšanās fāzi novēro turpmāko 4-16 nedēļu laikā. Pacientiem, kas tika ārstēti ar ribavirīna un alfa-2a peginterferona vai alfa interferona kombinētu terapiju, ribavirīns būtiski neietekmēja sākotnējo vīrusa kinētiku pirmo 4-6 nedēļu laikā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Īstā policitēmija un esenciālā trombocitēmija

Efektivitātes rezultāti galvenokārt iegūti, balstoties uz divu prospektīvu, pētnieku ierosinātu, atklātu pētījumu MPD-RC 112 un MPD-RC 111 bibliogrāfiskajiem datiem.

Pētījums MPD-RC 112
Randomizētā, pētnieka ierosinātā, atklātā, daudzcentru, 3. fāzes pētījumā, ko organizēja Mieloproliferatīvo slimību izpētes konsorcijs (*Myeloproliferative Disorders Research Consortium*, MPD-RC), hidroksiurīnvielu (HU) salīdzināja ar PEG-IFN-α-2a, lietojot iepriekš neārstētiem (IN) augsta riska pacientiem ar esenciālo trombocitēmiju (ET, n=81) vai īsto policitēmiju (PV, n=87) (NCT01259856/MPD-RC 112). Primārais mērķa kritērijs bija pilnīgas atbildes reakcijas (*complete response*, CR) rādītājs saskaņā ar Eiropas *LeukaemiaNet* (ELN) kritērijiem pēc 12 ārstēšanas mēnešiem. CR bija definēta kā trombocītu skaits <400x10^9/l, HCT <45% bez flebotomijas tikai PV pacientiem, leikocītu skaits <10x10^9/l, splenomegālijas uzlabošanās un ar slimību saistīto simptomu (mikrovaskulāro traucējumu, galvassāpju un niezes) uzlabošanās. Pacienti paši ievadīja PEG-IFN-α-2a subkutāni, sākot ar 45 mikrogramiem/nedēļā un pakāpeniski palielinot devu par 45 mikrogramiem katru mēnesi līdz maksimālajai devai 180 mikrogrami/nedēļā. HU sākotnējā deva bija 500 mg divas reizes dienā.
Kopumā 168 pacienti tika iekļauti un randomizēti ārstēšanas grupās (86 HU, 82 PEG-IFN-α-2a). Sākuma stāvoklī vidējais vecums bija attiecīgi 63 gadi un 60 gadi un vidējais ET/PV ilgums bija attiecīgi 3,1 mēnesis un 2,6 mēneši HU un PEG-IFN-α-2a grupās. Ārstēšanas ilguma mediāna bija attiecīgi 81,0 nedēļas un 94,6 nedēļas HU un PEG-IFN-α-2a grupās. Septiņdesmit četri procenti pacientu HU grupā un 87% pacientu PEG-IFN-α-2a grupā saņēma ārstēšanu 12 mēnešus vai ilgāk. Atbildes reakcija pētījuma ārstēšanas grupās ir apkopota 11. tabulā.

11. tabula. Atbildes reakcijas salīdzinājums ārstēšanas grupās pēc 12 mēnešiem pētījumā MPD-RC 112

	HU (n=86), %	PEG (n=82), %
Pilnīga atbildes reakcija (*complete response*, CR)	32 (37%)	29 (35%)
ET	19 (45%)	17 (44%)
PV	13 (30%)	12 (28%)

Pētījums MPD-RC 111
Šajā vienas grupas, atklātā, daudzcentru, 2. fāzes pētījumā, ko arī organizēja MPD-RC, vērtēja PEG-IFN-α-2a terapijas hematoloģisko atbildes reakciju 50 PV un 65 ET pacientiem, kuriem novērota rezistence pret HU vai tās nepanesamība (NCT01259817/MPD-RC 111). Primārais mērķa kritērijs bija CR vai PR rādītājs pēc 12 ārstēšanas mēnešiem saskaņā ar ELN kritērijiem. Pacienti paši ievadīja PEG-IFN-α-2a subkutāni, sākot ar 45 mikrogramiem/nedēļā un pakāpeniski palielinot devu par 45 mikrogramiem katru mēnesi līdz maksimālajai devai 180 mikrogrami/nedēļā. Ārstēšanas ilguma mediāna ET un PV pacientiem bija attiecīgi 78,5 mēneši un 82 mēneši.

ET pacientu grupā CR un PR pēc 12 mēnešiem sasniedza 28 (43,1%) un 17 (26,2%) pacienti, kopējās atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate*, ORR) bija 69,2% (95% TI, 56,6%-80,0%). PV pacientu grupā CR sasniedza 11 (22%) pacienti un PR sasniedza 19 (38%) pacienti, ORR bija 60% (95% TI, 45,2%-73,6%).

Pediatriskā populācija
Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Pegasys visās pediatriskās populācijas apakšgrupās par īstās policitēmijas un esenciālās trombocitēmijas ārstēšanu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Hronisks B hepatīts

Atbildes reakcijas paredzamība

Deviņu Pegasys klīnisko pētījumu (n=1 423) pacienta līmeņa meta-analīze par CHB HBeAg-pozitīviem un HBeAg-negatīviem pacientiem parādīja, ka noteiktu genotipu gadījumā HBsAg un HBV DNS līmeņi terapijas 12. nedēļā ļauj prognozēt terapijas galarezultātu 24. nedēļā pēc terapijas. Šo biomarķieru veiktspējas parametri ir norādīti 12. tabulā. Viens biomarķieris ar robežvērtību visu veiktspējas parametru (negatīvā prognostiskā vērtība [NPV], jutība, specifiskums) un praktisko parametru (vienkāršība, ērtība) optimizēšanai nav identificējams. Lēmums par terapijas agrīnu pārtraukšanu jāvērtē konkrētas klīniskās situācijas kontekstā.

HBeAg-pozitīviem pacientiem ar B un C genotipa HBV infekciju HBsAg > 20 000 SV/ml vai HBV DNS > 8 $\log_{10}$ SV/ml 12. nedēļā pēc terapijas uzsākšanas ir saistīts ar lielu iespēju, ka neizdosies sasniegt HBeAg serokonversiju un HBV-DNS <2 000 SV/ml 24 nedēļas pēc terapijas (NPV > 90%). HBV infekcijas A un D genotipa apakšgrupas nebija pietiekami lielas, lai tās analizētu.

HBeAg-negatīviem pacientiem ar D genotipa HBV infekciju HBsAg > 20 000 SV/ml vai HBV DNS > 6,5 $\log_{10}$ SV/ml 12. nedēļā pēc terapijas uzsākšanas ir saistīts ar lielu iespēju, ka neizdosies sasniegt HBV-DNS <2 000 SV/ml un AlAT normalizēšanos 24. nedēļā pēc terapijas. HBV infekcijas A genotipa apakšgrupa nebija pietiekami liela, lai to analizētu. Biomarķieris ar pieņemamu veiktspēju HBeAg-negatīviem pacientiem ar B vai C genotipa HBV infekciju nav identificējams.

Var apsvērt domu par citiem publikācijās minētajiem ar terapiju saistītiem biomarķieriem, kas varētu prognozēt Pegasys terapijas galarezultātu.

12. tabula. Individuālu biomarķieru veiktspēja terapijas 12. nedēļā CHB HBeAg-pozitīviem un HBeAg-negatīviem pacientiem atkarībā no genotipa

Genotips	Robežvērtība (SV/ml)	NPV	Jutība	Specifiskums
HBeAg-pozitīvi pacienti[(a)]				
B	HBsAg > 20 000	0,93	0,96	0,23
	HBV DNS > 8 $\log_{10}$	0,90	0,94	0,26
C	HBsAg > 20 000	0,96	0,97	0,22
	HBV DNS > 8 $\log_{10}$	0,98	0,98	0,19

Genotips	Robežvērtība (SV/ml)	NPV	Jutība	Specifiskums
HBeAg-negatīvi pacienti[(a)]				
D	HBsAg > 20 000	0,91	0,94	0,16
	HBV DNS > 6,5 $\log_{10}$	1,00	1,00	0,11

NPV= negatīvā prognostiskā vērtībā; Jutība = % visu pacientu ar atbildes reakciju, kuri nesasniedza pārtraukšanas kritēriju; Specifiskums = % visu pacientu bez atbildes reakcijas, kuri sasniedza pārtraukšanas kritēriju.
(a) Atbildes reakcija uz ārstēšanu HBeAg-pozitīviem pacientiem tika definēta kā HBeAg serokonversija (definēta kā HBeAg zudums un anti-HBe klātbūtne) + HBV DNS <2 000 SV/ml 6 mēnešus pēc terapijas, bet atbildes reakcija uz terapiju HBeAg-negatīviem pacientiem tika definēta kā HBV DNS < 2 000 SV/ml + AlAT normalizēšanās 6 mēnešus pēc terapijas.

Visos klīniskos pētījumos iekļāva pacientus ar HBH un aktīvu vīrusu replikāciju, ko apstiprināja ar HBV DNS, paaugstinātu AlAT un aknu biopsijas rezultātiem, kas liecināja par hronisku hepatītu. WV16240 pētījumā iekļāva HBeAg-pozitīvus pacientus, bet WV16241 pētījumā – HBeAg- negatīvus un anti-HBe-pozitīvus pacientus. Abos pētījumos terapijas ilgums bija 48 nedēļas ar 24 nedēļu ilgu novērošanas periodu. Abos pētījumos salīdzināja Pegasys plus placebo, Pegasys plus lamivudīns un lamivudīna monoterapiju. Šajos klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti, kuri bija vienlaicīgi inficēti ar HBV-CIV.

13. tabulā attēloti abu pētījumu atbildes reakcijas rādītāji novērošanas perioda beigās. WV16240 pētījumā primārie efektivitātes rādītāji bija HBeAg serokonversija un HBV-DNS līmenis mazāks par 10^5 kopijām/ml. WV16241 pētījumā primārie efektivitātes rādītāji bija AlAT normalizēšanās un HBV-DNS līmenis mazāks par 2 x 10^4 kopijām/ml. HBV DNS mērīja ar COBAS AMPLICOR HBV MONITOR testiem (noteikšanas limits 200 kopijas/ml).

Kopumā 283/1 351 (21%) pacientiem bija progresējoša fibroze vai ciroze, bet 85/1 351 (6%) - ciroze. Atbildes reakcijas rādītāji šiem pacientiem un pacientiem bez progresējošas fibrozes vai cirozes neatšķīrās.

13. tabula. Seroloģiskās, viroloģiskās un bioķīmiskās atbildes reakcijas hroniska B hepatīta pacientiem

	HBeAg pozitīvi pacienti Pētījums WV16240			**HBeAg negatīvi/anti-HBe pozitīvi pacienti Pētījums WV16241**		
Atbildes reakcijas rādītāji	**Pegasys** 180 mikrogrami un **placebo** (N=271)	**Pegasys** 180 mikrogrami un **lamivudīns** 100 mg (N=271)	**Lamivudīns** 100 mg (N=272)	**Pegasys** 180 mikrogrami un **placebo** (N=177)	**Pegasys** 180 mikrogrami un **lamivudīns** 100 mg (N=179)	**Lamivudīns** 100 mg (N=181)
HBeAg serokonversija	32%#	27%	19%	N	N	N
HBV DNS Atbildes reakcija*	32%#	34%	22%	43%#	44%	29%
ALAT normalizācija	41%#	39%	28%	59%#	60%	44%
HBsAg serokonversija	3%#	3%	0%	3%	2%	0%

*HBsAg-pozitīviem pacientiem: HBV DNS < 10^5 kopijas/ml.
HBeAg negatīviem/anti-HBe pozitīviem pacientiem: HBV DNS < 2 x 10^4 kopijas/ml.

p vērtība (salīdzinot ar lamivudīnu) $\leq$ 0,01 (stratificēts Cochran-Mantel-Haenszel tests).

Histoloģiskā atbildes reakcija bija līdzīga katra pētījuma visās trijās terapijas grupās, tomēr pacientiem, kuriem 24 nedēļas pēc terapijas beigām novēroja ilgstošu atbildes reakciju, bija daudz lielāka iespēja uzrādīt histoloģisku uzlabošanos.

Visi pacienti, kas pabeidza 3. fāzes pētījumus, bija piemēroti iekļaušanai ilgstošā novērošanas pētījumā (WV16866). WV16240 pētījuma pacientiem, kas saņēma Pegasys monoterapiju un iesaistījās ilgstošā novērošanas pētījumā, ilgstošas HBeAg serokonversijas rādītājs 12 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas bija 48% (73/153). Pacientiem, kas saņem Pegasys monoterapiju WV16241 pētījumā,

HBV DNS atbildes reakcijas rādītājs un AlAT normalizēšanās12 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas bija attiecīgi 42% (41/97) un 59% (58/99).

Hronisks C hepatīts

Atbildes reakcijas paredzamība
Lūdzu skatīt 4.2. apakšpunktu, 2. tabulu.

Deva un atbildes reakcija monoterapijas gadījumā
180 mikrogramu deva, tieši salīdzinot ar 90 mikrogramu devu, bija saistīta ar labāku ilgstošu viroloģisku atbildes reakciju pacientiem ar cirozi, bet pētījumā pacientiem bez cirozes ļoti līdzīgus rezultātus ieguva, lietojot 135 mikrogramu un 180 mikrogramu devas.

Apstiprinoši klīniskie pētījumi iepriekš neārstētiem pieaugušajiem pacientiem
Visos klīniskos pētījumos tika iekļauti ar interferonu iepriekš neārstēti HCH pacienti, kuriem diagnoze apstiprināta ar nosakāmu HCV RNS līmeni plazmā, paaugstinātu AlAT līmeni (izņemot NR16071 pētījumu) un hroniskam hepatītam atbilstošu aknu biopsijas rezultātu. NV15495 pētījumā īpaši tika iekļauti pacienti ar histoloģisku cirozes diagnozi (aptuveni 80%) vai ar pāreju cirozē (aptuveni 20%). NR15961 pētījumā tika iekļauti tikai pacienti, kas bija inficēti gan ar CIV, gan HCV (skatīt 22. tabulu). Šiem pacientiem bija stabila CIV izraisīta slimība, un vidējais CD4 T šūnu skaits bija apmēram 500 šūnas/µl.

Informāciju par ārstēšanas shēmām, terapijas ilgumu un pētījuma rezultātiem pacientiem ar HCV monoinfekciju un pacientiem ar vienlaicīgu CIV-HCV infekciju skatīt 14., 15., 16. un 22. tabulā. Viroloģiskā atbildes reakcija tika definēta kā nenosakāma HCV RNS, mērot ar COBAS AMPLICOR™ HCV Test, versija 2,0 (noteikšanas robeža 100 kopijas/ml, kas atbilst 50 starptautiskām vienībām/ml), un ilgstoša atbildes reakcija tika definēta kā viens negatīvs paraugs aptuveni 6 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas.

14. tabula. Viroloģiskā atbildes reakcija HCH pacientiem

	Pegasys monoterapija				**Pegasys kombinēta terapija**		
	Bez cirozes un cirozes gadījumā		**Cirozes gadījumā**		**Bez cirozes un cirozes gadījumā**		
	NV15496 + NV15497 + NV15801 pētījumi		**NV15495 pētījums**		**NV15942 pētījums**	**NV15801 pētījums**	
	Pegasys 180 mikro-grami (N = 701) 48 nedēļas	**Alfa-2a interferons** 6 milj. SV/3 milj. SV un 3 milj SV (N = 478) 48 nedēļas	**Pegasys** 180 mikro-grami (N = 87) 48 nedēļas	**Alfa-2a interferons** 3 milj. SV (N = 88) 48 nedēļas	***Pegasys*** 180 mikro-grami un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg (N = 436) 48 nedēļas	***Pegasys*** 180 mikro-grami un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg (N = 453) 48 nedēļas	**Alfa-2b interferons** 3 milj. SV un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg (N = 444) 48 nedēļas
Atbildes reakcija terapijas beigās	55 - 69%	22 - 28%	44%	14%	68%	69%	52%
Kopējā ilgstoša atbildes reakcija	28 - 39%	11 - 19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

* Atšķirības 95% TI: 11% - 33% p (stratificēts Cochran-Mantel-Haenszel tests) = 0,001
** Atšķirības 95% TI: 3% - 16% p (stratificēts Cochran-Mantel-Haenszel tests) = 0,003

15. tabulā un 16. tabulā ir apkopota informācija par viroloģisko atbildes reakciju pacientiem, kas inficēti tikai ar HCV un ārstēti ar Pegasys un ribavirīna kombinētu terapiju, ņemot vērā genotipu un vīrusu slodzi pirms ārstēšanas, kā arī genotipu, vīrusu slodzi pirms ārstēšanas un strauju viroloģisko atbildes reakciju 4. nedēļā. NV15942 pētījuma rezultāti sniedz pamatojumu ārstēšanas shēmu ieteikšanai, ņemot vērā genotipu, sākotnējo vīrusu slodzi un viroloģisko atbildes reakciju 4. nedēļā (skatīt 1., 15. un 16. tabulu).
Atšķirību starp ārstēšanas shēmām parasti neietekmēja aknu cirozes esamība/neesamība; tādēļ ārstēšanas ieteikumi 1., 2. vai 3. genotipa infekcijas gadījumā nav atkarīgi no šī sākotnējā rādītāja.

15. tabula. Ilgstoša viroloģiska atbildes reakcija, pamatojoties genotipu un vīrusu slodzi pirms ārstēšanas, pēc Pegasys un ribavirīna kombinētas terapijas HCH pacientiem

	NV15942 pētījums				**NV15801 pētījums**	
	Pegasys 180 mikrogrami un **Ribavirīns** 800 mg 24 nedēļas	**Pegasys** 180 mikrogrami un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg 24 nedēļas	**Pegasys** 180 mikrogrami un **Ribavirīns** 800 mg 48 nedēļas	**Pegasys** 180 mikrogrami un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg 48 nedēļas	**Pegasys** 180 mikrogrami un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg 48 nedēļas	**Alfa-2b interferons** 3 milj. SV un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg 48 nedēļas
1. genotips	29% (29/101)	42% (49/118)*	41% (102/250)*	52% (142/271)*	45% (134/298)	36% (103/285)
Zema vīrusu slodze	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Augsta vīrusu slodze	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
2./3. genotips	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Zema vīrusu slodze	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Augsta vīrusu slodze	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
4. genotips	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Zema vīrusu slodze = ≤ 800 000 SV/ml; augsta vīrusu slodze = > 800 000 SV/ml.
*Pegasys 180 mikrogrami un ribavirīns 1 000/1 200 mg 48 nedēļas, salīdzinot ar Pegasys 180 mikrogrami un ribavirīns 800 mg 48 nedēļas: izredžu attiecība (95% TI) = 1,52 (1,07 – 2,17). P (stratificēts Cochran-Mantel-Haenszel tests) = 0,020.
* Pegasys 180 mikrogrami un ribavirīns 1 000/1 200 mg 48 nedēļas, salīdzinot ar Pegasys 180 mikrogrami un ribavirīns 1 000/1 200 mg 24 nedēļas: izredžu attiecība (95% TI) = 2,12 (1,30 – 3,46). P (stratificēts Cochran-Mantel-Haenszel tests) = 0,002.

Iespēju saīsināt ārstēšanas ilgumu līdz 24 nedēļām 1. un 4. genotipa pacientiem, pamatojoties uz ilgstošu strauju viroloģisku atbildes reakciju 4. nedēļā, pārbaudīja NV 15942 un ML17131 pētījumā (skatīt 16. tabulu).

16. tabula. Ilgstoša viroloģiska atbildes reakcija, pamatojoties strauju viroloģisku atbildes reakciju 4. nedēļā 1. un 4. genotipam pēc Pegasys un ribavirīna kombinētas terapijas HCH pacientiem

	Pētījums NV15942		**Pētījums ML17131**
	Pegasys 180 mikrogrami un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg 24 nedēļas	**Pegasys** 180 mikrogrami un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg 48 nedēļas	**Pegasys** 180 mikrogrami un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg 24 nedēļas
1. genotips SVA Zema vīrusu slodze Augsta vīrusu slodze	90% (28/31) 93% (25/27) 75% (3/4)	92% (47/51) 96% (26/27) 88% (21/24)	77% (59/77) 80% (52/65) 58% (7/12)
1. genotips nav SVA Zema vīrusu slodze Augsta vīrusu slodze	24% (21/87) 27% (12/44) 21% (9/43)	43% (95/220) 50% (31/62) 41% (64/158)	- - -
4. genotips SVA	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
4. genotips nav SVA	(3/6)	(4/6)	-

Zema vīrusu slodze = ≤ 800 000 SV/ml; augsta vīrusu slodze = > 800 000 SV/ml.
SVA = strauja viroloģiska atbildes reakcija (HCV RNS nenosakāms) 4. nedēļā un HCV RNS nenosakāms 24. nedēļā.

Lai arī ierobežoti, dati liecina, ka ārstēšanas ilguma saīsināšana līdz 24 nedēļām var būt saistīta ar augstāku recidīvu risku (skatīt 17. tabulu).

17. tabula. Viroloģiskās atbildes reakcijas recidīvs ārstēšanas beigās grupā ar strauju viroloģisku atbildes reakciju

	Pētījums NV15942		**Pētījums NV15801**
	Pegasys 180 mikrogrami un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg 24 nedēļas	**Pegasys** 180 mikrogrami un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg 48 nedēļas	**Pegasys** 180 mikrogrami un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg 48 nedēļas
1. genotips SVA Zema vīrusu slodze Augsta vīrusu slodze	6,7% (2/30) 3,8% (1/26) 25% (1/4)	4,3% (2/47) 0% (0/25) 9,1%(2/22)	0% (0/24) 0% (0/17) 0% (0/7)
4. genotips SVA	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Iespēja saīsināt terapijas ilgumu līdz 16 nedēļām ar 2. vai 3. genotipu inficētiem pacientiem tika novērtēta NV17317 pētījumā, pamatojoties uz viroloģisku atbildes reakciju ilgtermiņā, kāda novērota pacientiem ar strauju viroloģisku atbildes reakciju 4. nedēļā (skatīt 18. tabulu).

NV17317 pētījumā, kurā piedalījās ar 2. vai 3. vīrusa genotipu inficēti pacienti, visi pacienti saņēma Pegasys 180 µg s.c. vienu reizi nedēļā un ribavirīnu 800 mg , un tika randomizēti 16 nedēļu vai 24 nedēļu ilgai ārstēšanai. Kopumā 16 nedēļas ilgas ārstēšanas rezultātā tika iegūta zemāka ilgstoša viroloģiska atbildes reakcija (65 %), salīdzinot ar ārstēšanu 24 nedēļu garumā (76%) (p<0,0001).

Ilgstoša viroloģiskā atbildes reakcija ilgtermiņā pēc 16 nedēļu ilgas terapijas un pēc 24 nedēļu ilgas terapijas arī tika pētīta retrospektīvā apakšgrupu analīzē, iekļaujot pacientus, kuri 4. nedēļā bija HCV RNS negatīvi un kuriem sākotnēji bija bijusi MVS (skatīt 18. tabulu).

18. tabula. Ilgstoša viroloģiska atbildes reakcija — un pamatojoties uz strauju viroloģisku atbildes reakciju 4. nedēļā 2. vai 3. genotipa HCH pacientiem pēc Pegasys kombinētās terapijas ar ribavirīnu

Pētījums NV17317				
	Pegasys 180 mikrogrami un **ribavirīns** 800 mg 16 nedēļas	**Pegasys** 180 mikrogrami un **ribavirīns** 800 mg 24 nedēļas	Terapijas atšķirība [95%TI]	p vērtība
2. vai 3. genotips	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5% ; -0,06%]	P<0,0001
2. vai 3. genotips, SVA Zema vīrusu slodze Augsta vīrusu slodze	82% (378/461) 89% (147/166) 78% (231/295)	90% (370/410) 94% (141/150) 88% (229/260)	-8,2% [-12.8% ; -3,7%] -5,4% [-12% ; 0,9%] -9,7% [-15,9% ;-3,6%]	P=0,0006 P=0,11 P=0,002

Zema vīrusu slodze = ≤ 800 000 SV/ml; augsta vīrusu slodze = > 800 000 SV/ml
SVA = strauja viroloģiska atbildes reakcija (HCV RNS nenosakāms) 4. nedēļā

Pašlaik nav skaidrs, vai lielāka ribavirīna deva (piemēram, 1 000/1 200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai) izraisa augstāku viroloģiskās atbildes reakcijas rādītāju nekā deva 800 mg dienā, ja ārstēšanu saīsina līdz 16 nedēļām.

Dati liecina, ka terapijas saīsināšana līdz 16 nedēļām ir saistīta ar lielāku recidīva risku (skatīt 19. tabulu).

19. tabula. Viroloģiskās atbildes reakcijas recidīvs pēc terapijas pabeigšanas 2. vai 3. genotipa pacientiem ar strauju viroloģisku atbildes reakciju

Pētījums NV17317				
	Pegasys 180 mikrogrami un **ribavirīns** 800 mg 16 nedēļas	**Pegasys** 180 mikrogrami un **ribavirīns** 800 mg 24 nedēļas	Terapijas atšķirība [95%TI]	p vērtība
2. vai 3. genotips, SVA Zema vīrusu slodze Augsta vīrusu slodze	15% (67/439) 6% (10/155) 20% (57/284)	6% (23/386) 1% (2/141) 9% (21/245)	9.3% [5,2% ; 13,6%] 5% [0,6% ; 10,3%] 11.5% [5,6% ; 17,4%]	P<0,0001 P=0,04 P=0,0002

Zema vīrusu slodze = ≤ 800 000 SV/ml; augsta vīrusu slodze = > 800 000 SV/ml.
SVA = strauja viroloģiska atbildes reakcija (HCV RNS nenosakāms) 4. nedēļā.

Augstāka Pegasys efektivitāte, salīdzinot ar alfa-2a interferonu, pierādīta arī histoloģiskās atbildes reakcijas ziņā, tostarp pacientiem ar cirozi un/vai vienlaicīgu CIV-HCV infekciju.

Hroniska C hepatīta pieaugušie pacienti, kuriem nebija atbildes reakcijas uz iepriekšēju terapiju
MV17150 pētījumā pacienti, kuriem nebija atbildes reakcijas uz iepriekšēju terapiju ar pegilētu alfa-2b interferonu un ribavirīnu, tika randomizēti četrām dažādām ārstēšanām:

- Pegasys 360 mikrogrami nedēļā 12 nedēļas, kam seko 180 mikrogrami nedēļā turpmākās 60 nedēļas;
- Pegasys 360 mikrogrami nedēļā 12 nedēļas, kam seko 180 mikrogrami nedēļā turpmākās 36 nedēļas;
- Pegasys 180 mikrogrami nedēļā 72 nedēļas
- Pegasys 180 mikrogrami nedēļā 48 nedēļas.

Visi pacienti saņēma ribavirīnu (1 000 vai 1 200 mg dienā) kombinācijā ar Pegasys. Visas ārstēšanas grupas novēroja 24 nedēļas bez ārstēšanas.

Daudzfaktoru regresijas un apvienotu grupu analīzes, kurās vērtē ārstēšanas ilguma ietekmi un ierosinošās devas lietošanu, skaidri atklāja, ka 72 nedēļas ilga ārstēšana ir galvenais apstāklis ilgstošas viroloģiskas atbildes reakcijas sasniegšanai. Ilgstošas viroloģiskas atbildes reakcijas (IVA) atšķirības,

kas pamatojas uz ārstēšanas ilgumu, demogrāfiskiem rādītājiem un labāko atbildes reakciju uz iepriekšēju ārstēšanu, norādītas 20. tabulā.

20. tabula. Viroloģiskā atbildes reakcija (VA) un ilgstoša viroloģiskā atbildes reakcija (IVA) 12. nedēļā pēc ārstēšanas ar Pegasys un ribavirīna kombinēto terapiju pacientiem, kuriem nebija atbildes reakcijas uz alfa-2b peginterferonu kopā ar ribavirīnu

Pētījums MV17150			
	Pegasys 360/180 vai 180 mikrogrami un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg 72 vai 48 nedēļas (N = 942) **Pacienti ar VA 12. nedēļā [a] (N = 876)**	**Pegasys** 360/180 vai 180 mikrogrami un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg 72 nedēļas (N = 473) **IVA pacientiem ar VA 12. nedēļā [b] (N = 100)**	**Pegasys** 360/180 vai 180 mikrogrami un **Ribavirīns** 1 000/1 200 mg 48 nedēļas (N = 469) **IVA pacientiem ar VA 12. nedēļā [b] (N = 57)**
Kopējā	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Zema vīrusu slodze	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
Augsta vīrusu slodze	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
1./4. genotips	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Zema vīrusu slodze	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
Augsta vīrusu slodze	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
2./3. genotips	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Zema vīrusu slodze	(2/5)	—	(1/2)
Augsta vīrusu slodze	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Cirozes stāvoklis			
Ciroze	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Nav cirozes	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
Labākā atbildes reakcija iepriekšējas ārstēšanas laikā			
$\geq 2\log_{10}$ HCV RNS samazināšanās	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
$<2\log_{10}$ HCV RNS samazināšanās	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Nav iepriekšējas labākās atbildes reakcijas	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Augsta vīrusu slodze = > 800 000 SV/ml, zema vīrusu slodze = ≤ 800 000 SV/ml.

a Pacienti, kas sasniedza vīrusa nomākumu (nenosakāms HCV RNS, < 50 SV/ml) 12. nedēļā tika vērtēti kā sasnieguši viroloģisku atbildes reakciju 12. nedēļā. Pacienti, kuriem nebija HCV RNS rezultāti 12. nedēļā, tika izslēgti no analīzes.

b Pacienti, kas sasniedza vīrusa nomākumu 12. nedēļā, bet kuriem nebija HCV RNS rezultāti novērošanas beigās, tika vērtēti kā nesasnieguši atbildes reakciju.

HALT-C pētījumā pacienti ar HCH un progresējošu fibrozi vai cirozi un bez atbildes reakcijas uz iepriekšēju ārstēšanu ar alfa interferonu vai pegilēta alfa interferona monoterapiju vai kombinētu terapiju ar ribavirīnu, tika ārstēti ar 180 mikrogramiem Pegasys nedēļā un 1 000/1 200 mg ribavirīna dienā. Pacienti, kuriem pēc 20 ārstēšanas nedēļām bija nenosakāms HCV RNS līmenis, turpināja lietot Pegasys un ribavirīna kombinētu terapiju pavisam 48 nedēļas un pēc ārstēšanas beigām tika novēroti 24 nedēļas. Ilgstošas viroloģiskas atbildes reakcijas varbūtība atšķīrās atkarībā no iepriekšējas ārstēšanas shēmas, skatīt 21. tabulu.

21. tabula. Ilgstoša viroloģiska atbildes reakcija HALT-C pētījumā pēc iepriekšējas ārstēšanas shēmas pacientiem bez atbildes reakcijas

Iepriekšēja ārstēšana	**Pegasys** 180 mikrogrami un **ribavirīns** 1 000/1 200 mg 48 nedēļas
Interferons	27% (70/255)
Pegilēts interferons	34% (13/38)
Interferons un ribavirīns	13% (90/692)
Pegilēts interferons un ribavirīns	11% (7/61)

Vienlaicīga CIV-HCV infekcija

Ar Pegasys monoterapiju un Pegasys un ribavirīna kombinēto terapiju ārstēto pacientu viroloģiskā atbildes reakcija, pamatojoties genotipu un vīrusu slodzi pirms ārstēšanas pacientiem ar vienlaicīgu CIV un HCV infekciju apkopota tālāk 22. tabulā.

22. tabula. Ilgstoša viroloģiska atbildes reakcija, pamatojoties genotipu un vīrusu slodzi, pēc Pegasys un ribavirīna kombinētas terapijas pacientiem ar vienlaicīgu CIV-HCV infekciju

NR15961 pētījums			
	Interferons alfa-2a 3 milj. SV un **Ribavirīns 800 mg** 48 nedēļas	**Pegasys** 180 mikrogrami un **Placebo** 48 nedēļas	**Pegasys** 180 mikrogrami un **Ribavirīns 800 mg** 48 nedēļas
Visi pacienti	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
1. genotips Zema vīrusu slodze Augsta vīrusu slodze	7% (12/171) 19% (8/42) 3% (4/129)	14% (24/175) 38% (17/45) 5% (7/130)	29% (51/176) 61% (28/46) 18% (23/130)
2./3. genotips Zema vīrusu slodze Augsta vīrusu slodze	20% (18/89) 27% (8/30) 17% (10/59)	36% (32/90) 38% (9/24) 35% (23/66)	62% (59/95) 61% (17/28) 63% (42/67)

Zema vīrusu slodze = ≤ 800 000 SV/ml; augsta vīrusu slodze = > 800 000 SV/ml

*Pegasys 180 mikrogrami un ribavirīns 800 mg, salīdzinot ar interferons alfa-2a 3 milj. SV un ribavirīns 800 mg: izredžu attiecība (95% TI) = 5,40 (3,42 – 8,54). P (stratificēts Cochran-Mantel-Haenszel tests) = < 0,0001

* Pegasys 180 mikrogrami un ribavirīns 800 mg, salīdzinot ar Pegasys 180 mikrogrami: izredžu attiecība (95% TI) = 2,89 (1,93 – 4,32). P (stratificēts Cochran-Mantel-Haenszel tests) = < 0,0001

* Interferons alfa-2a 3 milj. SV un ribavirīns 800 mg, salīdzinot ar Pegasys 180 mikrogrami: izredžu attiecība (95% TI) = 0,53 (0,33 – 0,85). P (stratificēts Cochran-Mantel-Haenszel tests) = < 0,0084

Turpmākā pētījumā (NV18209) pacientiem, kas bija inficēti ar 1. genotipa HCV un CIV, tika salīdzināta ārstēšana, lietojot 180 mikrogramus Pegasys nedēļā kopā ar vai nu 800 mg, vai 1 000 mg (<75 kg)/1 200 mg (≥75 kg) ribavirīna dienā 48 nedēļas. Pētījumā nebija plānots vērtēt efektivitāti . Drošums abās ribavirīna grupās bija līdzīgs un atbilda zināmajam Pegasys un ribavirīna kombinētas ārstēšanas drošumami un neuzrādīja nozīmīgas atšķirības, izņemot nelielu anēmijas biežuma palielināšanos lielas devas ribavirīna grupā.

HCV slimnieki, kuriem ir normāls AlAT līmenis

NR16071 pētījumā HCV slimnieki ar normālu AlAT līmeni tika randomizēti, lai saņemtu 180 mikrogramus Pegasys nedēļā un 800 mg ribavirīna dienā vai nu 24, vai 48 nedēļas, kam sekoja 24 nedēļas ilgs novērojumu periods, kurā netika veikta ārstēšana, vai 72 nedēļas ilgs periods bez ārstēšanas. Šī pētījuma terapijas grupās novērotā noturīgā viroloģiskā atbildes reakcija bija līdzīga NV15942 pētījuma atbilstošajās grupās reģistrētajai.

Pediatriskā populācija

Hronisks B hepatīts

Pētījums YV25718 tika veikts iepriekš neārstētiem 3 – 17 gadus veciem pediatriskiem pacientiem (51% < 12 g.v.) ar HBeAg pozitīvu HBH un AlAT > NAR, bet <10 x NAR divās asinsanalīzēs, kas tika veiktas ar ≥ 14 dienu intervālu, 6 mēnešu laikā pirms pirmās pētījuma zāļu devas lietošanas. Pacienti ar cirozi netika iekļauti šajā pētījumā. Kopā 151 pacients bez progresējušas fibrozes attiecībā 2:1 tika randomizēts Pegasys grupā (A grupa, n=101) vai kontrolgrupā bez terapijas (B grupa, n=50). Pacienti ar progresējušu fibrozi tika iedalīti Pegasys terapijas grupā (C grupa, n=10). Pacientus A un C grupā (n=111) ārstēja ar Pegasys vienu reizi nedēļā 48 nedēļas atbilstoši ĶVL kategorijām, bet pacientus B grupā novēroja 48 nedēļas (galvenais novērošanas periods). Pacientiem B grupā bija iespēja mainīt terapiju uz Pegasys pēc 48. galvenā novērošanas perioda nedēļas. Visus pacientus novēroja līdz 24 nedēļām pēc terapijas (A un C grupa) vai pēc galvenā novērošanas perioda (B grupa). Pēc 24. nedēļas novērošanas vizītes pacienti no A, B un C grupas sāka ilgtermiņa novērošanas periodu (ilga 5 gadus pēc terapijas beigām). Atbildes reakcijas rādītājs A un B grupā 24 nedēļu novērošanas beigās parādīts 23. tabulā. Efektivitātes atbildes reakcija C grupā pret ārstēšanu ar Pegasys atbilda A grupā novērotajai. Efektivitāte pašlaik nav noskaidrota pediatriskajiem pacientiem ar HBV genotipiem, izņemot A – D genotipiem.

23. tabula. Seroloģiskā, viroloģiskā un bioķīmiskā atbildes reakcija pediatriskiem pacientiem ar hronisku B hepatītu

	A grupa (Pegasys terapija) (N=101)	**B grupa** Neārstētie** (N=50)	**Izredžu attiecība (95% TI)**	**p vērtība**
HBeAg serokonversija	25,7%	6,0%	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 [1]
HBV DNS < 20 000 SV/ml*	33,7%	4,0%	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 [2]
HBV DNS < 2 000 SV/ml	28,7%	2,0%	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 [2]
AlAT normalizācija	51,5%	12,0%	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 [2]
HBsAg serokonversija	7,9%	0,0%	-	0,0528 [2]
HBsAg zudums	8,9%	0,0%	-	0,0300 [2]

* Līdzinās mērķa kritērijam HBV DNS < 10^5 kopiju/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNS (SV/ml) = HBV-DNS (kopiju/ml) / 5,26)

** Pacientus, kuri sāka ārstēšanu ar Pegasys pēc galvenā novērošanas perioda un pirms 24 nedēļu novērošanas, uzskatīja par pacientiem bez atbildes reakcijas.

[1] *Cochran-Mantel-Haenszel* tests, stratificēts pēc genotipa (A pret ne-A) un sākotnējā AlAT (< 5 × NAR un >= 5 × NAR).

[2] Fišera tests (*Fisher's Exact Test*)

HBeAg serokonversijas atbildes reakcijas rādītājs bija zemāks pacientiem ar D genotipa HBV, kā arī pacientiem bez vai minimālas AlAT sākotnējā līmeņa palielināšanās (skatīt 24. tabulu).

Table 24: HBeAg serokonversijas rādītāji (%) pēc HBV genotipa un sākotnējā AlAT līmeņa

	A grupa (Pegasys terapija) (N=101)	**B grupa** Neārstētie** (N=50)	**Izredžu attiecība** (95% TI)
HBV genotips A	3/9 (33,3%)	1/3 (33,3%)	1,0 (0,04, 78,4)
B	7/21 (33,3%)	0/6 (0,0%)	-
C	13/34 (38,2%)	1/23 (4,3%)	13,62 (1,7, 604,5)
D*	3/31 (9,7%)	1/18 (5,6%)	1,8 (0,1, 101,2)
Cits	0/6 (0,0%)	0/0	-
ALT <1xNAR	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
>=1xNAR - <1,5xNAR	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
>=1,5xNAR - <2xNAR	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
>=2xNAR - <5xNAR	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1, 383,0)
>=5xNAR - <10xNAR	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06, 20,7)
>=10xNAR	0/2 (0,0%)	0/0	-

* D genotipa pacientu apakšgrupā vairākums bija ar sākotnēju AlAT < 1.5x NAR (13/31) salīdzinot ar citām genotipa grupām (16/70).

** Pacienti, kuri mainīja terapiju uz Pegasys pēc pirmā novērošanas perioda un pirms 24. nedēļas novērošanas tika pieskaitīti pacientiem bez atbildes reakcijas.

Izpētes analīzēs, pamatojoties uz ierobežotiem datiem, pierāda, ka pediatriskie pacienti, kuriem ārstēšanas 12. nedēļā ir lielāka HBV-DNS līmeņa samazināšanās visticamāk sasniegs HBeAg serokonversiju novērošanas perioda 24. nedēļā (25. tabula).

25. tabula. HBeAg serokonversijas rādītāji (%) pēc HBV-DNS līmeņa samazināšanās, sākotnēji līdz 12. Pegasys terapijas nedēļai, pediatriskiem pacientiem

	HBeAg serokonversijas rādītāji	**Pēc HBV-DNS (IU/mL) samazināšanās, sākotnēji līdz 12. nedēļai**		
		<1 $\log_{10}$ samazināšanās	1 - <2 $\log_{10}$ samazināšanās	≥2 $\log_{10}$ samazināšanās
Visi genotipi (N=101)				
Pacienti ar atbildes reakciju	26/101 (25,7 %)	6/44 (13,6 %)	5/24 (20,8 %)	15/30 (50,0 %)
Genotips A (N=9)				
Pacienti ar atbildes reakciju	3/9 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	2/2 (100,0 %)	1/1 (100,0 %)
Genotips B (N=21)				
Pacienti ar atbildes reakciju	7/21 (33,3 %)	1/6 (16,7 %)	1/5 (20,0 %)	5/10 (50,0 %)
Genotips C (N=34)				
Pacienti ar atbildes reakciju	13/34 (38,2 %)	3/10 (30,0 %)	2/12 (16,7 %)	8/12 (66,7 %)
Genotips D (N=31)				
Pacienti ar atbildes reakciju	3/31 (9,7 %)	2/20 (10,0 %)	0/5 (0,0 %)	1/5 (20,0 %)

Hronisks C hepatīts

Pētnieka sponsorētajā CHIPS pētījumā (Hroniska C hepatīta starptautisks pētījums bērniem/ *Chronic Hepatitis C International Paediatric Study*) 65 bērni un pusaudži (6-18 gadus veci) ar hronisku HCV infekciju tika ārstēti ar Pegasys 100 mikrogrami/m2 s.c. vienu reizi nedēļā un ribavirīnu 15 mg/kg/dienā 24 nedēļas (2. un 3. genotips) vai 48 nedēļas (visi citi genotipi). Preliminārie dati un nelielais drošuma datu apjoms neliecināja par nepārprotamu novirzi no zināmā kombinācijas drošuma

profila pieaugušajiem ar hronisku HCV infekciju, un, kas ir svarīgi, netika ziņots par potenciālu ietekmi uz augšanu. Efektivitātes rezultāti bija tādi paši kā pieaugušajiem ziņotie.

NV17424 (PEDS-C) pētījumā terapiju iepriekš nesaņēmuši pediatriski pacienti vecumā no 5 līdz 17 gadiem (55% vecumā < 12 gadiem) ar kompensētu HCH un nosakāmu HCV RNS līmeni saņēma terapiju ar Pegasys 180 mikrogrami x ĶVL/1,73 m^2 vienu reizi nedēļā 48 nedēļas kopā ar ribavirīnu 15 mg/kg/dienā vai bez tā. Visi pacienti tika novēroti vēl 24 nedēļas pēc terapijas beigām. Sākotnējo kombinēto terapiju ar Pegasys un ribavirīnu kopā saņēma 55 pacienti, no kuriem 51% bija meitenes, 82% bija baltās rases un 82% bija inficēti ar 1. genotipa HCV. Pētījuma efektivitātes rezultāti šiem pacientiem ir apkopoti 26. tabulā.

26. tabula. Ilgstoša viroloģiska atbildes reakcija NV17424 pētījumā

	Pegasys pa 180 mikrogrami x ĶVL/1,73 m² + ribavirīns pa 15 mg/kg (N=55)*
Visu genotipu HCV**	29 (53%)
1. genotipa HCV	21/45 (47%)
2. un 3. genotipa HCV	8/10 (80%)

*Rezultāti liecina par nenosakāmu HCV-RNS līmeni, kas definēts kā HCV RNS līmenis zem 50 SV/ml 24 nedēļas pēc terapijas beigām, kā noteikts ar AMPLICOR HCV testu v2.
**Ieplānotais terapijas ilgums bija 48 nedēļas neatkarīgi no genotipa.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas subkutānas 180 mikrogramu Pegasys injekcijas veselām personām alfa-2a peginterferona koncentrāciju serumā var noteikt pēc 3-6 stundām. 24 stundu laikā tiek sasniegti apmēram 80% no maksimālās koncentrācijas serumā. Pegasys uzsūkšanās ir ilgstoša, maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta 72-96 stundas pēc lietošanas. Pegasys absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 84%, kas ir līdzīga alfa-2a interferonam.

Izkliede

Cilvēkam pēc intravenozas ievadīšanas alfa-2a peginterferons galvenokārt atrodas asinsritē un ekstracelulārā šķīdumā, par ko liecina izkliedes tilpums līdzsvara stāvoklī (V_d): 6-14 litri. Atbilstoši masas līdzsvara, izplatības audos un visa organisma autoradioluminogrāfijas pētījumiem, kas veikti ar žurkām, alfa-2 peginterferons izplatās aknās, nierēs un kaulu smadzenēs un lielā koncentrācijā atrodas arī asinīs.

Biotransformācija

Pegasys metabolisms nav pilnīgi noskaidrots, taču pētījumi ar žurkām liecina, ka nieres ir galvenais orgāns, caur kuru izdalās radioloģiski iezīmētā viela.

Eliminācija

Cilvēkam alfa-2a peginterferona sistēmiskais klīrenss ir aptuveni 100 reižu mazāks nekā dabiskā alfa-2a interferona klīrenss. Pēc intravenozas ievadīšanas alfa-2a peginterferona terminālais eliminācijas pusperiods veseliem cilvēkiem ir aptuveni 60-80 stundas, salīdzinot ar 3-4 stundām parastajam interferonam. Pēc subkutānas ievadīšanas terminālais eliminācijas pusperiods pacientiem ir garāks un vidēji tas ir 160 stundas (84-353 stundas). Terminālais eliminācijas pusperiods var ne tikai atspoguļot vielas izdalīšanās fāzi, bet liecina arī par ilgstošu Pegasys uzsūkšanos.

Linearitāte/nelinearitāte

Pēc lietošanas vienu reizi nedēļā veselām personām un pacientiem ar hronisku B vai C hepatītu novēro devai proporcionālu Pegasys iedarbības palielināšanos.

Pacientiem ar HBH vai HCH pēc lietošanas vienu reizi nedēļā 6-8 nedēļas alfa-2a peginterferona koncentrācija serumā uzkrājas 2-3 reizes vairāk, salīdzinot ar vienreizējas devas lietošanu. Lietojot vienu reizi nedēļā, pēc 8 nedēļām turpmāka uzkrāšanās nenotiek. Maksimālās un minimālās koncentrācijas attiecība pēc 48 terapijas nedēļām ir apmēram 1,5 pret 2. Alfa-2a peginterferona koncentrācija serumā saglabājas pilnu nedēļu (168 stundas).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Klīniskā pētījumā vērtēja 50 HCH pacientus ar vai nu vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30 – 50 ml/min) vai smagiem (kreatinīna klīrenss mazāk kā 30 ml/min) nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā, kuriem nepieciešama pastāvīga hemodialīze (HD). Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri saņēma Pegasys 180 mikrogramus vienu reizi nedēļā, alfa-2a peginterferona ekspozīcija plazmā bija līdzīga pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri saņēma Pegasys 180 mikrogramus vienu reizi nedēļā, bija par 60% lielāka alfa-2a peginterferona ekspozīcija nekā pacientiem ar normālu nieru darbību, tāpēc pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicama samazināta Pegasys deva – 135 mikrogrami vienu reizi nedēļā. 13 pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem bija nepieciešama pastāvīga HD, Pegasys lietošana pa 135 mikrogramiem vienu reizi nedēļā izraisīja par 34% mazāku alfa-2a peginterferona ekspozīciju nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Tomēr vairāki neatkarīgi pētījumi parādījuši, ka 135 mikrogramu deva pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā ir droša, efektīva un ar labu panesamību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dzimums

Pegasys farmakokinētika pēc vienreizējas subkutānas injekcijas veseliem vīriešiem un sievietēm bija līdzīga.

Pediatriskā populācija

Pegasys farmakokinētika aprakstīta pediatriskajiem pacientiem ar HBH (YV25718), kā arī pediatriskajiem pacientiem ar HCH (NR16141), balstoties uz populācijas farmakokinētiku. Pegasys šķietamais klīrenss un šķietamais izkliedes tilpums abos pētījumos bija lineāri saistīts ar ķermeņa lielumu t.i. vai nu ĶVL (NR16141) vai ķermeņa masu (YV25718).

No YV25718 pētījuma 31 pediatriskais pacients ar HBH, 3 līdz 17 gadu vecumā piedalījās FK apakšpētījumā un saņēma Pegasys atbilstoši ĶVL kategorijas devu shēmai. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas modeli, vidējā kopējā iedarbība (AUC) devu lietošanas starplaikā katrai ĶVL kategorijai līdzinājās pieaugušajiem, kuri saņēma 180 mikrogramu devu, novērotajai.

Pētījumā NR16141 14 bērni vecumā no 2 līdz 8 gadiem ar HCH lietoja Pegasys monoterapijā šādā devā: 180 mikrogrami x bērna ĶVL/1,73 m^2. Šajā pētījumā izveidotais farmakokinētikas modelis liecina par ĶVL lineāru ietekmi uz šķietamo zāļu klīrensu pētītā vecuma robežās. Tādējādi, jo mazāks bērna ĶVL, jo mazāks zāļu klīrenss un lielāka kopējā iedarbība. Prognozēts, ka vidējā kopējā iedarbība (AUC) dozēšanas intervāla laikā būs par 25% līdz 70% lielāka nekā iedarbība pieaugušajiem, kas saņēma 180 mikrogramu fiksēto devu.

Pegasys farmakokinētika nav raksturota pediatriskiem pacientiem ar īsto policitēmiju un esenciālo trombocitēmiju.

Gados vecāki pacienti

Pacientiem, kas vecāki par 62 gadiem, pēc vienreizējas 180 mikrogramu devas subkutānas ievadīšanas Pegasys uzsūkšanās bija aizkavēta, taču joprojām saglabājās, salīdzinot ar gados jauniem veseliem cilvēkiem (t_{max} = 115 h pret 82 h attiecīgi par 62 gadiem vecākiem un jaunākiem cilvēkiem). Pacientiem pēc 62 g. v. AUC bija nedaudz palielināts (1 663 pret 1 295 ng·h/ml), taču maksimālā koncentrācija (9,1, salīdzinot ar 10,3 ng/ml) bija līdzīga. Ņemot vērā zāļu ietekmi, farmakodinamisko atbildes reakciju un panesamību, gados vecākiem pacientiem nav nepieciešams lietot mazāku Pegasys devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pegasys farmakokinētika veseliem cilvēkiem un pacientiem ar B vai C hepatītu bija līdzīga. Pacientiem ar cirozi (A stadijā pēc Child–Pugh klasifikācijas) un bez tās novēroja līdzīgu zāļu ietekmi un farmakokinētiskās īpašības.

Injekcijas vieta

Subkutānas Pegasys injekcijas jāveic tikai vēdera priekšējā sienā un augšstilbā, jo, pamatojoties uz AUC, uzsūkšanās no šīm vietām bija par 20-30% labāka. Pētījumos pēc Pegasys ievadīšanas rokā zāļu ietekme bija mazāka, salīdzinot ar ievadīšanu vēdera priekšējā sienā un augšstilbā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pegasys neklīnisko toksicitātes pētījumu veikšanu ierobežoja tas, ka interferoni ir sugām specifiski. Akūtas un hroniskas toksicitātes pētījumi tika veikti ar makaka sugas pērtiķiem, un peginterferonu saņēmušajiem dzīvniekiem novērotā atrade bija līdzīga tai, ko izraisīja alfa-2a interferons.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar Pegasys nav veikti. Tāpat kā citiem alfa interferoniem, arī pēc alfa-2a peginterferona lietošanas pērtiķu mātītēm novēroja menstruālā cikla paildzināšanos. Pēc alfa-2a interferona terapijas novēroja statistiski nozīmīgu abortu veicinošās ietekmes palielināšanos rēzus pērtiķiem. Lai gan iznēsātiem mazuļiem, kas piedzima mātītēm pēc zāļu lietošanas, nenovēroja teratogēnu ietekmi, cilvēkam nevar izslēgt nevēlamas ietekmes rašanos.

Pegasys un ribavirīns
Lietojot kombinētā terapijā ar ribavirīnu, Pegasys neradīja pērtiķiem citu ietekmi, kas nebūtu iepriekš novērota, lietojot vienas no zālēm monoterapijā. Lielākā terapijas izraisītā novirze bija atgriezeniska vieglas vai vidēji smagas pakāpes anēmija, kuras smaguma pakāpe bija lielāka, nekā lietojot vienas no zālēm monoterapijā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Benzilspirts
Nātrija acetāts
Etiķskābe
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pegasys 90 mikrograms šķīdums injekcijām pilnšļircē
3 gadi

Pegasys 135 mikrograms šķīdums injekcijām pilnšļircē
4 gadi

Pegasys 180 mikrograms šķīdums injekcijām pilnšļircē
4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2ºC-8ºC). Nesasaldēt.
Uzglabāt pilnšļirci ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,5 ml injekciju šķīduma pilnšļircē (silikonizēts I klases stikls) ar aizbāzni un uzgali (butilgumija, kas produkta saskares virsmā laminēta ar fluorogumiju) ar adatu.

Pegasys 90 mikrograms šķīdums injekcijām pilnšļircē
Uz šļirces ir iedaļas, kas atbilst 90 µg, 65 µg, 45 µg, 30 µg, 20 µg un 10 µg devai. Pieejams iepakojumā pa 1 pilnšļircei.

Pegasys 135 mikrograms šķīdums injekcijām pilnšļircē
Uz šļirces ir iedaļas, kas atbilst 135 µg, 90 µg un 45 µg devai. Pieejams iepakojumā pa 1, 4 vai daudzdevu iepakojumā pa 12 (2 kārbiņas pa 6) pilnšļircēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Pegasys 180 mikrograms šķīdums injekcijām pilnšļircē
Uz šļirces ir iedaļas, kas atbilst 180 µg, 135 µg un 90 µg devai Pieejams iepakojumā pa 1, 4 vai daudzdevu iepakojumā pa 12 (2 kārbiņas pa 6) pilnšļircēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Šķīdums injekcijām paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Pirms lietošanas jāpārbauda vizuāli, vai tajā nav redzamas nogulsnes un krāsas pārmaiņas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

Pegasys 90 mikrograms šķīdums injekcijām pilnšļircē
EU/1/02/221/017

Pegasys 135 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
EU/1/02/221/005
EU/1/02/221/006
EU/1/02/221/009

Pegasys 180 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
EU/1/02/221/007
EU/1/02/221/008
EU/1/02/221/010

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2002. gada 20. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 21. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu/.

II PIELIKUMS

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS (-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(I) UN RAŽOTĀJS (I), KURŠ(I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja(-u) nosaukums un adrese

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Vācija

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Austrija

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

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 atsauces 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 EFEKTĪVU UN DROŠU 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 atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvuma/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅA – 1 x 180 µg FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pegasys 180 mikrogrami šķīdums injekcijām
peginterferon alpha-2a

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons ar 1 ml šķīduma satur 180 mikrogramus alfa-2a peginterferona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija hlorīdu, polisorbātu 80, benzilspirtu (papildus informācijai skatīt lietošanas instrukciju), nātrija acetātu, etiķskābi, ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
1 flakons
180 mikrogrami/1 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Subkutānai lietošanai

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

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/221/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

pegasys 180 mcg flakons

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅA – 4 x 180 µg FLAKONI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pegasys 180 mikrogrami šķīdums injekcijām
peginterferon alpha-2a

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons ar 1 ml šķīduma satur 180 mikrogramus alfa-2a peginterferona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija hlorīdu, polisorbātu 80, benzilspirtu (papildus informācijai skatīt lietošanas instrukciju), nātrija acetātu, etiķskābi, ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
4 flakoni
180 mikrogrami/1 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Subkutānai lietošanai

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

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/221/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

pegasys 180 mcg flakons

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

FLAKONS 180 µg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pegasys 180 µg injekcijām
peginterferon alpha-2a
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

180 µg/1 ml

6. CITI

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅA – 1 x 90 µg PILNŠĻIRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pegasys 90 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
peginterferon alpha-2a

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena šļirce ar 0,5 ml šķīduma satur 90 mikrogramus alfa-2a peginterferona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija hlorīdu, polisorbātu 80, benzilspirtu (papildus informācijai skatīt lietošanas instrukciju), nātrija acetātu, etiķskābi, ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
1 pilnšļirce + 1 injekciju adata
90 mikrogrami/0,5 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Subkutānai lietošanai

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

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/221/017

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

pegasys 90 mcg pilnšļirce

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

PILNŠĻIRCE 90 µg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pegasys 90 µg injekcijām
peginterferon alpha-2a
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

90 µg/0,5 ml

6. CITI

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅA – 1 x 135 µg PILNŠĻIRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pegasys 135 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
peginterferon alpha-2a

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena šļirce ar 0,5 ml šķīduma satur 135 mikrogramus alfa-2a peginterferona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija hlorīdu, polisorbātu 80, benzilspirtu (papildus informācijai skatīt lietošanas instrukciju), nātrija acetātu, etiķskābi, ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
1 pilnšļirce + 1 injekciju adata
135 mikrogrami/0,5 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Subkutānai lietošanai

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

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/221/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

pegasys 135 mcg pilnšļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅA – 4 x 135 µg PILNŠĻIRCES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pegasys 135 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
peginterferon alpha-2a

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena šļirce ar 0,5 ml šķīduma satur 135 mikrogramus alfa-2a peginterferona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija hlorīdu, polisorbātu 80, benzilspirtu (papildus informācijai skatīt lietošanas instrukciju), nātrija acetātu, etiķskābi, ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
4 pilnšļirces + 4 injekciju adatas
135 mikrogrami/0,5 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Subkutānai lietošanai

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

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/221/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

pegasys 135 mcg pilnšļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅA – 6 x 135 µg PILNŠĻIRCES (BEZ *BLUE BOX*) – Daudzdevu iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pegasys 135 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
peginterferon alpha-2a

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena šļirce ar 0,5 ml šķīduma satur 135 mikrogramus alfa-2a peginterferona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija hlorīdu, polisorbātu 80, benzilspirtu (papildus informācijai skatīt lietošanas instrukciju), nātrija acetātu, etiķskābi un ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
6 pilnšļirces + 6 injekciju adatas
135 mikrogrami/0,5 ml
Daudzdevu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Subkutānai lietošanai

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

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/221/009

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

pegasys 135 mcg pilnšļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅA – 12 x 135 µg PILNŠĻIRCES (AR *BLUE BOX*) – Daudzdevu iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pegasys 135 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
peginterferon alpha-2a

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena šļirce ar 0,5 ml šķīduma satur 135 mikrogramus alfa-2a peginterferona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija hlorīdu, polisorbātu 80, benzilspirtu (papildus informācijai skatīt lietošanas instrukciju), nātrija acetātu, etiķskābi, ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
Daudzdevu iepakojums: 12 (2 kārbiņas pa 6) pilnšļirces + 12 injekciju adatas
135 mikrogrami/0,5 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Subkutānai lietošanai

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

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Wien
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/221/009

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

pegasys 135 mcg pilnšļirce

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

PILNŠĻIRCE 135 µg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pegasys 135 µg injekcijām
peginterferon alpha-2a
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

135 µg/0,5 ml

6. CITI

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅA – 1 x 180 µg PILNŠĻIRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pegasys 180 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
peginterferon alpha-2a

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena šļirce ar 0,5 ml šķīduma satur 180 mikrogramus alfa-2a peginterferona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija hlorīdu, polisorbātu 80, benzilspirtu (papildus informācijai skatīt lietošanas instrukciju), nātrija acetātu, etiķskābi, ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
1 pilnšļirce + 1 injekciju adata
180 mikrogrami/0,5 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Subkutānai lietošanai

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

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/221/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

pegasys 180 mcg pilnšļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅA – 4 x 180 µg PILNŠĻIRCES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pegasys 180 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
peginterferon alpha-2a

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena šļirce ar 0,5 ml šķīduma satur 180 mikrogramus alfa-2a peginterferona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija hlorīdu, polisorbātu 80, benzilspirtu (papildus informācijai skatīt lietošanas instrukciju), nātrija acetātu, etiķskābi, ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
4 pilnšļirces + 4 injekciju adatas
180 mikrogrami/0,5 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Subkutānai lietošanai

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

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/221/008

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

pegasys 180 mcg pilnšļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅA – 6 x 180 µg PILNŠĻIRCES (BEZ *BLUE BOX*) – Daudzdevu iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pegasys 180 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
peginterferon alpha-2a

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena šļirce ar 0,5 ml šķīduma satur 180 mikrogramus alfa-2a peginterferona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija hlorīdu, polisorbātu 80, benzilspirtu (papildus informācijai skatīt lietošanas instrukciju), nātrija acetātu, etiķskābi un ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
6 pilnšļirces + 6 injekciju adatas
180 mikrogrami/0,5 ml
Daudzdevu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Subkutānai lietošanai

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

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/221/010

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

pegasys 180 mcg pilnšļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅA – 12 x 180 µg PILNŠĻIRCES (AR *BLUE BOX*) – Daudzdevu iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pegasys 180 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
peginterferon alpha-2a

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena šļirce ar 0,5 ml šķīduma satur 180 mikrogramus alfa-2a peginterferona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija hlorīdu, polisorbātu 80, benzilspirtu (papildus informācijai skatīt lietošanas instrukciju), nātrija acetātu, etiķskābi, ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
Daudzdevu iepakojums: 12 (2 kārbiņas pa 6) pilnšļirces + 12 injekciju adatas
180 mikrogrami/0,5 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Subkutānai lietošanai

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

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/221/010

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

pegasys 180 mcg pilnšļirce

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

PILNŠĻIRCE 180 µg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pegasys 180 µg injekcijām
peginterferon alpha-2a
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

180 µg/0,5 ml

6. CITI

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Pegasys 180 mikrogrami šķīdums injekcijām
peginterferon alpha-2a

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, vaicājiet 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 rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt
1. Kas ir Pegasys un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Pegasys lietošanas
3. Kā lietot Pegasys
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Pegasys
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Pegasys un kādam nolūkam tās lieto

Pegasys satur aktīvo vielu alfa-2a peginterferonu, kas ir ilgstošas darbības interferons. Interferons ir olbaltums, kas pārveido organisma imūnās sistēmas reakciju, palīdzot tam cīnīties ar infekcijām un smagām slimībām. Pegasys lieto hroniska B vai C hepatīta ārstēšanai pieaugušajiem. To lieto arī hroniska B hepatīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem no 3 gadu vecuma un hroniska C hepatīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem no 5 gadu vecuma, kuri iepriekš nav saņēmuši ārstēšanu. Hronisks B un C hepatīts ir aknu vīrusinfekcija.

Hronisks B hepatīts: parasti lieto tikai Pegasys.
Hronisks C hepatīts: Pegasys lieto kombinācijā ar citām zālēm hroniska C hepatīta ārstēšanai (HCH).

Izlasiet arī visu to zāļu lietošanas instrukcijas, kuras tiek lietotas kombinācijā ar Pegasys.

2. Kas Jums jāzina pirms Pegasys lietošanas

Nelietojiet Pegasys šādos gadījumos
- ja Jums ir alerģija pret alfa-2a peginterferonu, kādu no interferoniem vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums kādreiz bijusi sirdslēkme vai esat nonācis slimnīcā ar stiprām sāpēm krūtīs pēdējo sešu mēnešu laikā;
- ja Jūs slimojat ar tā saucamo "autoimūno hepatītu";
- ja Jums ir progresējusi aknu slimība un Jūsu aknas nedarbojas labi (piemēram, āda ir kļuvusi dzeltena);
- ja pacients ir bērns, kuram vēl nav 3 gadu;
- ja pacients ir bērns, kuram bijušas nopietnas psihiskas slimības, piemēram, smaga depresija vai domas par pašnāvību;
- ja esat inficēts gan ar C hepatīta vīrusu, gan cilvēka imūndeficīta vīrusu, un Jūsu aknas nedarbojas labi (piemēram, āda ir kļuvusi dzeltena);
- ja Jūs tiekat ārstēts ar telbivudīnu, zālēm pret B hepatīta infekciju (skatīt „Citas zāles un Pegasys").

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Pegasys lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:
- ja Jums ir bijuši smagi nervu sistēmas vai psihiski traucējumi;
- ja Jums jebkad bijusi depresija vai simptomi, kas saistīti ar depresiju (piemēram, skumjas, nomāktība u.c.);
- ja Jūs esat pieaugušais, kas ļaunprātīgi lieto vai esat ļaunprātīgi lietojis kādas vielas (piemēram, alkoholu vai narkotikas);
- ja Jums ir psoriāze, tā ārstēšanas laikā ar Pegasys var progresēt;
- ja Jums ir kāda cita aknu kaite, kas nav B vai C hepatīts;
- ja Jums ir cukura diabēts vai augsts asinsspiediens, ārsts var likt Jums veikt acu izmeklēšanu;
- ja Jums ir teikts, ka Jums ir VKH (*Vogt-Koyanagi-Harada*) sindroms;
- ja Jums ir vairogdziedzera slimība, ko ar zālēm nevar labi kontrolēt;
- ja Jums kādreiz ir bijusi mazasinība;
- ja Jums ir veikta orgānu (aknu vai nieru) transplantācija vai tuvākajā laikā tā ir plānota;
- ja esat CIV inficēts un ārstējaties ar zālēm pret CIV;
- ja Jums pārtraukta iepriekšēja C hepatīta ārstēšana anēmijas vai maza asins šūnu daudzuma dēļ.

Kad sākta ārstēšana ar Pegasys, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu:
- ja Jums rodas ar depresiju saistīti simptomi (piemēram, skumjas, nomāktība u. c.) (skatīt 4. punktu);
- ja novērojat redzes pārmaiņas;
- ja rodas saaukstēšanās vai citu elpceļu infekciju simptomi (piemēram, klepus, drudzis vai apgrūtināta elpošana);
- ja domājat, ka Jums ir infekcija (piemēram, pneimonija), jo, lietojot Pegasys, Jums uz laiku var būt lielāks infekciju risks;
- ja parādās kādas asiņošanas pazīmes vai neparasti zilumi, nekavējoties konsultējieties ar ārstu;
- ja šo zāļu lietošanas laikā parādās smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (piemēram, apgrūtināta elpošana, sēcoša elpošana vai nātrene), nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību;
- ja Jums rodas *Vogt-Koyanagi-Harada* sindroma simptomi vai Jums ir sūdzību kopums, kas ietver kakla stīvumu, galvassāpes, ādas vai matu izbalēšanu, redzes traucējumus (piemēram, neskaidru redzi) un/vai dzirdes traucējumus (piemēram, troksni ausīs).

Ārstēšanas laikā ārsts Jums regulāri paņems asins paraugus, lai pārbaudītu, vai nerodas balto asins šūnu (cīnās ar infekciju), sarkano asins šūnu (transportē skābekli), trombocītu (šūnas, kas liek asinīm sarecēt) skaita pārmaiņas, aknu darbības, glikozes (cukura līmenis asinīs) vai citu laboratorisku rādītāju pārmaiņas.

Ziņots par zobu un smaganu bojājumiem, kuri var izraisīt zobu izkrišanu pacientiem, kas saņem Pegasys un ribavirīna kombinētu terapiju. Papildus kaitīgu ietekmi uz zobiem un mutes gļotādu var radīt mutes sausums ilgstošas kombinētas Pegasys un ribavirīna terapijas laikā. Jums rūpīgi jātīra zobi divas reizes dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Bez tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja Jums ir šāda reakcija, pēc tam rūpīgi jāizskalo mute.

Bērni un pusaudži
Pegasys lietošana pieļaujama bērniem un pusaudžiem ar hronisku C hepatītu tikai no 5 gadu vecuma un bērniem un pusaudžiem ar hronisku B hepatītu no 3 gadu vecuma. Pegasys nedrīkst dot bērniem līdz 3 gadu vecumam, jo tas satur benzilspirtu un var izraisīt toksiskas un alerģiskas reakcijas šiem bērniem.
- **Pastāstiet savam ārstam, ja Jūsu bērnam ir vai jebkad ir bijuši kādi psihiski traucējumi, jo ārsts uzraudzīs, vai Jūsu bērnam nerodas depresijas izpausmes vai simptomi (skatīt 4. punktu).**
- **Pegasys lietošanas laikā Jūsu bērna augšana un attīstība var kļūt lēnāka (skatīt 4. punktu).**

Citas zāles un Pegasys
Nelietojiet Pegasys, ja Jūs lietojat telbivudīnu (skatīt „Nelietojiet Pegasys šādos gadījumos"), jo šo zāļu kombinācija paaugstina perifēras neiropātijas rašanās risku (nejutīguma, tirpšanas un/vai dedzināšanas sajūta rokās un/vai kājās). Tāpēc Pegasys un telbivudīna kombinācija ir kontrindicēta. Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs tiekat ārstēts ar telbivudīnu.
Paziņojiet ārstam, ja lietojat zāles bronhiālās astmas ārstēšanai, jo šo bronhiālās astmas zāļu deva, iespējams, ir jāmaina.
Pacienti, kuriem ir arī CIV infekcija. Informējiet ārstu, ja Jūs lietojat pret-CIV terapiju. Laktātacidoze un aknu darbības pasliktināšanās ir blakusparādības, kas saistītas ar CIV ārstēšanu - ļoti aktīvu pretretrovīrusu terapiju (HAART - Highly Active Anti-Retroviral Therapy) . Ja Jūs saņemat HAART, Pegasys un ribavirīna pievienošana Jums var paaugstināt laktātacidozes vai aknu darbības traucējuma risku. Ārsts Jūs novēros, vai nerodas šo traucējumu pazīmes un simptomi. Pacientiem, kuri saņem zidovudīnu kombinācijā ar ribavirīnu vai alfa interferonu, ir paaugstināts anēmijas risks. Pacienti, kuri kombinācijā ar ribavirīnu un peginterferonu saņem azatioprīnu, ir pakļauti augstākam smagu asins traucējumu riskam. Lūdzu, noteikti izlasiet arī ribavirīna lietošanas instrukciju.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.
Ja Pegasys lieto kopā ar ribavirīnu, gan vīriešu, gan sieviešu kārtas pacientiem seksuālās attiecībās jāievēro īpaša piesardzība, ja pastāv jebkāda grūtniecības iespēja, jo ribavirīns var būt ļoti bīstams nedzimušam bērnam:

- ja Jūs esat **sieviete**, kurai var būt bērni un lietojat Pegasys kopā ar ribavirīnu, Jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanas, katru mēnesi terapijas laikā un 4 mēnešu laikā pēc terapijas beigām. Jums jālieto efektīvs kontracepcijas līdzeklis ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas beigām. To Jūs varat pārrunāt ar savu ārstu.
- Ja Jūs esat **vīrietis**, kas lieto Pegasys kopā ar ribavirīnu, bez prezervatīva nestājieties dzimumsakaros ar grūtnieci. Tas samazinās ribavirīna iespēju nonākt sievietes organismā. Ja Jūsu partnere nav grūtniece, bet viņai var būt bērni, viņai jāveic grūtniecības tests katru mēnesi ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas beigām. Jums vai Jūsu partnerei jālieto efektīvs kontracepcijas līdzeklis, kamēr Jūs tiekat ārstēts un 7 mēnešus pēc ārstēšanas beigām. To Jūs varat pārrunāt ar savu ārstu.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Nav zināms, vai šīs zāles nonāk mātes pienā. Tādēļ nebarojiet bērnu ar krūti, ja lietojat Pegasys. Kombinētas terapijas ar ribavirīnu gadījumā ņemiet vērā atbilstošus informatīvus materiālus par ribavirīnu saturošām zālēm.
Izlasiet arī visu to zāļu lietošanas instrukcijas, kuras tiek lietotas kombinācijā ar Pegasys.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, ja Pegasys lietošanas laikā jūtat miegainību, nogurumu vai apjukumu.

Pegasys satur benzilspirtu, polisorbātu 80 un nātriju
Šīs zāles satur 10 mg benzilspirta katrā flakonā, kas atbilst 10 mg/ml.

Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Benzilspirts ir saistīts ar nopietnu blakusparādību risku maziem bērniem, tai skaitā elpošanas traucējumiem (ko sauc par "smakšanas sindromu"). Pegasys nedrīkst lietot priekšlaicīgi dzimušajiem, jaundzimušajiem un bērniem vecumā līdz 3 gadiem.

Konsultējaties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, vai Jums ir aknu vai nieru slimība. Benzilspirts lielās devās var uzkrāties organismā un var rasties blakusparādības (ko sauc par "metabolisko acidozi").

Šīs zāles satur 0,05 mg polisorbāta 80 katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,05 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Pegasys

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Pegasys devas
Ārsts ir noteicis precīzu Pegasys devu un pateiks arī, cik bieži to lietot. Nepieciešamības gadījumā ārstēšanas laikā viņš devu var mainīt. Nepārsniedziet noteikto devu.

Pegasys lieto vienu pašu tikai tad, ja kāda iemesla dēļ Jūs nevarat lietot ribavirīnu.

Pegasys vienu pašu vai kombinācijā ar ribavirīnu parasti nozīmē pa 180 mikrogramiem vienu reizi nedēļā.
Kombinētas terapijas ilgums ir 4 - 18 mēneši- atkarībā no vīrusa veida, ar kuru Jūs esat inficēts, atbildes reakcijas uz ārstēšanu un no tā, vai esat bijis ārstēts iepriekš. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu un ievērojiet ieteikto ārstēšanas ilgumu.
Pegasys injekciju parasti izdara pirms gulētiešanas.

Lietošana bērniem un pusaudžiem
Ārsts ir noteicis precīzu Jūsu bērnam nepieciešamo devu un pastāstīs Jums, cik bieži zāles jālieto. Parastā Pegasys deva ir atkarīga no bērna auguma un ķermeņa masas. Ja nepieciešams, ārstēšanas laikā devu var mainīt. Bērniem un pusaudžiem ieteicams lietot Pegasys pildspalvveida pilnšļirces, jo tās ļauj pielāgot devu. Nepārsniedziet ieteikto devu.

Kombinētās terapijas ilgums bērniem ar hronisku C hepatītu ir no 6 līdz 12 mēnešiem atkarībā no vīrusa tipa, kas izraisījis bērna infekciju, un bērna atbildes reakcijas uz ārstēšanu. Hroniska B hepatīta gadījumā Pegasys terapijas ilgums ir 48 nedēļas. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu un ievērojiet ieteikto ārstēšanas ilgumu. Pegasys injekciju parasti izdara pirms gulētiešanas.

Pegasys paredzēts subkutānai ievadīšanai (zem ādas). Tas nozīmē, ka Pegasys ar īsu adatu injicējams zemādas taukaudos vēdera priekšējā sienā vai ciskā. Ja zāles injicēsiet sev pats, Jums paskaidros, kā tas darāms. Sīkāka pamācība sniegta šīs instrukcijas beigās (skatīt "Kā injicēt Pegasys").

Lietojiet Pegasys tieši tā, kā noteicis ārsts, un tik ilgi, cik noteicis ārsts.
Ja Jums šķiet, ka Pegasys iedarbība ir pārāk stipra vai pārāk vāja, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Kombinēta terapija ar ribavirīnu hroniska C hepatīta ārstēšanai
Ja Pegasys un ribavirīnu lieto kombinācijā, lūdzam ievērot ārsta ieteikto lietošanas shēmu.

Kombinēta terapija ar citām zālēm hroniska C hepatīta ārstēšanai
Ja Pegasys lieto kombinācijā ar citām zālēm, lūdzam ievērot ārsta ieteikto lietošanas shēmu un izlasiet arī visu to zāļu lietošanas instrukcijas, kuras tiek lietotas kombinācijā ar Pegasys.

Ja esat lietojis Pegasys vairāk, nekā noteikts
Pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Pegasys
Ja 1 vai 2 dienas pēc noteiktā laika atklājat, ka esat aizmirsis injicēt Pegasys, ieteiktā deva injicējama, cik drīz vien iespējams. Nākamo injekciju izdariet paredzētā dienā.

Ja 3 – 5 dienas pēc noteiktā laika atklājat, ka esat aizmirsis injicēt Pegasys, ieteiktā deva injicējama, cik drīz vien iespējams. Nākamās devas injicējiet ar 5 dienu starplaiku, līdz atjaunojas plānotais grafiks.

Piemērs: kārtējā Pegasys injekcija ir plānota pirmdienā. Piektdienā Jūs atceraties, ka pirmdien esat aizmirsis izdarīt injekciju (nokavētas 4 dienas). Jums piektdien uzreiz nekavējoties jāinjicē kārtējā deva, un nākamā injekcija jāveic trešdien (5 dienas pēc piektdien veiktās injekcijas). Nākamā injekcija būs pirmdienā, tas ir, 5 dienas pēc trešdien veiktās injekcijas. Tad būsit panācis grafiku un varēsit turpināt izdarīt injekcijas pirmdienās.

Ja to, ka esat aizmirsis izdarīt injekciju, atklājat 6 dienas pēc grafikā noteiktās dienas, pagaidiet un kārtējo devu injicējiet nākamajā dienā, kā paredzēts grafikā.
Ja Jums nepieciešama palīdzība, lai pareizi noteiktu, kā ievadīt izlaisto Pegasys devu, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.
Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas

Dažiem cilvēkiem, lietojot Pegasys vienu pašu vai kombinācijā ar ribavirīnu, rodas depresija, un dažos gadījumos cilvēkiem ir bijušas domas par pašnāvību vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret apkārtējiem, piemēram, domas par dzīvības apdraudējumu apkārtējiem). Daži pacienti ir izdarījuši pašnāvību. Noteikti nekavējoties griezieties pēc palīdzības, ja ievērojat, ka Jūs pārņem depresija, rodas domas par pašnāvību vai uzvedības pārmaiņas. Jūs varat apsvērt iespēju lūgt kādam ģimenes loceklim vai tuvam draugam brīdināt jūs par pazīmēm, kas liecina par depresiju vai uzvedības pārmaiņām.

Augšana un attīstība (bērniem un pusaudžiem)
Daži bērni un pusaudži, kuriem 48 nedēļas ar Pegasys tika ārstēts hronisks B hepatīts, neizauga vai nepieņēmās svarā tik daudz, cik tas paredzams viņu vecumā. Vēl nav zināms, vai pēc ārstēšanas pabeigšanas šiem pacientiem atjaunosies paredzamais augums un ķermeņa masa.

Lietojot Pegasys un ribavirīna kombinēto terapiju līdz vienu gadu ilgi, daži bērni un pusaudži ar hronisku C hepatītu neizauga un nepieņēmās svarā tik daudz, cik sagaidāms. Vairumam bērnu augums atjaunojās līdz sagaidāmajam augumam divu gadu laikā pēc terapijas pabeigšanas, bet lielākai daļai atlikušo bērnu – sešu gadu laikā pēc terapijas pabeigšanas, tomēr pastāv iespēja, ka Pegasys var ietekmēt galīgo auguma garumu pieaugušo vecumā.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no šādām blakusparādībām: stipras sāpes krūtīs; ilgstošs klepus; neregulāra sirdsdarbība; apgrūtināta elpošana; apjukums; nomāktība; stipras vēdersāpes; asinis izkārnījumos (vai melni, darvai līdzīgi izkārnījumi); stipra deguna asiņošana; drudzis vai drebuļi; redzes traucējumi. Šīs blakusparādības var būt būtiskas un Jums var būt nepieciešama steidzama medicīniska palīdzība.

Ļoti biežas blakusparādības, lietojot Pegasys un ribavirīna kombināciju, (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) ir:

Vielmaiņas traucējumi: ēstgribas zudums.
Psihiskie un nervu sistēmas traucējumi: nomākts garastāvoklis (nomāktības sajūta, slikta pašsajūta vai bezcerības sajūta), trauksme, nespēja iemigt, galvassāpes, koncentrēšanās grūtības un reibonis.
Elpošanas traucējumi: klepus, aizdusa.
Gremošanas sistēmas traucējumi: caureja, slikta dūša, sāpes vēderā.
Ādas bojājumi: matu izkrišana, ādas reakcijas (arī nieze, dermatīts un sausa āda).
Muskuļu un kaulu traucējumi: locītavu un muskuļu sāpes.
Vispārēji traucējumi: drudzis, nespēks, nogurums, trīcēšana, drebuļi, sāpes, kairinājums injekcijas vietā un aizkaitināmība (viegli satraucams).

Biežas blakusparādības, lietojot Pegasys un ribavirīna kombināciju, (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem) ir :

Infekcijas: sēnīšu, vīrusu un bakteriālās infekcijas. Augšējo elpošanas ceļu infekcija, bronhīts, mutes dobuma sēnīšu infekcija un herpess (bieža vīrusu infekcija, kas parādās uz lūpām un mutes dobumā).
Asins sistēmas traucējumi: mazs trombocītu skaits (ietekmē asins recēšanas spēju), anēmija (maz sarkano asins šūnu) un palielināti limfmezgli.
Hormonu sistēmas traucējumi: pastiprināta un pavājināta vairogdziedzera darbība.
Psihiskie un nervu sistēmas traucējumi: garastāvokļa/emocionālas pārmaiņas, agresija, nervozitāte, samazināta dzimumtieksme, slikta atmiņa, ģībšana, samazināts muskuļu spēks, migrēna, nejutīguma, tirpšanas, dedzinoša sajūta, trīce, garšas sajūtas pārmaiņas, murgi, miegainība.
Acu bojājumi: neskaidra redze, acs sāpes, acs iekaisums un sausas acis.
Ausu bojājumi: ausu sāpes.
Sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi: ātra sirdsdarbība, sirdsklauves, ekstremitāšu pietūkums, pietvīkums.
Elpošanas traucējumi: aizdusa slodzes laikā, deguna asiņošana, deguna un rīkles iekaisums, deguna un tā blakusdobumu (ar gaisu pildīti dobumi galvas un sejas kaulos) infekcija, iesnas, rīkles sāpes.

Gremošanas sistēmas traucējumi: vemšana, gremošanas traucējumi, rīšanas grūtības, čūlas mutes dobumā, smaganu asiņošana, mēles un mutes dobuma iekaisums, meteorisms (pārāk daudz gaisa zarnās jeb gāzes), sausa mute un ķermeņa masas samazināšanās.
Ādas bojājumi: izsitumi, pastiprināta svīšana, psoriāze, nātrene, ekzēma, paaugstināta jutība pret saules starojumu, svīšana naktī.
Muskuļu un kaulu sistēmas bojājumi: muguras sāpes, locītavu iekaisums, muskuļu vājums, kaulu sāpes, kakla sāpes, muskuļu sāpes, muskuļu krampji.
Reproduktīvās sistēmas traucējumi: impotence (nespēja saglabāt erekciju).
Vispārēji traucējumi: sāpes krūtīs, gripai līdzīga slimība, savārgums (slikta pašsajūta), letarģija, karstuma viļņi, slāpes.

Retākas blakusparādības, lietojot Pegasys un ribavirīna kombināciju (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem) ir:

Infekcijas: plaušu infekcija, ādas infekcija.
Labdabīgi un ļaundabīgi audzēji: aknu audzējs.
Imūnās sistēmas traucējumi: sarkoidoze (iekaisušu audu apvidi uz visa ķermeņa), vairogdziedzera iekaisums
Hormonu sistēmas traucējumi: diabēts (paaugstināts cukura līmenis asinīs)
Vielmaiņas traucējumi: dehidratācija.
Psihiskie un nervu sistēmas traucējumi: domas par pašnāvību, halucinācijas, perifērā neiropātija (ekstremitāšu nervu traucējumi)
Acu bojājumi: tīklenes asiņošana (acs aizmugure)
Ausu bojājumi: dzirdes zaudēšana
Sirds un asinsvadu traucējumi: paaugstināts asinsspiediens
Elpošanas traucējumi: sēkšana
Gremošanas sistēmas traucējumi: asiņošana kuņģa-zarnu traktā.
Aknu darbības traucējumi: vāja aknu darbība.

Retas blakusparādības, lietojot Pegasys un ribavirīna kombināciju, (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem) ir:

Infekcijas: sirds infekcija, ārējās auss iekaisums.
Asins sistēmas traucējumi: izteikta sarkano asins šūnu, balto asins šūnu un trombocītu skaita samazināšanās.
Imūnās sistēmas traucējumi: smagas alerģiskas reakcijas, sistēmiska sarkanā vilkēde (slimība, kuras gadījumā organisms uzbrūk savām šūnām), reimatoīdais artrīts (autoimūna slimība).
Hormonu sistēmas traucējumi: diabētiskā ketoacidoze, nekontrolēta diabēta komplikācijas.

Psihiskie un nervu sistēmas traucējumi: pašnāvība, psihotiski traucējumi (smagas personības problēmas un normālas iekļaušanās sabiedrībā traucējumi), koma (dziļa, ieilgusi bezsamaņa), krampji, sejas paralīze (sejas muskuļu vājums).
Acu bojājumi: redzes nerva iekaisums un pietūkums, tīklenes iekaisums, radzenes čūla.
Sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi: sirdslēkme, sirds mazspēja, sāpes sirdī, paātrināts sirds ritms, sirds ritma traucējumi vai sirds iekšējā slāņa un sirds muskuļa iekaisums, smadzeņu asiņošana un asinsvadu iekaisums.
Elpošanas traucējumi: intersticiāla pneimonija (plaušu iekaisums, tajā skaitā ar letālu iznākumu), asins recekļi plaušās.
Gremošanas sistēmas traucējumi: kuņģa čūla, aizkuņģa dziedzera iekaisums.
Aknu darbības traucējumi: aknu mazspēja, žultsceļu iekaisums, taukainā hepatoze.
Muskuļu un kaulu sistēmas traucējumi: muskuļu iekaisums.
Nieru bojājumi: nieru mazspēja.
Traumas vai saindēšanās: vielas pārdozēšana.

Ļoti retas blakusparādības, lietojot Pegasys un ribavirīna kombināciju, (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem) ir:

Asins sistēmas traucējumi: aplastiska anēmija (kaulu smadzenes nespēj radīt sarkanās asins šūnas, baltās asins šūnas un trombocītus).
Imūnās sistēmas traucējumi: idiopātiska (vai trombotiska) trombocitopēniska purpura (pastiprināta zilumu veidošanās, asiņošana, samazināts trombocītu skaits, anēmija un izteikts nespēks);
Acu bojājumi: redzes zudums.
Ādas bojājumi: toksiskā epidermas nekrolīze/Stīvensa-Džonsona sindroms/*erythema multiforme* (dažādas smaguma pakāpes izsitumi, tai skaitā nāves gadījumi, kas var būt saistīti ar bullu veidošanos mutē, degunā, acīs un uz citām gļotādām un bojāto ādas apvidu atmiršanu), angioneirotiskā tūska (ādas un gļotādas pietūkums).

Blakusparādības, kuru sastopamības biežums nav zināms:

Asins sistēmas traucējumi: izolēta sarkano asins šūnu aplāzija (smaga anēmijas forma, kuras gadījumā samazinās vai apstājas sarkano asins šūnu veidošanās), tā var radīt simptomus, piemēram, ļoti lielu noguruma sajūtu un enerģijas trūkumu.
Imūnās sistēmas traucējumi: Vogt Koyanagi Harada slimība — reta slimība, kuru raksturo redzes un dzirdes zudums, ādas pigmentācijas izmaiņas, aknu un nieru transplantāta atgrūšana.
Psihiskie un nervu sistēmas traucējumi: mānijas (epizodes ar pārspīlēto garastāvokļa pacēlumu) un bipolārie personības traucējumi (pārspīlēta garastāvokļa pacēluma gadījumu maiņa ar pēkšņu skumju un bezcerības sajūtu), domas par citu cilvēku dzīvības apdraudēšanu, insults.
Acu bojājumi: reta tīklenes atslāņošanās forma ar šķidrumu tīklenē.
Sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi: perifērā išēmija (nepietiekoša asins piegāde ekstremitātēm)
Gremošanas sistēmas traucējumi: išēmisks kolīts (nepietiekama asins piegāde zarnām), mēles krāsas izmaiņas.
Muskuļu un kaulu sistēmas traucējumi: nopietns muskuļu bojājums un sāpes.
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 Pegasys uzsākšanas.

Ja pacientiem ar B vai C hepatītu lieto tikai Pegasys, dažas no šīm blakusparādībām rodas retāk.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. 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 Pegasys

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8 °C). Nesasaldēt. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka ir bojāts flakons vai iepakojums, ja šķīdums ir duļķains vai tajā peld sīkas daļiņas, vai ja zāles nav bezkrāsainas vai gaiši dzeltenas, bet ir citā krāsā.

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 Pegasys satur

- Aktīvā viela ir alfa-2a peginterferons. Katrs flakons ar 1,0 ml šķīduma satur 180 mikrogramus alfa-2a peginterferona.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija hlorīds, polisorbāts 80, benzilspirts, nātrija acetāts, etiķskābe un ūdens injekcijām.

Pegasys ārējais izskats un iepakojums
Pegasys ir šķīdums injekcijām flakonā (1 ml). Tas ir pieejams iepakojumos pa 1 vai 4 vienas devas flakoniem. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

Ražotājs
Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Austrija

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

Kā injicēt Pegasys

Šajā pamācībā paskaidrots, kā lietojami Pegasys vienas devas flakoni, ja pacients zāles injicē sev vai savam bērnam pats. Lūdzam rūpīgi izlasīt norādījumus un secīgi tos izpildīt. Ārsts vai viņa palīgs paskaidros, kā izdarāmas injekcijas.

Sagatavošanās

Pirms rīkošanās ar priekšmetiem rūpīgi nomazgājiet rokas.

Vispirms sagādājiet visas nepieciešamās lietas.
Iepakojumā ir:
- Pegasys šķīdums injekcijām flakonā.

Iepakojumā nav:
- 1 ml šļirce,
- gara adata Pegasys ievilkšanai no flakona,
- īsa adata injicēšanai zemādā,
- tampons tīrīšanai
- neliela saite vai sterils marles pārsējs,
- plāksteris,
- tvertne izlietotajiem materiāliem.

Pegasys devas nomērīšana

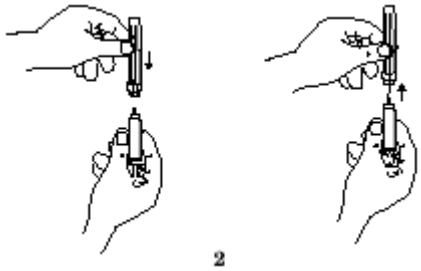
- Noņemiet Pegasys flakona aizsargvāciņu (**1**).

1

- Notīriet flakona gumijas aizbāzni ar tamponu.

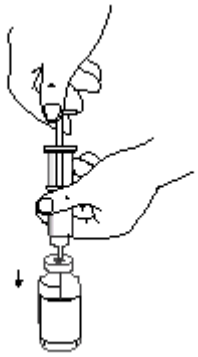
Jūs varat saglabāt tamponu, lai notīrītu ādu Pegasys injicēšanas apvidū.

- Izņemiet šļirci no iepakojuma. Nepieskarieties šļirces galam.
- Paņemiet garo adatu un pievienojiet to stingri šļirces galam (**2**).



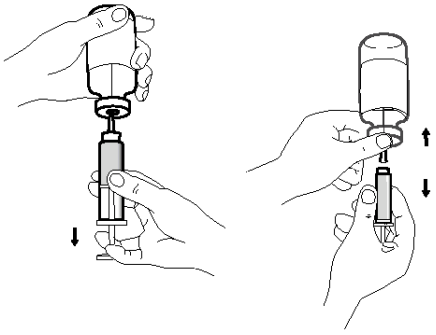
2

- Noņemiet adatas aizsarguzgali, nepieskaroties adatai, un turiet šļirci ar adatu rokā.
- Izduriet adatu cauri Pegasys flakona gumijas aizbāznim (**3**).



3

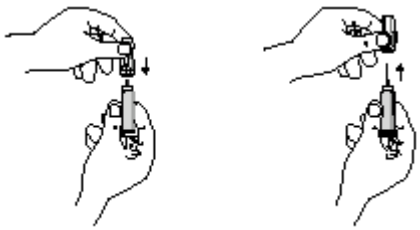
- Turot flakonu un šļirci vienā rokā, apgrieziet tos otrādi (**4**).



4

Vēršot šļirci augšup, pārliecinieties, vai adatas gals atrodas Pegasys šķīdumā. Ar otru brīvo roku Jūs varat pārvietot virzuli.

- Lēnām atvelciet virzuli, lai šļircē ievilktu nedaudz vairāk zāļu nekā parakstījis ārsts.
- Turiet šļirci ar adatu flakonā, vēršot augšup, atvienojiet šļirci no garās adatas, kamēr adata atrodas flakonā, un nepieskarieties šļirces galam.
- Paņemiet īso adatu un stingri pievienojiet to šļirces galam (**5**).



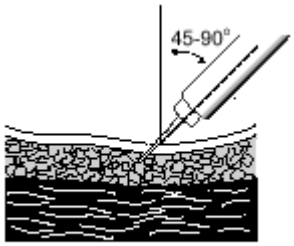
5

- Noņemiet šļirces adatas aizsarguzgali.
- Pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa pūslīšu. Ja redzat pūslīšus, nedaudz atvelciet virzuli. Lai no šļirces izvadītu gaisa pūslīšus, turiet šļirci ar adatu uz augšu. Viegli uzsitiet pa šļirci, lai pūslīši paceltos augšā. Lēnām spiediet virzuli uz augšu, līdz sasniegta nepieciešamā deva. Uzlieciet atpakaļ adatas aizsarguzgali un novietojiet šļirci horizontāli, līdz būsit sagatavojies tās lietošanai.

- Ļaujiet šķīdumam pirms injicēšanas sasilt līdz istabas temperatūrai vai sasildiet šļirci plaukstās.
- Pirms ievadīšanas apskatiet šķīdumu: nelietojiet, ja tas ir mainījis krāsu vai satur nogulsnes. Tagad viss ir gatavs devas injicēšanai.

Šķīduma injicēšana

- Izvēlieties injekcijas vietu vēdera priekšējā sienā vai ciskā (izņemot nabu un vidukli). Injekcijas vietu ik reizes mainiet.
- Injekcijas vietā ādu notīriet un dezinficējiet ar tamponu.
- Pagaidiet, līdz āda nožūst.
- Noņemiet adatas aizsarguzgali.
- Ar vienu roku satveriet ādu krokā. Ar otru roku turiet šļirci tāpat kā zīmuli.
- Adatu visā garumā ieduriet satvertajā ādā 45 – 90□ leņķī (**6**).



6

- Injicējiet šķīdumu, virzuli viegli izspiežot līdz pašam galam.
- Adatu taisni izvelciet no ādas.
- Nepieciešamības gadījumā vairākas sekundes piespiediet injekcijas vietu ar pārsēju vai sterilu marli.

Nemasējiet injekcijas vietu. Ja ir asiņošana, uzlieciet plāksteri.

Injekcijas materiālu iznīcināšana

Šļirce, adata un visi injekcijas materiāli ir domāti vienreizējai lietošanai, un tie pēc injekcijas ir jāiznīcina. Šļirci un adatu ievietojiet slēgtā tvertnē. Palūdziet ārstam, slimnīcas personālam vai farmaceitam šim nolūkam piemērotu trauku.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Pegasys 90 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Pegasys 135 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Pegasys 180 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
peginterferon alpha-2a

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, vaicājiet 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 rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt
1. Kas ir Pegasys un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Pegasys lietošanas
3. Kā lietot Pegasys
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Pegasys
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Pegasys un kādam nolūkam tās lieto

Pegasys satur aktīvo vielu alfa-2a peginterferonu, kas ir ilgstošas darbības interferons. Interferons ir olbaltums, kas pārveido organisma imūnās sistēmas reakciju, palīdzot tam cīnīties ar infekcijām un smagām slimībām, kā arī bloķēt vēža šūnu augšanu.

Pegasys lieto īstās policitēmijas vai esenciālās trombocitēmijas ārstēšanai pieaugušajiem.
Īstā policitēmija un esenciālā trombocitēmija ir reti sastopami vēža veidi, kuru gadījumā kaulu smadzenes pārāk aktīvi ražo eritrocītus, leikocītus un trombocītus (šūnas, kas nodrošina asins sarecēšanu).

Īstā policitēmija vai esenciālā trombocitēmija: Pegasys lieto vienu pašu.

Pegasys lieto arī hroniska B vai C hepatīta ārstēšanai pieaugušajiem. To lieto arī hroniska B hepatīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem no 3 gadu vecuma un hroniska C hepatīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem no 5 gadu vecuma, kuri iepriekš nav saņēmuši ārstēšanu. Hronisks B un C hepatīts ir aknu vīrusinfekcija.

Hronisks B hepatīts: parasti lieto tikai Pegasys.
Hronisks C hepatīts: Pegasys lieto kombinācijā ar citām zālēm hroniska C hepatīta ārstēšanai (HCH).

Izlasiet arī visu to zāļu lietošanas instrukcijas, kuras tiek lietotas kombinācijā ar Pegasys.

2. Kas Jums jāzina pirms Pegasys lietošanas

Nelietojiet Pegasys šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret alfa-2a peginterferonu, kādu no interferoniem vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums kādreiz bijusi sirdslēkme vai esat nonācis slimnīcā ar stiprām sāpēm krūtīs pēdējo sešu mēnešu laikā;
- ja Jums kādreiz bijusi vai Jūs slimojat ar autoimūnu slimību (piemēram, reimatoīdo artrītu, psoriāzi vai iekaisīgu zarnu slimību);

- ja Jūs slimojat ar vairogdziedzera slimību, kuru nevar kontrolēt ar zālēm;
- ja ir progresējusi aknu slimība un Jūsu aknas nedarbojas labi (piemēram, āda ir kļuvusi dzeltena);
- ja pacients ir bērns, kuram vēl nav 3 gadu;
- ja pacients ir bērns, kuram bijušas nopietnas psihiskas slimības, piemēram, smaga depresija vai domas par pašnāvību;
- ja Jūs esat inficēts gan ar C hepatīta vīrusu, gan cilvēka imūndeficīta vīrusu, un Jūsu aknas nedarbojas labi (piemēram, āda ir kļuvusi dzeltena);
- ja Jūs tiekat ārstēts ar telbivudīnu, zālēm pret B hepatīta infekciju (skatīt „Citas zāles un Pegasys").

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Pegasys lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:
- ja Jums ir bijuši smagi nervu sistēmas vai psihiski traucējumi;
- ja Jums jebkad bijusi depresija vai simptomi, kas saistīti ar depresiju (piemēram, skumjas, nomāktība u.c.);
- ja Jūs esat pieaugušais, kas ļaunprātīgi lieto vai esat ļaunprātīgi lietojis kādas vielas (piemēram, alkoholu vai narkotikas);
- ja Jums ir psoriāze, tā ārstēšanas laikā ar Pegasys var progresēt;
- ja Jums ir kāda cita aknu slimība, kas nav B vai C hepatīts;
- ja Jums ir cukura diabēts vai augsts asinsspiediens, ārsts var likt Jums veikt acu izmeklēšanu;
- ja Jums ir teikts, ka Jums ir VKH (*Vogt-Koyanagi-Harada*) sindroms;
- ja Jums ir vairogdziedzera slimība, ko ar zālēm nevar labi kontrolēt;
- ja Jums kādreiz ir bijusi mazasinība;
- ja Jums ir veikta orgānu (aknu vai nieru) transplantācija vai tuvākajā laikā tā ir plānota;
- ja esat CIV inficēts un ārstējaties ar zālēm pret CIV;
- ja Jums pārtraukta iepriekšēja C hepatīta ārstēšana anēmijas vai maza asins šūnu daudzuma dēļ.

Kad sākta ārstēšana ar Pegasys, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu:
- ja Jums rodas ar depresiju saistīti simptomi (piemēram, skumjas, nomāktība u. c.) (skatīt 4. punktu);
- ja novērojat redzes pārmaiņas;
- ja rodas saaukstēšanās vai citu elpceļu infekciju simptomi (piemēram, klepus, drudzis vai apgrūtināta elpošana);
- ja domājat, ka Jums ir infekcija (piemēram, pneimonija), jo, lietojot Pegasys, Jums uz laiku var būt lielāks infekciju risks;
- ja parādās kādas asiņošanas pazīmes vai neparasti zilumi, nekavējoties konsultējieties ar ārstu;
- ja šo zāļu lietošanas laikā parādās smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (piemēram, apgrūtināta elpošana, sēcoša elpošana vai nātrene), nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību;
- ja Jums rodas *Vogt-Koyanagi-Harada* sindroma simptomi vai Jums ir sūdzību kopums, kas ietver kakla stīvumu, galvassāpes, ādas vai matu izbalēšanu, redzes traucējumus (piemēram, neskaidru redzi) un/vai dzirdes traucējumus (piemēram, troksni ausīs).

Ārstēšanas laikā ārsts Jums regulāri paņems asins paraugus, lai pārbaudītu, vai nerodas balto asins šūnu (cīnās ar infekciju), sarkano asins šūnu (transportē skābekli), trombocītu (šūnas, kas liek asinīm sarecēt) skaita pārmaiņas, aknu darbības, glikozes (cukura līmenis asinīs) vai citu laboratorisku rādītāju pārmaiņas.

Ziņots par zobu un smaganu bojājumiem, kuri var izraisīt zobu izkrišanu pacientiem, kas saņem Pegasys un ribavirīna kombinētu terapiju. Papildus kaitīgu ietekmi uz zobiem un mutes gļotādu var radīt mutes sausums ilgstošas kombinētas Pegasys un ribavirīna terapijas laikā. Jums rūpīgi jātīra zobi divas reizes dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Bez tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja Jums ir šāda reakcija, pēc tam rūpīgi jāizskalo mute.

Bērni un pusaudži

Īstās policitēmijas un esenciālās trombocitēmijas indikācijas:

Pegasys nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, jo nav pieejama informācija par Pegasys lietošanu šajā vecuma grupā šīm indikācijām.

Indikācijas hroniskam B un C hepatītam:

Pegasys lietošana pieļaujama bērniem un pusaudžiem ar hronisku C hepatītu tikai no 5 gadu vecuma un bērniem un pusaudžiem ar hronisku B hepatītu no 3 gadu vecuma. Pegasys nedrīkst dot bērniem līdz 3 gadu vecumam, jo tas satur benzilspirtu un var izraisīt toksiskas un alerģiskas reakcijas šiem bērniem.

- **Pastāstiet savam ārstam, ja Jūsu bērnam ir vai jebkad ir bijuši kādi psihiski traucējumi, jo ārsts uzraudzīs, vai Jūsu bērnam nerodas depresijas izpausmes vai simptomi (skatīt 4. punktu).**
- **Pegasys lietošanas laikā Jūsu bērna augšana un attīstība var kļūt lēnāka (skatīt 4. punktu).**

Citas zāles un Pegasys
Nelietojiet Pegasys, ja Jūs lietojat telbivudīnu (skatīt „Nelietojiet Pegasys šādos gadījumos"), jo šo zāļu kombinācija paaugstina perifēras neiropātijas rašanās risku (nejutīguma, tirpšanas un/vai dedzināšanas sajūta rokās un/vai kājās). Tāpēc Pegasys un telbivudīna kombinācija ir kontrindicēta. Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs tiekat ārstēts ar telbivudīnu.
Paziņojiet ārstam, ja lietojat zāles bronhiālās astmas ārstēšanai, jo šo bronhiālās astmas zāļu deva, iespējams, ir jāmaina.

Pacienti, kuriem ir arī CIV infekcija. Informējiet ārstu, ja Jūs lietojat pret-CIV terapiju. Laktātacidoze un aknu darbības pasliktināšanās ir blakusparādības, kas saistītas ar CIV ārstēšanu - ļoti aktīvu pretretrovīrusu terapiju (HAART - *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*) . Ja Jūs saņemat HAART, Pegasys un ribavirīna pievienošana Jums var paaugstināt laktātacidozes vai aknu darbības traucējumu risku. Ārsts Jūs novēros, vai nerodas šo traucējumu pazīmes un simptomi. Pacientiem, kuri saņem zidovudīnu kombinācijā ar ribavirīnu vai alfa interferonu, ir paaugstināts anēmijas risks. Pacienti, kuri kombinācijā ar ribavirīnu un peginterferonu saņem azatioprīnu, ir pakļauti augstākam smagu asins traucējumu riskam. Lūdzu, noteikti izlasiet arī ribavirīna lietošanas instrukciju.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.
Ja Pegasys lieto kopā ar ribavirīnu, gan vīriešu, gan sieviešu kārtas pacientiem seksuālās attiecībās jāievēro īpaša piesardzība, ja pastāv jebkāda grūtniecības iespēja, jo ribavirīns var būt ļoti bīstams nedzimušam bērnam:

- ja Jūs esat **sieviete**, kurai var būt bērni, un lietojat Pegasys kopā ar ribavirīnu, Jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanas, katru mēnesi terapijas laikā un 4 mēnešu laikā pēc terapijas beigām. Jums jālieto efektīvs kontracepcijas līdzeklis ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas beigām. To Jūs varat pārrunāt ar savu ārstu.
- Ja Jūs esat **vīrietis**, kas lieto Pegasys kopā ar ribavirīnu, bez prezervatīva nestājieties dzimumsakaros ar grūtnieci. Tas samazinās ribavirīna iespēju nonākt sievietes organismā. Ja Jūsu partnere nav grūtniece, bet viņai var būt bērni, viņai jāveic grūtniecības tests katru mēnesi ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas beigām. Jums vai Jūsu partnerei jālieto efektīvs kontracepcijas līdzeklis, kamēr Jūs tiekat ārstēts un 7 mēnešus pēc ārstēšanas beigām. To Jūs varat pārrunāt ar savu ārstu.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Nav zināms, vai šīs zāles nonāk mātes pienā. Tādēļ nebarojiet bērnu ar krūti, ja lietojat Pegasys. Kombinētas terapijas ar ribavirīnu gadījumā ņemiet vērā atbilstošus informatīvus materiālus par ribavirīnu saturošām zālēm.

Izlasiet arī visu to zāļu lietošanas instrukcijas, kuras tiek lietotas kombinācijā ar Pegasys.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, ja Pegasys lietošanas laikā jūtat miegainību, nogurumu vai apjukumu.

Pegasys satur benzilspirtu, polisorbātu 80 un nātriju
Šīs zāles satur 5 mg benzilspirta katrā pilnšļircē, kas atbilst 10 mg/ml.

Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Benzilspirts ir saistīts ar nopietnu blakusparādību risku maziem bērniem, tai skaitā elpošanas traucējumiem (ko sauc par "smakšanas sindromu"). Pegasys nedrīkst lietot priekšlaicīgi dzimušiem, jaundzimušajiem un bērniem vecumā līdz 3 gadiem.

Konsultējaties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, vai Jums ir aknu vai nieru slimība. Benzilspirts lielās devās var uzkrāties organismā un var rasties blakusparādības (ko sauc par "metabolisko acidozi").

Šīs zāles satur 0,025 mg polisorbāta 80 katrā pilnšļircē, kas ir līdzvērtīgi 0,05 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot Pegasys

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Pegasys devas

Ārsts ir noteicis precīzu Pegasys devu un pateiks arī, cik bieži to lietot. Nepieciešamības gadījumā ārstēšanas laikā viņš devu var mainīt. Nepārsniedziet noteikto devu.

Īstā policitēmija un esenciālā trombocitēmija – pieaugušajiem

Pegasys īstās policitēmijas vai esenciālās trombocitēmijas ārstēšanai lieto vienu pašu ar ieteicamo sākumdevu 45 mikrogrami vienu reizi nedēļā subkutāni, kuru parasti titrē pa 45 mikrogramiem reizi mēnesī līdz maksimāli 180 mikrogramiem reizi nedēļā subkutāni.
Jūsu ārsts var pielāgot devu un/vai pagarināt lietošanas intervālu.

B un C hepatīts – pieaugušajiem

Pegasys lieto vienu pašu tikai tad, ja kāda iemesla dēļ Jūs nevarat lietot ribavirīnu.

Pegasys vienu pašu vai kombinācijā ar ribavirīnu parasti nozīmē pa 180 mikrogramiem vienu reizi nedēļā. Informāciju par kombinētām terapijām skatīt arī turpmākajās sadaļās.
Kombinētas terapijas ilgums ir 4 – 18 mēneši atkarībā no vīrusa veida, ar kuru Jūs esat inficēts, atbildes reakcijas uz ārstēšanu un no tā, vai esat bijis ārstēts iepriekš.

Lūdzu, konsultējieties ar ārstu un ievērojiet ieteikto ārstēšanas ilgumu.
Pegasys injekciju parasti izdara pirms gulētiešanas.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

B hepatīts (no 3 gadu vecuma) un C hepatīts (no 5 gadu vecuma)

Ārsts ir noteicis precīzu Jūsu bērnam nepieciešamo devu un pastāstīs Jums, cik bieži zāles jālieto. Parastā Pegasys deva ir atkarīga no bērna auguma un ķermeņa masas. Ja nepieciešams, ārstēšanas laikā devu var mainīt. Bērniem un pusaudžiem ieteicams lietot Pegasys pildspalvveida pilnšļirces, jo tās ļauj pielāgot devu. Nepārsniedziet ieteikto devu.

Kombinētās terapijas ilgums bērniem ar hronisku C hepatītu ir no 6 līdz 12 mēnešiem atkarībā no vīrusa tipa, kas izraisījis bērna infekciju, un bērna atbildes reakcijas uz ārstēšanu. Hroniska B hepatīta gadījumā Pegasys terapijas ilgums ir 48 nedēļas. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu un ievērojiet ieteikto ārstēšanas ilgumu. Pegasys injekciju parasti izdara pirms gulētiešanas.

Pegasys paredzēts subkutānai ievadīšanai (zem ādas). Tas nozīmē, ka Pegasys ar īsu adatu injicējams zemādas taukaudos vēdera priekšējā sienā vai ciskā. Ja zāles injicēsiet sev pats, Jums paskaidros, kā tas darāms. Sīkāka pamācība sniegta šīs instrukcijas beigās (skatīt "Kā injicēt Pegasys")**.**

Lietojiet Pegasys tieši tā, kā noteicis ārsts, un tik ilgi, cik noteicis ārsts.
Ja Jums šķiet, ka Pegasys iedarbība ir pārāk stipra vai pārāk vāja, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Kombinēta terapija ar ribavirīnu hroniska C hepatīta ārstēšanai (visiem pacientiem no 5 gadu vecuma)
Ja Pegasys un ribavirīnu lieto kombinācijā, lūdzam ievērot ārsta ieteikto lietošanas shēmu.

Kombinēta terapija ar citām zālēm hroniska C hepatīta ārstēšanai (visiem pacientiem no 5 gadu vecuma)
Ja Pegasys lieto kombinācijā ar citām zālēm, lūdzam ievērot ārsta ieteikto lietošanas shēmu un izlasiet arī visu to zāļu lietošanas instrukcijas, kuras tiek lietotas kombinācijā ar Pegasys.

Ja esat lietojis Pegasys vairāk nekā noteikts
Pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Pegasys
Ja 1 vai 2 dienas pēc noteiktā laika atklājat, ka esat aizmirsis injicēt Pegasys, ieteiktā deva injicējama, cik drīz vien iespējams. Nākamo injekciju izdariet paredzētā dienā.
Ja 3 – 5 dienas pēc noteiktā laika atklājat, ka esat aizmirsis injicēt Pegasys, ieteiktā deva injicējama, cik drīz vien iespējams. Nākamās devas injicējiet ar 5 dienu starplaiku, līdz atjaunojas plānotais grafiks.

> Piemērs: kārtējā Pegasys injekcija ir plānota pirmdienā. Piektdienā Jūs atceraties, ka pirmdien esat aizmirsis izdarīt injekciju (nokavētas 4 dienas.) Jums piektdien uzreiz nekavējoties jāinjicē kārtējā deva, un nākamā injekcija jāveic trešdien (5 dienas pēc piektdien veiktās injekcijas). Nākamā injekcija būs pirmdienā, tas ir, 5 dienas pēc trešdien veiktās injekcijas. Tad būsit panācis grafiku un varēsit turpināt izdarīt injekcijas pirmdienās.

Ja to, ka esat aizmirsis izdarīt injekciju, atklājat 6 dienas pēc grafikā noteiktās dienas, pagaidiet un kārtējo devu injicējiet nākamajā dienā, kā paredzēts grafikā.
Ja Jums nepieciešama palīdzība, lai pareizi noteiktu, kā ievadīt izlaisto Pegasys devu, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.
Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažiem cilvēkiem, lietojot Pegasys vienu pašu vai kombinācijā ar ribavirīnu, rodas depresija, un dažos gadījumos cilvēkiem ir bijušas domas par pašnāvību vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret apkārtējiem, piemēram, domas par dzīvības apdraudējumu apkārtējiem). Daži pacienti ir izdarījuši pašnāvību. Noteikti nekavējoties griezieties pēc palīdzības, ja ievērojat, ka Jūs pārņem depresija, rodas domas par pašnāvību vai uzvedības pārmaiņas. Jūs varat apsvērt iespēju lūgt kādam ģimenes loceklim vai tuvam draugam brīdināt jūs par pazīmēm, kas liecina par depresiju vai uzvedības pārmaiņām.

Augšana un attīstība (bērniem un pusaudžiem)
Daži bērni un pusaudži, kuriem 48 nedēļas ar Pegasys tika ārstēts hronisks B hepatīts, neizauga vai nepieņēmās svarā tik daudz, cik tas paredzams viņu vecumā. Vēl nav zināms, vai pēc ārstēšanas pabeigšanas šiem pacientiem atjaunosies paredzamais augums un ķermeņa masa.

Lietojot Pegasys un ribavirīna kombinēto terapiju līdz vienu gadu ilgi, daži bērni un pusaudži ar hronisku C hepatītu neizauga un nepieņēmās svarā tik daudz, cik sagaidāms. Vairumam bērnu augums atjaunojās līdz sagaidāmajam augumam divu gadu laikā pēc terapijas pabeigšanas, bet lielākai daļai atlikušo bērnu – sešu gadu laikā pēc terapijas pabeigšanas, tomēr pastāv iespēja, ka Pegasys var ietekmēt galīgo auguma garumu pieaugušo vecumā.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no šādām blakusparādībām: stipras sāpes krūtīs; ilgstošs klepus; neregulāra sirdsdarbība; apgrūtināta elpošana; apjukums; nomāktība; stipras vēdersāpes; asinis izkārnījumos (vai melni, darvai līdzīgi izkārnījumi); stipra deguna asiņošana; drudzis vai drebuļi; redzes traucējumi. Šīs blakusparādības var būt būtiskas un Jums var būt nepieciešama steidzama medicīniska palīdzība.

Ļoti biežas blakusparādības, lietojot Pegasys un ribavirīna kombināciju, (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) ir:

Vielmaiņas traucējumi: ēstgribas zudums.
Psihiskie un nervu sistēmas traucējumi: depresīvs noskaņojums (nomāktības sajūta, slikta pašsajūta vai bezcerības sajūta), trauksme, nespēja iemigt, galvassāpes, koncentrēšanās grūtības un reibonis.
Elpošanas traucējumi: klepus, aizdusa.
Gremošanas sistēmas traucējumi: caureja, slikta dūša, sāpes vēderā.
Ādas bojājumi: matu izkrišana, ādas reakcijas (arī nieze, dermatīts un sausa āda).
Muskuļu un kaulu traucējumi: locītavu un muskuļu sāpes.
Vispārēji traucējumi: drudzis, nespēks, nogurums, trīcēšana, drebuļi, sāpes, kairinājums injekcijas vietā un aizkaitināmība (viegli satraucams).

Biežas blakusparādības, lietojot Pegasys un ribavirīna kombināciju, (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem) ir:

Infekcijas: sēnīšu, vīrusu un bakteriālās infekcijas. Augšējo elpošanas ceļu infekcija, bronhīts, mutes dobuma sēnīšu infekcija un herpess (bieža vīrusu infekcija, kas parādās uz lūpām un mutes dobumā).
Asins sistēmas traucējumi: mazs trombocītu skaits (ietekmē asins recēšanas spēju), anēmija (maz sarkano asins šūnu) un palielināti limfmezgli.
Hormonu sistēmas traucējumi: pastiprināta un pavājināta vairogdziedzera darbība.
Psihiskie un nervu sistēmas traucējumi: garastāvokļa/emocionālas pārmaiņas, agresija, nervozitāte, samazināta dzimumtieksme, slikta atmiņa, ģībšana, samazināts muskuļu spēks, migrēna, nejutīguma, tirpšanas, dedzinoša sajūta, trīce, garšas sajūtas pārmaiņas, murgi, miegainība.
Acu bojājumi: neskaidra redze, acs sāpes, acs iekaisums un sausas acis.
Ausu bojājumi: ausu sāpes.
Sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi: ātra sirdsdarbība, sirdsklauves, ekstremitāšu pietūkums, pietvīkums.

Elpošanas traucējumi: aizdusa slodzes laikā, deguna asiņošana, deguna un rīkles iekaisums, deguna un tā blakusdobumu (ar gaisu pildīti dobumi galvas un sejas kaulos) infekcija, iesnas, rīkles sāpes.
Gremošanas sistēmas traucējumi: vemšana, gremošanas traucējumi, rīšanas grūtības, čūlas mutes dobumā, smaganu asiņošana, mēles un mutes dobuma iekaisums, meteorisms (pārāk daudz gaisa zarnās jeb gāzes), sausa mute un ķermeņa masas samazināšanās.
Ādas bojājumi: izsitumi, pastiprināta svīšana, psoriāze, nātrene, ekzēma, paaugstināta jutība pret saules starojumu, svīšana naktī.
Muskuļu un kaulu sistēmas bojājumi: muguras sāpes, locītavu iekaisums, muskuļu vājums, kaulu sāpes, kakla sāpes, muskuļu sāpes, muskuļu krampji.
Reproduktīvās sistēmas traucējumi: impotence (nespēja uzturēt erekciju).
Vispārēji traucējumi: sāpes krūtīs, gripai līdzīga slimība, savārgums (slikta pašsajūta), letarģija, karstuma viļņi, slāpes.

Retākas blakusparādības, lietojot Pegasys un ribavirīna kombināciju, kombināciju (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem) ir:

Infekcijas: plaušu infekcija, ādas infekcija.
Labdabīgi un ļaundabīgi audzēji: aknu audzējs.
Imūnās sistēmas traucējumi: sarkoidoze (iekaisušu audu apvidi uz visa ķermeņa), vairogdziedzera iekaisums.
Hormonu sistēmas traucējumi: diabēts (paaugstināts cukura līmenis asinīs).
Vielmaiņas traucējumi: dehidratācija.
Psihiskie un nervu sistēmas traucējumi: domas par pašnāvību, halucinācijas, perifērā neiropātija (ekstremitāšu nervu traucējumi).
Acu bojājumi: tīklenes asiņošana (acs aizmugure).
Ausu bojājumi: dzirdes zaudēšana.
Sirds un asinsvadu traucējumi: paaugstināts asinsspiediens.
Elpošanas traucējumi: sēkšana.
Gremošanas sistēmas traucējumi: asiņošana kuņģa-zarnu traktā.
Aknu darbības traucējumi: vāja aknu darbība.

Retas blakusparādības, lietojot Pegasys un ribavirīna kombināciju, (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem) ir:

Infekcijas: sirds infekcija, ārējās auss iekaisums.
Asins sistēmas traucējumi: izteikta sarkano asins šūnu, balto asins šūnu un trombocītu skaita samazināšanās.
Imūnās sistēmas traucējumi: smagas alerģiskas reakcijas, sistēmiska sarkanā vilkēde (slimība, kuras gadījumā organisms uzbrūk savām šūnām), reimatoīdais artrīts (autoimūna slimība).
Hormonu sistēmas traucējumi: diabētiskā ketoacidoze, nekontrolēta diabēta komplikācijas.
Psihiskie un nervu sistēmas traucējumi: pašnāvība, psihotiski traucējumi (smagas personības problēmas un normālas iekļaušanās sabiedrībā traucējumi), koma (dziļa un ilgstoša bezsamaņa), krampji, sejas paralīze (sejas muskuļu vājums).
Acu bojājumi: redzes nerva iekaisums un pietūkums, tīklenes iekaisums, radzenes čūla.
Sirds un asinsvadu traucējumi: sirdslēkme, sirds mazspēja, sāpes sirdī, ātrs sirds ritms, sirds ritma traucējumi vai sirds iekšējā slāņa un sirds muskuļa iekaisums, smadzeņu asiņošana un asinsvadu iekaisums.
Elpošanas traucējumi: intersticiāla pneimonija (plaušu iekaisums, tajā skaitā ar letālu iznākumu), asins recekļi plaušās.
Gremošanas sistēmas traucējumi: kuņģa čūla, aizkuņģa dziedzera iekaisums.
Aknu darbības traucējumi: aknu mazspēja, žultsceļu iekaisums, taukainā hepatoze.
Muskuļu un kaulu sistēmas traucējumi: muskuļu iekaisums.
Nieru bojājumi: nieru mazspēja.
Traumas vai saindēšanās: vielas pārdozēšana.

Ļoti retas blakusparādības, lietojot Pegasys un ribavirīna kombināciju, rodas retāk nekā 1 no 10 000 pacientiem:

Asins sistēmas traucējumi: aplastiska anēmija (kaulu smadzenes nespēj radīt sarkanās asins šūnas, baltās asins šūnas un trombocītus).
Imūnās sistēmas traucējumi: idiopātiska (vai trombotiska) trombocitopēniska purpura (pastiprināta zilumu veidošanās, asiņošana, samazināts trombocītu skaits, anēmija un izteikts nespēks).
Acu bojājumi: redzes zudums.
Ādas bojājumi: toksiskā epidermas nekrolīze/Stīvensa-Džonsona sindroms/*erythema multiforme* (dažādas smaguma pakāpes izsitumi, tai skaitā nāves gadījumi, kas var būt saistīti ar bullu veidošanos mutē, degunā, acīs un uz citām gļotādām un bojāto ādas apvidu atmiršanu), angioneirotiskā tūska (ādas un gļotādas pietūkums).

Blakusparādības, kuru sastopamības biežums nav zināms

Asins sistēmas traucējumi: izolēta sarkano asins šūnu aplāzija (smaga anēmijas forma, kuras gadījumā samazinās vai apstājas sarkano asins šūnu veidošanās); tā var radīt simptomus, piemēram, ļoti lielu noguruma sajūtu un enerģijas trūkumu.
Imūnās sistēmas traucējumi: Vogt Koyanagi Harada slimība — reta slimība, kuru raksturo redzes un dzirdes zudums, ādas pigmentācijas izmaiņas, aknu un nieru transplantāta atgrūšana.
Psihiskie un nervu sistēmas traucējumi: mānijas (epizodes ar pārspīlēto garastāvokļa pacēlumu) un bipolārie personības traucējumi (pārspīlēta garastāvokļa pacēluma gadījumu maiņa ar pēkšņu skumju un bezcerības sajūtu), domas par citu cilvēku dzīvības apdraudēšanu, insults
Acu bojājumi: reta tīklenes atslāņošanās forma ar šķidrumu tīklenē.
Sirds un asinsvadu traucējumi: perifērā išēmija (nepietiekoša asins piegāde ekstremitātēm).
Gremošanas sistēmas traucējumi: išēmisks kolīts (nepietiekama asins piegāde zarnām), mēles krāsas izmaiņas.
Muskuļu un kaulu sistēmas traucējumi: nopietns muskuļu bojājums un sāpes.
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 Pegasys uzsākšanas.

Ja pacientiem ar hronisku B vai C hepatītu lieto tikai Pegasys, dažas no šīm blakusparādībām sastopamas retāk.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. 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 Pegasys

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2ºC – 8 °C). Nesasaldēt.
Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka ir bojāts šļirces vai adatas iepakojums, ja šķīdums ir duļķains vai tajā peld sīkas daļiņas, vai ja zāles nav bezkrāsainas vai gaiši dzeltenas, bet ir citā krāsā.

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 Pegasys satur

- Aktīvā viela ir alfa-2a peginterferons. Katra pilnšļirce ar 0,5 ml šķīduma satur 90, 135 vai 180 mikrogramus alfa-2a peginterferona.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija hlorīds, polisorbāts 80, benzilspirts, nātrija acetāts, etiķskābe un ūdens injekcijām.

Pegasys ārējais izskats un iepakojums
Pegasys ir šķīdums injekcijām pilnšļircē (0,5 ml) ar atsevišķu injekcijas adatu.

Pegasys 90 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Uz šļirces norādītas iedaļas, kas atbilst 90 mikrogramiem (µg), 65 µg, 45 µg, 30 µg, 20 µg un 10 µg. Tās pieejamas iepakojumos ar 1 pilnšļirci.

Pegasys 135 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Uz šļirces norādītas iedaļas, kas atbilst 135 mikrogramiem (µg), 90 µg un 45 µg. Tās pieejamas iepakojumos ar 1, 4 vai daudzdevu iepakojumā ar 12 (2 iepakojumi pa 6) pilnšļircēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Pegasys 180 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Uz šļirces norādītas iedaļas, kas atbilst 180 mikrogramiem (µg), 135 µg un 90 µg. Tās pieejamas iepakojumos ar 1, 4 vai daudzdevu iepakojumā ar 12 (2 iepakojumi pa 6) pilnšļircēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

Ražotājs
Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Austrija

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

Kā injicēt Pegasys

Šajā pamācībā paskaidrots, kā lietojamas *Pegasys* pilnšļirces, ja pacients zāles injicē sev vai savam bērnam pats. Lūdzam rūpīgi izlasīt norādījumus un secīgi tos izpildīt. Ārsts vai viņa palīgs paskaidros, kā izdarāmas injekcijas.

Sagatavošanās

Pirms rīkošanās ar priekšmetiem rūpīgi nomazgājiet rokas.

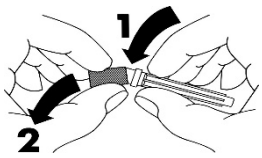
Vispirms sagādājiet visas nepieciešamās lietas.

Iepakojumā ir:
- Pegasys pilnšļirce,
- injekciju adata.

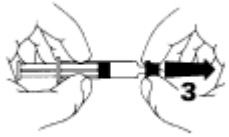
Iepakojumā nav:
- tampons tīrīšanai,
- neliela saite vai sterils marles pārsējs,
- plāksteris,
- tvertne izlietotajiem materiāliem.

Šļirces un adatas sagatavošana injekcijai

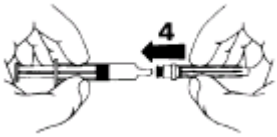
- Noņemiet adatas aizsarguzgali (**1 – 2**).



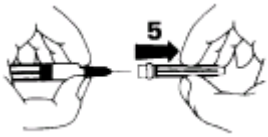
- Noņemiet gumijas uzmavu no šļirces (**3**). Nepieskarties šļirces galam.



- Stingri pievienojiet adatu šļirces galam (**4**).



- Noņemiet šļirces adatas aizsarguzgali (**5**).

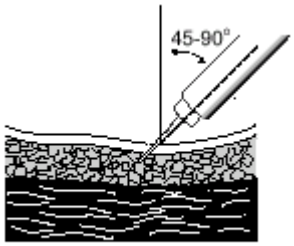


- Lai no šļirces izvadītu gaisa pūslīšus, turiet šļirci ar adatu uz augšu. Viegli uzsitiet pa šļirci, lai pūslīši paceltos augšā. Lēnām spiediet virzuli uz augšu, līdz sasniegta nepieciešamā deva, kur virzuļa mala pieskaras šļircei. Atkal uzlieciet adatas aizsarguzgali un novietojiet šļirci horizontāli, līdz būsiet sagatavojies injicēšanai.
- Ļaujiet šķīdumam pirms injicēšanas uzsilt līdz istabas temperatūrai, vai sasildiet šļirci plaukstās.
- Pirms ievadīšanas apskatiet šķīdumu: nelietojiet, ja tas ir mainījis krāsu vai satur nogulsnes.

Tagad viss ir gatavs devas injicēšanai.

Šķīduma injicēšana

- Izvēlieties injekcijas vietu vēdera priekšējā sienā vai ciskā (izņemot nabu un vidukli). Injekcijas vietu ik reizes mainiet.
- Injekcijas vietā ādu notīriet un dezinficējiet ar tamponu.
- Pagaidiet, līdz āda nožūst.
- Noņemiet adatas aizsarguzgali.
- Ar vienu roku satveriet ādu krokā. Ar otru roku turiet šļirci tāpat kā zīmuli.
- Adatu visā garumā ieduriet satvertajā ādā 45-90□ leņķī (**6**).



6

- Injicējiet šķīdumu, virzuli pilnībā viegli izspiežot sākot no atbilstošās atzīmes.
- Adatu taisni izvelciet no ādas.
- Nepieciešamības gadījumā vairākas sekundes piespiediet injekcijas vietu ar pārsēju vai sterilu marli.

Nemasējiet injekcijas vietu. Ja ir asiņošana, uzlieciet plāksteri.

Injekcijas materiālu iznīcināšana

Šļirce, adata un visi injekcijas materiāli ir domāti vienreizējai lietošanai, un tie pēc injekcijas ir jāiznīcina. Šļirci un adatu ievietojiet slēgtā tvertnē. Palūdziet ārstam, slimnīcas personālam vai farmaceitam šim nolūkam piemērotu trauku.