

Zāles vairs nav reģistrētas

**I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PegIntron 50 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
PegIntron 80 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
PegIntron 100 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
PegIntron 120 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
PegIntron 150 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

PegIntron 50 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur pulveri ar 50 mikrogramiem alfa-2b peginterferona (peginterferon alfa-2b), mērot pēc olbaltumu pamatvielās.

Šķīdinot flakona saturu, kā norādīts, iegūst alfa-2b peginterferona šķīdumu 50 mikrogrami/0,5 ml.

PegIntron 80 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur pulveri ar 80 mikrogramiem alfa-2b peginterferona (peginterferon alfa-2b), mērot pēc olbaltumu pamatvielās.

Šķīdinot flakona saturu, kā norādīts, iegūst alfa-2b peginterferona šķīdumu 80 mikrogrami/0,5 ml.

PegIntron 100 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur pulveri ar 100 mikrogramiem alfa-2b peginterferona (peginterferon alfa-2b), mērot pēc olbaltumu pamatvielās.

Šķīdinot flakona saturu, kā norādīts, iegūst alfa-2b peginterferona šķīdumu 100 mikrogrami/0,5 ml.

PegIntron 120 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur pulveri ar 120 mikrogramiem alfa-2b peginterferona (peginterferon alfa-2b), mērot pēc olbaltumu pamatvielās.

Šķīdinot flakona saturu, kā norādīts, iegūst alfa-2b peginterferona šķīdumu 120 mikrogrami/0,5 ml.

PegIntron 150 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur pulveri ar 150 mikrogramiem alfa-2b peginterferona (peginterferon alfa-2b), mērot pēc olbaltumu pamatvielās.

Šķīdinot flakona saturu, kā norādīts, iegūst alfa-2b peginterferona šķīdumu 150 mikrogrami/0,5 ml.

Aktīvā viela ir rekombinanta alfa-2b interferona* kovalents konjugāts ar monometoksipolietilēnglikulu. Šī preparāta iedarbību nedrīkst salīdzināt ar citu tās pašas terapeitiskās grupas pegilētu vai nepegilētu olbaltumu iedarbību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*tieks iegūts ar rDNS tehnoloģijas palīdzību *E. coli* šūnās, kas satur gēnu inženierijas ceļā iegūtu plazmīdas hibrīdu ar cilvēka leukocītu alfa-2b interferona gēnu.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katrs flakons satur 40 mg saharozes 0,5 ml.

Visu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Balts pulveris.

Caurspīdīgs un bezkrāsains šķīdinātājs.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie (trīskārša terapija)

PegIntron kombinācijā ar ribavirīnu un boceprevīru (trīskārša terapija) ir indicēts 1. genotipa hroniska C hepatīta (HCH) infekcijas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem (18 gadus veciem un vecākiem) ar kompensētu aknu slimību, kuri iepriekš nav ārstēti vai kuriem iepriekš veiktā terapija bijusi neveiksmīga (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lūdzu skatīt informāciju ribavirīna un boceprevīra zāļu aprakstos (ZA), ja PegIntron paredzēts lietot kopā ar minētajām zālēm.

Pieaugušie (divkārša terapija un monoterapija)

PegIntron indicēts, lai ārstētu pieaugušus pacientus (18 gadus vecus un vecākus) ar HCH, kam ir pozitīva C hepatīta vīrusa RNS (HCV-RNS), tostarp arī pacientus ar kompensētu cirozi un/vai vienlaicīgu klīniski stabilu HIV infekciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

PegIntron kombinācija ar ribavirīnu (divkārša terapija) indicēta HCH infekcijas ārstēšanai iepriekš neārstētiem pieaugušiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuriem ir klīniski stabila HIV vienlaicīga infekcija, kā arī pieaugušiem pacientiem, kuri ir nesekmīgi ārstēti, lietojot (pegilētu vai nepegilētu) alfa interferona un ribavirīna kombināciju vai alfa interferona monoterapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Monoterapija ar interferonu, arī ar PegIntron, indicēta galvenokārt gadījumos, kad vērojama ribavirīna nepanesība vai tā lietošana ir kontrindicēta.

Lūdzu skatīt informāciju ribavirīna ZA, ja PegIntron paredzēts lietot kopā ar ribavirīnu.

Pediatriskā populācija (divkārša terapija)

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

Lemjot neatlikt ārstēšanu līdz pieaugušā vecumam, ir svarīgi ņemt vērā, ka kombinētā terapija izraisa augšanas nomākumu, kas dažiem pacientiem var būt neatgriezenisks. Lēmums par ārstēšanu jāpieņem individuāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot PegIntron kombinācijā ar ribavirīnu, lūdzu skatīt ribavirīna kapsulu vai šķīduma iekšķīgai lietošanai ZA.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst sākt un kontrolēt tikai ārsts, kuram ir pieredze C hepatīta slimnieku ārstēšanā.

Devas

PegIntron jāievada subkutānas injekcijas veidā vienreiz nedēļā. Ievadāmā deva pieaugušiem atkarīga no devas vai preparātu lieto kombinētās terapijas (divkāršas vai trīskāršas terapijas) vai monoterapijas veidā.

PegIntron kombinēta terapija (divkārša vai trīskārša terapija)

Divkārša terapija (PegIntron ar ribavirīnu): attiecas uz visiem pieaugušajiem un 3 gadus veciem un vecākiem bērniem.

Trīskārša terapija (PegIntron ar ribavirīnu un boceprevīru): attiecas uz pieaugušiem pacientiem ar 1. genotipa HCH.

Pieaugušie – Lietojamās devas

PegIntron 1,5 mikrogrami/kg/nedēļā kombinācijā ar ribavirīna kapsulām.

Kombinācijā ar PegIntron paredzēto 1,5 µg/kg ribavirīna devu, kas jālieto, nosaka, ņemot vērā pacienta ķermeņa masu un PegIntron stiprumu saskaņā ar **1. tabulu**. Ribavirīna kapsulas jālieto perorāli katru dienu divās reizēs devās ēšanas laikā (no rīta un vakarā).

1. tabula Kombinētās terapijas devas*

Ķermeņa masa (kg)	PegIntron		Ribavirīna kapsulas	
	PegIntron koncentrācija (µg/0,5 ml)	Ievadišana vienreiz nedēļā (ml)	Ribavirīna kopējā diennakts deva (mg)	Kapsulu skaits (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1 000	5 ^b
76-80	120	0,5	1 000	5 ^b
81-85	120	0,5	1 200	6 ^c
86-105	150	0,5	1 200	6 ^c
> 105	150	0,5	1 400	7 ^d

a: 2 no rīta, 2 vakarā

b: 2 no rīta, 3 vakarā

c: 3 no rīta, 3 vakarā

d: 3 no rīta, 4 vakarā

* Sīkāk par boceprevīra devām, ko lietot trīskāršai terapijai, skatīt boceprevīra ZA.

Pieaugušie - Ārstēšanas ilgums – iepriekš neārstēti pacienti

Trīskārša terapija:

Skatīt boceprevīra ZA.

Divkārša terapija:

Noturīgas virusoloģiskas atbildreakcijas paredzamība - ar 1. genotipa vīrusu inficētiem pacientiem, kuri nespēj sasniegt nenosakāmu HCV-RNS līmeni vai kuriem 4. vai 12. nedēļā nav konstatēta pietiekama virusoloģiska atbildreakcija, noturīgas virusoloģiskas atbildreakcijas iespēja ir ļoti maz ticama un viņi jāvērtē attiecībā uz terapijas pārtraukšanu (skatīt arī 5.1. apakšpunktu).

- 1. genotips:
 - pacientu ar nenosakāmu HCV-RNS līmeni terapijas 12. nedēļā ārstēšana jāturpina vēl deviņus mēnešus (t.i., pavisam 48 nedēļas).
 - pacienti ar nosakāmu, tomēr par ≥ 2 log pazeminātu HCV-RNS līmeni (salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) terapijas 12. nedēļā atkārtoti jāizmeklē terapijas 24. nedēļā un gadījumā, ja HCV-RNS nav nosakāma, viņiem jāturpina pilns terapijas kurss (t.i., jāveic pavisam 48 nedēļas ilga terapija). Gadījumā, ja terapijas 24. nedēļā HCV-RNS joprojām ir nosakāma, jāapsver iespējamība terapiju pārtraukt.
 - pacientu apakšgrupai, kam ir 1. genotipa infekcija un zema vīrusu slodze ($< 600\,000$ SV/ml) un kuriem bija negatīvs HCV-RNS līmenis ārstēšanas 4. nedēļā un arī 24. nedēļā bija negatīvs HCV-RNS līmenis, ārstēšanu arī varētu pārtraukt pēc šo 24 nedēļu ārstēšanas kursa vai turpināt vēl papildus 24 nedēļās (t.i., kopā 48 terapijas nedēļas). Taču ir jāņem vērā, ka vispārējā 24 nedēļu ārstēšanas kursa laikā var būt augstāks risks slimības recidīvam, nekā 48 nedēļu ilgajā terapijas laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu).
- 2. vai 3. genotipi:

Visus pacientus ar divkāršo terapiju ieteicams ārstēt 24 nedēļas, izņemot ar HCV/HIV vienlaikus inficētus pacientus, kas jāārstē 48 nedēļas.
- 4. genotips:

Kopumā uzskata, ka ar 4. genotipa vīrusu inficētus pacientus ir grūtāk ārstēt, un nepietiekami pētījuma dati (n = 66) liecina, ka šiem pacientiem nepieciešama tikpat ilga ārstēšana ar divkāršo terapiju kā ar 1. genotipa vīrusu inficētiem.

Pieaugušie - Ārstēšanas ilgums – vienlaikus HCV/HIV infekcija

Divkārša terapija:

Ieteicamais lietošanas ārstēšanas ilgums ar divkāršo terapiju ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem ir 48 nedēļas, neatkarīgi no genotipa.

Atbildes reakcijas un tās trūkuma paredzamība HCV/HIV vienlaicīgas infekcijas gadījumā -

Agrīna virusoloģiska atbildes reakcija 12. nedēļā, kas definēta kā vīrusu slodzes samazināšanās par 2 log vai HCV-RNS nenosakāms līmenis, uzskatāms par noturīgas atbildes reakcijas prognostisko faktoru. Paredzamā negatīvā vērtība atbildes reakcijai vienlaikus ar HCV/HIV inficētiem pacientiem, kas ārstēti ar PegIntron kombinācijā ar ribavirīnu, bija 99 % (67/68; 1. pētījums) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Paredzamā pozitīvā vērtība – 50 % (52/104; 1. pētījums) – tika novērota vienlaikus ar HCV/HIV inficētiem pacientiem, kas saņēma divkāršo terapiju.

Pieaugušie - Ārstēšanas ilgums – Atkārtota terapija

Trīskārša terapija:

Skatīt boceprevīra ZA.

Divkārša terapija:

Noturīgas virusoloģiskas atbildes reakcijas paredzamība - Visiem pacientiem, neatkarīgi no to genotipa, kuriem HCV-RNS koncentrācija serumā 12. terapijas nedēļā ir zemāka par nosakāmo robežkoncentrāciju, ir jāsaņem 48 nedēļas ilga divkāršā terapija. Iespēja, ka atkārtoti ārstētie pacienti, kuriem līdz 12. terapijas nedēļai nav izdevies panākt virusoloģisku atbildes reakciju uz terapiju (t.i., ja HCV-RNS koncentrācija ir mazāka par nosakāmo robežu) pēc terapijas 48. nedēļas kļūs par pacientiem ar ilgstošu virusoloģisku atbildes reakciju, ir maz ticama (skatīt arī 5.1. apakšpunktu). Par 48 nedēļām ilgāka atkārtota ārstēšana pacientiem, bez atbildes reakcijas, kas inficēti ar 1. genotipa vīrusu, ar pegilēta alfa-2b interferona un ribavirīna kombināciju, nav pētīta.

Pediatriiskā populācija (tikai divkārša terapija) – Lietojamās devas

PegIntron devu bērniem no 3 gadu vecuma un vecākiem un pusaudžiem nosaka atkarībā no ķermeņa virsmas laukuma, bet ribavirīna devu – no ķermeņa masas. Ieteicamā PegIntron deva ir 60 µg/m²/nedēļā subkutāni kombinācijā ar ribavirīnu 15 mg/kg/dienā iekšķīgi divās dalītās devās ēdienreizes laikā (no rīta un vakara).

Pediatriiskā populācija (tikai divkārša terapija) - Ārstēšanas ilgums

- 1. genotips:
Ieteicamais divkāršās terapijas ilgums ir 1 gads. Ekstrapolējot klīniskos datus par pediatriiskiem pacientiem lietotu kombinēto terapiju ar parasto interferonu (interferona alfa-2b/ribavirīna negatīvā prognostiskā vērtība ir 96 %), var secināt, ka pacientiem, kuriem 12 nedēļu laikā nav panākta virusoloģiska atbildes reakcija, ir ļoti maza iespēja kļūt par pacientiem ar stabilu virusoloģisku atbildes reakciju uz terapiju. Tādēļ bērniem un pusaudžiem, kas saņem PegIntron/ribavirīna kombināciju, ieteicams pārtraukt terapiju, ja, salīdzinot ar līmeni pirms terapijas, 12. nedēļā HCV-RNS līmenis mazinājies < 2 log₁₀, vai 24. nedēļā ir nosakāms HCV-RNS līmenis.
- 2. vai 3. genotips:
Ieteicamais divkāršās terapijas ilgums ir 24 nedēļas.
- 4. genotips:
PegIntron/ribavirīna klīniskajā pētījumā tika ārstēti tikai 5 bērni un pusaudži ar 4. genotipu. Ieteicamais divkāršās terapijas ilgums ir 1 gads. Bērniem un pusaudžiem, kas saņem PegIntron/ribavirīna kombināciju, ieteicams pārtraukt terapiju, ja, salīdzinot ar līmeni pirms terapijas, 12. nedēļā HCV-RNS līmenis mazinājies < 2 log₁₀ vai 24. nedēļā ir nosakāms HCV-RNS līmenis.

Monoterapija ar PegIntron – Pieaugušajiem

Lietojamās devas

Monoterapijas veidā PegIntron lieto pa 0,5 vai 1,0 µg/kg/nedēļā. Vismazākais pieejamais PegIntron stiprums ir 50 µg/0,5 ml, tāpēc tiem pacientiem, kuriem ir izrakstīti 0,5 µg/kg/nedēļā, devas vajag piemērot ņemot vērā tilpumu, kā tas ir parādīts **2. tabulā**. Ja deva ir 1,0 µg/kg, tilpumu pielāgo līdzīgi, vai arī nomaina pret citu stiprumu, kā tas ir parādīts **2. tabulā**. Pacientiem vienlaikus inficētiem ar HCV/HIV monoterapija ar PegIntron nav pētīta.

2. tabula Monoterapijas devas

Ķermeņa masa (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	PegIntron koncentrācija (µg/0,5 ml)	Ievadišana vienreiz nedēļā (ml)	PegIntron koncentrācija (µg/0,5 ml)	Ievadišana vienreiz nedēļā (ml)
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50*	0,2	50	0,4
46-56	50*	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	200	0,5

Minimālā izvide no pilnšļirces ir 0,2 ml.

*Jālieto flakons.

**Pacientiem > 120 kg, PegIntron deva jāaprēķina, pamatojoties uz konkrētā pacienta ķermeņa masu. Var būt nepieciešams kombinēt dažādu PegIntron devu stiprumus un tilpumus.

Ārstēšanas ilgums

Pacientiem, kas uzrāda virusoloģisku atbildreakciju 2. nedēļā, ārstēšana jāturpina ne mazāk kā trīs mēnešus (t.i., kopumā 6 mēneši). Lēmums par terapijas turpināšanu līdz vienam gadam jāpieņem, ņemot vērā citus prognostiskos faktorus (piem., genotips, vecums > 40 gadiem, vīriešu dzimums, tiltveida fibroze).

Devas pielāgošana visiem pacientiem (monoterapija un kombinētā terapija)

Ja ārstēšanas laikā ar PegIntron monoterapiju vai kombinēto terapiju attīstās smagas blakusparādības vai patoloģiskas laboratorisko rādītāju pārmērīgas izmaiņas, attiecīgi jāpielāgo PegIntron un/vai ribavirīna devas, līdz blakusparādības izzūd. Nav ieteicams samazināt boceprevīra devu. Boceprevīru nedrīkst lietot bez PegIntron un ribavirīna. Šī pielāgošana var būtiski ietekmēt terapijas rezultātus, tāpēc PegIntron un ribavirīna devu vajadzētu saglabāt pēc iespējas tuvāku rekomendētai standarta devai. Vadlīnijas tika izstrādātas klīniskos pētījumos par devas pielāgošanu.

Devas pielāgošanas vadlīnijas pie kombinētas terapijas

2. tabula Devas pielāgošanas vadlīnijas pie kombinētas terapijas, pamatojoties uz laboratoriskiem rādītājiem.

Laboratoriskie rādītāji	Jāsamazina tikai ribavirīna dienas deva (skatīt 1. piezīmi), ja:	Jāsamazina tikai PegIntron deva (skatīt 2. piezīmi), ja:	Kombinētā terapija jāpārtrauc, ja:
Hemoglobīns	≥ 8,5 g/dl, un < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Pieaugušajiem: hemoglobīns pacientiem, kuriem anamnēzē ir stabila sirds slimība	Hemoglobīna līmenis pazeminās par ≥ 2 g/dl jebkuru 4 nedēļu laikā, veicot ārstēšanu (pastāvīga devas samazināšana)		< 12 g/dl 4 nedēļas pēc devas samazināšanas

Bērniem un pusaudžiem: nav piemērojams			
Leikocīti	-	$\geq 1,0 \times 10^9/l$, un $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$
Neitrofilie leikocīti	-	$\geq 0,5 \times 10^9/l$, un $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocīti	-	$\geq 25 \times 10^9/l$, un $< 50 \times 10^9/l$ (pieaugušajiem) $\geq 50 \times 10^9/l$, un $< 70 \times 10^9/l$ (bērniem un pusaudžiem)	$< 25 \times 10^9/l$ (pieaugušajiem) $< 50 \times 10^9/l$ (bērniem un pusaudžiem)
Tiešais bilirubīns	-	-	$2,5 \times \text{NAR}^*$
Netiešais bilirubīns	$> 5 \text{ mg/dl}$	-	$> 4 \text{ mg/dl}$ ($> 4 \text{ nedēļas}$)
Seruma kreatinīns	-	-	$> 2,9 \text{ mg/dl}$
Kreatinīna klīrenss	-	-	apstiprināt Rebetol lietošanu, ja CrCl $< 50 \text{ ml/min}$
Alanīnaminotransferāze (ALAT) vai aspartāmamino-transferāze (ASAT)	-	-	2 x sākotnējais līmenis un $> 10 \times \text{NAR}^*$ 2 x sākotnējais līmenis un $> 10 \times \text{NAR}^*$

*Normas augšējā robeža

1. piezīme: pieaugušajiem pacientiem ribavīna dienas deva pirmajā reizē jāsamazina par 200 mg (izņemot pacientus, kuri saņem 1 400 mg – dienas deva jāsamazina par 400 mg). Ja nepieciešams, otrajā reizē ribavīna dienas deva jāsamazina vēl par 200 mg. Pacientiem, kuriem ribavīna dienas deva samazināta līdz 600 mg, viena 200 mg kapsula jālieto no rīta un divas – vakarā.
Bērniem un pusaudžiem pirmā ribavīna devas mazināšana tiek veikta līdz 12 mg/kg dienā, bet otrā ribavīna devas mazināšana – līdz 8 mg/kg dienā.
2. piezīme: pieaugušajiem pacientiem pirmajā reizē PegIntron deva jāsamazina līdz 1 µg/kg nedēļā. Ja nepieciešams, otrajā reizē PegIntron deva jāsamazina līdz 0,5 µg/kg nedēļā. Pacientiem, kuri saņem PegIntron monoterapiju: informāciju par devu samazināšanu skatīt norādījumos par devu samazināšanu monoterapijas gadījumā.
Bērniem un pusaudžiem pirmā PegIntrona devas mazināšana tiek veikta līdz 40 µg/m² nedēļā, bet otrā PegIntrona devas mazināšana – līdz 20 µg/m² nedēļā.

PegIntron devas samazināšana pieaugušajiem var būt pielāgota, samazinot izrakstīto tilpumu, vai arī izmantojot mazākas devu koncentrācijas, kā tas ir parādīts **2.b tabulā**. PegIntron devu bērniem un pusaudžiem mazina, mainot ieteicamo devu divpakāpju procesā – no oriģinālās sākumdevas 60 µg/m² nedēļā līdz 40 µg/m² nedēļā, bet tad – līdz 20 µg/m² nedēļā, ja nepieciešams.

2.b tabula. PegIntron devas samazināšana 2 pakāpēs kombinētās terapijas gadījumā pieaugušajiem.

Pirmā PegIntron devas samazināšana līdz 1 µg/kg				Otrā PegIntron devas samazināšana līdz 0,5 µg/kg			
Ķermeņa masa (kg)	PegIntron stiprums (µg/0,5 ml)	Ievadāmais PegIntron daudzums (µg)	Ievadāmais PegIntron tilpums (ml)	Ķermeņa masa (kg)	PegIntron stiprums (µg/0,5 ml)	Ievadāmais PegIntron daudzums (µg)	Ievadāmais PegIntron tilpums (ml)
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 – 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

PegIntron devas pielāgošanas vadlīnijas pie monoterapijas pieaugušajiem

Pieaugušiem pacientiem, kas lieto PegIntron monoterapiju, devas pielāgošanas vadlīnijas ir parādītas 3.a tabulā.

3.a tabula. PegIntron devas pielāgošanas vadlīnijas pie monoterapijas pieaugušajiem, pamatojoties uz laboratoriskiem rādītājiem

Laboratoriskie raksturlielumi	PegIntron deva jāsamazina uz pusi, ja:	PegIntron lietošana jāpārtrauc, ja:
Neitrofilie leukocīti	$\geq 0,5 \times 10^9/l$, un $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocīti	$\geq 25 \times 10^9/l$, un $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Pieaugušiem pacientiem, kuri lieto 0,5 µg/kg PegIntron monoterapiju, devu varētu samazināt, uz pusi samazinot izrakstāmo tilpumu, kā tas parādīts 3.b tabulā.

3.b tabula PegIntron 0,5 µg/kg monoterapijas devas (0,25 µg/kg) 0,5 µg/kg samazināšanas kārtība pieaugušajiem

Ķermeņa masa (kg)	PegIntron stiprums (µg/0,5 ml)	Ievadāmais PegIntron daudzums (µg)	Ievadāmais PegIntron tilpums (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-42	50*	10	0,1
43-50	50*	13	0,13
51-62	80*	16	0,1
63-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

Minimālā izvade no pilnšļirces ir 0,2 ml.

*Jālieto flakons.

**Pacientiem > 120 kg, PegIntron deva jāaprēķina, pamatojoties uz konkrētā pacienta ķermeņa masu. Var būt nepieciešams kombinēt dažādu PegIntron devu stiprumus un tilpumus.

Pieaugušiem pacientiem, kas PegIntron monoterapijas laikā lieto 1,0 µg/kg, devas samazināšana var būt pielāgota, samazinot uz pusi izrakstīto tilpumu, vai arī izmantojot mazākas koncentrācijas devu, kā tas ir parādīts 3.c tabulā.

3.c tabula. PegIntron monoterapijas 1,0 µg/kg devas samazināšanas kārtība pieaugušajiem

Ķermeņa masa (kg)	PegIntron stiprums (µg/0,5 ml)	Ievadāmais PegIntron daudzums (µg)	Ievadāmais PegIntron tilpums (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50*	20	0,20
46-56	50*	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

Minimālā izvide no pilnšļirces ir 0,2 ml.

*Jālieto flakons.

**Pacientiem > 120 kg, PegIntron deva jāaprēķina, pamatojoties uz konkrētā pacienta ķermeņa masu. Var būt nepieciešams kombinēt dažādu PegIntron devu stiprumus un tilpumus.

Īpašas pacientu grupas

Nieru funkcijas traucējumi

Monoterapija

PegIntron ar piesardzību jālieto pacientiem ar vidējiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem. Pacientiem ar mēreniem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ir 30-50 ml/minūtē) PegIntron sākuma deva ir jāsamazina par 25 %. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ir 15-29 ml/minūtē) PegIntron sākuma deva ir jāsamazina par 50 %. Nav pieejami dati par PegIntron lietošanu pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/minūtē (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem, tai skaitā arī ar hemodialīzi, ir rūpīgi jānovēro. Ja nieru funkcijas ārstēšanas laikā pasliktinās, terapija ar PegIntron ir jāpārtrauc.

Kombinētā terapija

Pacientus, kuriem kreatinīna klīrenss < 50 ml/minūtē, nedrīkst ārstēt vienlaicīgi ar PegIntron un ribavirīna kombināciju (skatīt ribavirīna ZA). Lietojot kombinētajā terapijā, pacienti ar nieru darbības traucējumiem jāuzrauga uz neatgārtīgā attiecībā uz anēmijas rašanos.

Aknu funkcijas traucējumi

PegIntron terapijas drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem, tādēļ šiem pacientiem PegIntron nedrīkst lietot.

Gados vecākiem cilvēkiem (≥ 65 gadus veci)

Pacientu grupas neietekmē PegIntron farmakokinētiku. Dati, kas iegūti gados vecākus pacientus ārstējot ar vienreizēju PegIntron devu, liecina, ka vecuma dēļ nav nepieciešama PegIntron devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Pediātriskiem pacientiem no 3 gadu vecuma PegIntron var lietot kombinācijā ar ribavirīnu.

Lietošanas veids

PegIntron jāievada subkutānas injekcijas veidā. Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā. Pacients var pats sev injicēt PegIntron, ja ārsts nolemj, ka tas ir piemēroti, un nepieciešamības gadījumā nodrošinot medicīnisko novērošanu.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru interferonu, vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā

- uzskaitītajām palīgvielām;
- Anamnēzē smaga sirds slimība, nestabila vai nekontrolēta sirds slimība pēdējo 6 mēnešu laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- Smaga, novājinoša slimība;
- Autoimūns hepatīts vai autoimūna slimība anamnēzē;
- Smagas pakāpes aknu darbības traucējumi vai dekompensēta aknu ciroze;
- Esoša vairogdziedzera slimība, ja to nevar novērst ar tradicionālu terapiju;
- Epilepsija un/vai traucēta centrālās nervu sistēmas (CNS) darbība;
- HCV/HIV pacientiem ar cirozi un *Child-Pugh* punktu skaitu ≥ 6 ;
- PegIntron kombinācijā ar telbivudīnu.

Pediātriskā populācija

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

Kombinētā terapija

Ja pacienti ar hronisko C hepatītu lieto PegIntron kombinētajā terapijā, ir jāizlasa arī norādījumi un boceprevīra ZA.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Psihiski traucējumi un centrālā nervu sistēma (CNS)

Dažiem pacientiem ārstēšanas laikā ar PegIntron un arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas visbiežāk vēl vismaz sekojošos 6 mēnešus, novērotas smagas pakāpes CNS reakcijas, īpaši depresija, pašnāvības domas un pašnāvības mēģinājums. Lietojot alfa interferonus, novērotas citas CNS reakcijas, tostarp agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem, t.sk., slepkavnieciskas tieksmes), bipolāri traucējumi, mānija, apjukums un psihiskā stāvokļa pārmaiņas. Ja parādās jebkādas psihisku traucējumu pazīmes vai simptomi, pacienti ir rūpīgi jānovēro. Ja šādi simptomi parādās, ārstam, kas ir izrakstījis zāles, ir jāatceras šo potenciālo nelabvēlīgo blakusparādību nopietnība un jāapsver iespēja par adekvātas terapijas ordinēšanas nepieciešamību. Ja psihiskie simptomi turpinās vai saasinās, vai novēro domas par pašnāvību vai slepkavnieciskas tieksmes, ieteicams pārtraukt PegIntron lietošanu, novērot pacientu un veikt atbilstošu psihiatrisku aprūpi.

Pacienti, kuriem bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik

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

PegIntron lietošana kontraindīcēt bērniem un pusaudžiem, kuriem anamnēzē ir smagi psihiski traucējumi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Bērniem un pusaudžiem, kas ārstēti ar alfa 2-b interferona un ribavirīna kombināciju, par pašnāvnieciskām domām vai pašnāvības mēģinājumiem terapijas laikā un 6 mēnešus ilgas novērošanas laikā pēc terapijas ziņots daudz biežāk nekā pieaugušiem pacientiem (2,4 %, salīdzinot ar 1 %). Citu psihiskās blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nestabilitāte un miegainība) bērniem un pusaudžiem radās tāpat kā pieaugušajiem pacientiem.

Pacienti, kuri lieto apreibinošas vielas (arī ļaunprātīgā nolūkā)

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

Augšana un attīstība (bērni un pusaudži)

Terapijas, kas ilgst līdz 48 nedēļām, gadījumā 3 – 17 gadus veciem pacientiem bieži konstatēta ķermeņa masas samazināšanās un augšanas nomākums 4.8.5.1.. Par bērniem, kas ārstēti ar kombinēto pegilētā interferona/ribavirīna terapiju, pieejamie ilgtermiņa dati liecina par būtiski aizkavētu augšanu. Trīsdesmit diviem procentiem (30/94) pētāmo personu konstatēja vecumam atbilstošā auguma garuma procentīles samazināšanos par > 15 procentpunktiem 5 gadus pēc terapijas pabeigšanas (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Individuāls ieguvums/riska novērtējums bērniem

Paredzamais ieguvums no ārstēšanas rūpīgi jāsalīdzina ar zāļu lietošanas drošuma raksturojumu, kas bērniem un pusaudžiem novērots klīniskajos pētījumos (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

- Ir svarīgi ņemt vērā, ka kombinētā terapija izraisa augšanas nomākumu, kuras dēļ dažiem pacientiem bija samazināts auguma garums.
- Šis risks jāsalīdzina ar slimības raksturojumu bērnam, piemēram, pierādījumiem par slimības progresēšanu (īpaši fibrozes), blakusslimībām, kas var negatīvi ietekmēt slimības progresēšanu (piemēram, vienlaicīga HIV infekcija), kā arī ar prognostiskajiem atbildes reakcijas faktoriem (HCV genotipu un vīrusu slodzi).

Kad vien iespējams, bērns jāārstē pēc paātrinātas augšanas pubertātes vecumā, lai mazinātu augšanas nomākuma risku. Lai gan dati ir ierobežoti, 5 gadu novērošanas pētījumā netika iegūti pierādījumi par ilgtermiņa ietekmi uz dzimumnobriešanu.

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

Visiem pacientiem ar hronisko C hepatītu pirms to iekļaušanas selektīvos pētījumos tika veikta aknu biopsija, bet atsevišķos gadījumos (t.i., 2 un 3. genotipa pacientiem) ārstēšana bija iespējama bez histoloģiskā apstiprinājuma. Uz doto līdz ārstēšanas vadlīnijās vajadzētu būt norādītam, vai pirms ārstēšanas uzsākšanas ir vajadzīga aknu biopsija.

Akūtas palielinātas jutības reakcijas

Ārstēšanas laikā ar alfa-2b interferonu akūtas palielinātas jutības reakcijas (piem., nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhu spazmas, anafilakse) novērotas reti. Ja ārstēšanas laikā ar PegIntron attīstās šāda reakcija, jāpārtrauc ārstēšana un nekavējoties jāsāk atbilstoša medicīniska terapija. Pārejošu izsitumu dēļ ārstēšana nav jāpārtrauc.

Sirds un asinsvadu sistēma

Tāpat kā lietojot alfa-2b interferonu, pieauguši pacienti, kuriem anamnēzē ir sastrēguma sirds mazspēja, miokarda infarkts un/vai bijuši vai pašreiz ir sirds ritma traucējumi, PegIntron terapijas laikā rūpīgi jānovēro. Pacientiem, kuriem iepriekš bijuši sirdsdarbības traucējumi, pirms ārstēšanas un tās laikā ieteicams veikt elektrokardiogrāfisku izmeklēšanu. Sirds ritma traucējumus (galvenokārt supraventrikulāras aritmijas) parasti izdodas novērst ar tradicionālu ārstēšanu, bet to dēļ var būt arī jāpārtrauc ārstēšana ar PegIntron. Nav datu par bērniem vai pusaudžiem ar sirds slimību anamnēzē.

Aknu mazspēja

PegIntron paaugstina aknu dekompensācijas un pacientu ar aknu cirozi nāves risku. Tāpat kā lietojot visus interferonus, ārstēšana ar PegIntron jāpārtrauc pacientiem, kuriem pildzinās asinsreces raksturlielumi, kas var liecināt par aknu dekompensāciju. Aknu cirozes pacientiem regulāri jāpārbauda aknu enzīmu līmenis un aknu darbība.

Drudzis

Kaut gan drudzis var būt saistīts ar gripai līdzīgo sindromu, ko bieži novēro ārstēšanas laikā ar interferonu, jāizslēdz citi pastāvīga drudža iemesli.

Hidrātācija

Ārstēšanas laikā ar PegIntron pacientam jānodrošina atbilstoša hidratācija, jo dažiem ar alfa interferonu ārstētiem pacientiem novērota ar šķidruma daudzuma samazināšanos saistīta hipotensija. Var būt nepieciešama šķidruma aizstāšana.

Pārmaiņas plaušās

Ar alfa interferonu ārstētiem pacientiem reti novēroti infiltrāti plaušās, pneimonīts un pneimonija, dažkārt ar letālu iznākumu. Ja pacientam attīstās drudzis, klepus, aizdusa vai citi elpošanas traucējumi, jāveic krūškurvja rentgenoloģiska izmeklēšana. Ja krūškurvja rentgenogrammā redzami infiltrāti plaušās vai ja ir pavājinātas plaušu darbības pazīmes, pacients rūpīgi jānovēro un, ja nepieciešams, jāpārtrauc alfa interferona lietošana. Tūlītēja alfa interferona lietošanas pārtraukšana un ārstēšana ar kortikosteroīdiem nodrošina plaušu blakusparādību izzušanu.

Autoimūna slimība

Ārstēšanas laikā ar alfa interferonu aprakstīti autoantivielu un autoimūnu traucējumu rašanās gadījumi. Autoimūnas slimības klīniskās izpausmes ārstēšanas laikā ar interferonu biežāk novērojamas pret autoimūnu traucējumu rašanos predisponētiem pacientiem. Pacientus ar pazīmēm vai simptomiem, kas līdzīgas autoimūniem traucējumiem, ir rūpīgi jānovērtē, un turpinot terapiju ar interferonu jāpārvērtē ieguvums risks (skatīt arī 4.4. apakšpunktā Vairogdziedzera darbības pārmaiņas un 4.8. apakšpunktā). Ziņots par *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindroma rašanās gadījumiem pacientiem ar hronisku C hepatītu, ko ārstē ar interferonu. Šis sindroms ir granulomatozs iekaisīgs traucējums, kas skar acis, dzirdes sistēmu, mīksto smadzeņu apvalkus un ādu. Ja ir aizdomas par VKH sindroma rašanos, jāpārtrauc pretvīrusu terapija un jāapsver terapija ar kortikosteroīdiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Izmaiņas acīs

Pēc ārstēšanas ar alfa interferonu retos gadījumos novēroti oftalmoloģiski traucējumi, to vidū asinsizplūdumi tīklenē, eksudāti tīklenē, serozas tīkles atslāņošanās un tīkles artēriju vai vēnu aizsprostošanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Visiem pacientiem vajadzētu veikt redzes pamatpārbaudi. Pacientam, kas sūdzas par redzes asuma vai redzes lauka mazināšanos, jāveic acs izmeklēšana. PegIntron terapijas laikā tiek ieteikta regulāra redzes pārbaude sevišķi tiem pacientiem, kuriem ir citi traucējumi, tādi kā cukura diabēts vai hipertensija, kas var būt saistīti ar retinopātiju. Jāapsver iespēja pārtraukt PegIntron lietošanu pacientiem, kuriem rodas jauni vai pasliktinās esošie oftalmoloģiskie traucējumi.

Vairogdziedzera darbības pārmaiņas

Retos gadījumos hroniska C hepatīta dēļ ar alfa interferonu ārstētiem pieaugušiem pacientiem attīstījās vairogdziedzera darbības traucējumi hipotireozes vai hipertireozes veidā. Aptuveni 21 % bērnu, kas ārstēti ar PegIntron/tibaviirīna kombinēto terapiju, novēroja vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) koncentrācijas palielināšanos. Vēl aptuveni 2 % līmenis uz laiku pazeminājās zem normas apakšējās robežas. Pirms PegIntron terapijas sākšanas jāpārbauda TSH koncentrācija, un visas atklātās vairogdziedzera novirzes jāārstē ar standarta terapiju.

Ārstēšanas laikā pacientam attīstās simptomi, kas norāda uz iespējamu vairogdziedzera disfunkciju, jānosaka (TSH) līmenis. Pastāvot vairogdziedzera darbības traucējumiem, ārstēšanu ar PegIntron var turpināt, ja ar zāļu palīdzību TSH līmeni iespējams uzturēt normas robežās. Bērniem un pusaudžiem ik pēc 3 mēnešiem jāveic izmeklējumi, lai noskaidrotu, vai nav vairogdziedzera disfunkcijas (piemēram, TSH).

Vielmaiņas traucējumi

Dažreiz var novērot hipertrigliceridēmiju un hipertrigliceridēmijas saasināšanos, dažreiz smagu. Tādēļ rekomendē kontrolēt lipīdu līmeni.

HCV/HIV vienlaicīgā infekcija

Mitochondriālā toksicitāte un laktātacidoze

Pacientiem, kas ir inficēti arī ar HIV un saņem augstas aktivitātes anti-retrovirālu terapiju (*Highly Active*

Anti-Retroviral Therapy – HAART), var palielināties laktātacidozes attīstības risks. Piesardzība jāievēro, ja papildus PegIntron un ribavīrinam, tiek saņemta arī HAART terapija (skatīt ribavīrina ZA).

Aknu dekompensācija ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem ar progresējošu cirozi

Vienlaicīgi inficētiem pacientiem ar progresējošu cirozi, saņemot HAART var pieaugt aknu dekompensācijas risks līdz pat letālam iznākamam. Papildus ārstēšana tikai ar alfa interferoniem vai kombinācijā ar ribavīrinu var izsaukt riska pieaugumu šādiem pacientiem. Pacientiem ar vienlaikus esošām infekcijām citi sākotnēji faktori, kas var būt saistīti ar lielāku aknu dekompensācijas risku, ir ārstēšana ar didanozīnu un paaugstināta bilirubīna koncentrācija serumā.

Pacientus ar vienlaikus esošām infekcijām, kas saņem terapiju pret retrovīrusu (PRV) un hepatītu, stingri jānovēro, novērtējot *Child-Pugh* punktu skaitu ārstēšanas laikā. Pacientiem, kuriem stāvoklis progresē līdz aknu dekompensācijai, prethepatīta terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāpārvērtē PRV terapija.

Hematoloģiskas novirzes ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem

Vienlaikus ar HCV/HIV inficēti pacienti, kas saņem ārstēšanu ar alfa-2b peginterferonu/ribavīrinu un HAART, var būt palielināts hematoloģisku noviržu attīstīšanās risks (neitropēnija, trombocitopēnija un anēmija), salīdzinot ar tikai ar HCV inficētiem pacientiem. Lai gan lielāko daļu šo pacientu var ārstēt, samazinot devu, šai pacientu grupā jāveic stingra hematoloģisko raksturlielumu uzraudzība (skatīt 4.2. apakšpunktā un turpmāk "Laboratoriskās pārbaudes" un 4.8. apakšpunktā). Ar PegIntron un ribavīrina kombināciju un zidovudīnu ārstētie pacienti ir pakļauti paaugstinātam anēmijas attīstības riskam, tādēļ šo kombināciju lietot vienlaikus ar zidovudīnu nav ieteicams (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacienti ar mazu CD4 skaitu

Pacientiem ar vienlaikus esošām HCV/HIV infekcijām pieejams maz datu par efektivitāti un drošumu (N = 25), ja pacientiem CD4 skaits ir mazāks par 200 šūnām/μl. Tādēļ, ārstējot pacientus ar mazu CD4 skaitu, jāievēro piesardzība.

Lūdzu, izlasiet atbilstošu pretretrovīrusu zāļu ZA, ja tas tiek lietotas vienlaikus ar HCV terapiju, lai pārzinātu un ārstētu toksisku ietekmi, kas raksturīga katram līdzeklim un iespējamai PegIntron un ribavīrina kombinētai toksiskai ietekmei.

HCV/HBV vienlaicīga infekcija

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

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

Dentālie un periodontālie bojājumi

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

Pacientiem pēc orgāna transplantācijas

PegIntron drošums un efektivitāte monoterapijā vai kombinācijā ar ribavīrinu C hepatīta ārstēšanai pacientiem pēc aknu vai citu orgānu transplantācijas nav pētīta. Sākotnējie dati liecina, ka alfa interferona terapija var palielināt nieru transplantāta atgrūšanas biežumu. Ziņots arī par aknu transplantāta atgrūšanu.

Citi norādījumi

Saņemti ziņojumi, ka alfa interferons izraisa psoriātiskas slimības paasinājumu un sarkoidozi, tādēļ pacientiem ar psoriāzi vai sarkoidozi PegIntron ieteicams lietot tikai tad, ja guvums attaisno iespējamo risku.

Laboratoriskie izmeklējumi

Visiem pacientiem pirms terapijas sākšanas jāveic standarta asins analīze, asins bioķīmiska izmeklēšana un vairogdziedzera darbības pārbaude. Pieļaujamie sākotnējie raksturlielumi, kurus var uzskatīt par vadlīniju pirms ārstēšanas sākšanas ar PegIntron:

- Trombocīti $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Neitrofilie leukocīti $\geq 1\,500/\text{mm}^3$
- TSH līmenis jābūt normas robežās

Laboratoriskie izmeklējumi jāveic 2. un 4. terapijas nedēļā un periodiski pēc tam, cik bieži klīniski nepieciešams. Terapijas laikā periodiski jānosaka HCV-RNS līmenis (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ilgtermiņa balstterapija monoterapijas veidā

Klīniskā pētījumā pierādīts, ka alfa-2b peginterferons mazā devā ($0,5\,\mu\text{g}/\text{kg}$ nedēļā) nav efektīvs ilgtermiņa balstterapijā monoterapijas veidā (vidēji 2,5 gadus) slimības progresēšanas novēršanai pacientiem ar kompensētu aknu cirozi bez atbildes reakcijas uz terapiju. Statistiski nozīmīgu ietekmi uz laiku līdz pirmā klīniskā traucējuma (aknu dekompensācija, hepatocelulāra karcinoma, nāve un/vai aknu transplantācija) rašanās brīdim salīdzinājumā ar neārstēšanu nenovēroja. Tādēļ PegIntron vienu pašu nedrīkst lietot ilgstošai balstterapijai.

Svarīga informācija par kādu no PegIntron sastāvdaļām

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharāzes-izomaltāzes nepietiekamību.

Šīs zāles satur mazāk nekā $1\,\text{mmol}$ nātrija ($23\,\text{mg}$)/ $0,5\,\text{ml}$, t.i., tās praktiski nesatur nātriju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Telbivudīns

Klīniskajā pētījumā, kurā tika pētīts $600\,\text{mg}$ telbivudīna deva dienā, lietojot kombinācijā ar 180 mikrogramiem pegilēta alfa-2b interferona vienu reizi nedēļā zemādas injekcijas veidā, iegūtie rezultāti liecina, ka šī kombinācija ir saistīta ar paaugstinātu perifēras neiropātijas attīstības risku. Šo traucējumu mehānisms nav zināms (skatīt telbivudīna zāļu apraksta 4.3., 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Turklāt kombinācijā ar interferoniem lietota telbivudīna drošums un efektivitāte hroniska B hepatīta ārstēšanai nav pierādīta. Tādēļ PegIntron lietošana kombinācijā ar telbivudīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Metadons

Pacientiem ar hronisku C hepatītu, kas saņēma stabilu metadona balstterapiju un nebija iepriekš saņēmuši alfa-2b peginterferonu, pievienojot $1,5$ mikrogramus/kg nedēļā PegIntron subkutāni 4 nedēļas, R-metadona AUC palielinājās aptuveni par 15% (AUC attiecības 95% TI ir noteikts $103 - 128\%$). Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma; tomēr jānovēro, vai pacientiem nerodas pastiprinātas sedatīvas ietekmes pazīmes un simptomi, kā arī elpošanas nomākums. Jāievēro arī QTc intervāla pagarināšanās risks, it sevišķi tiem pacientiem, kas saņem lielu metadona devu.

Peginterferona alfa-2b iedarbība uz vienlaikus citu zāļu lietošanu

Iespējamā alfa-2b peginterferona (PegIntron) mijiedarbība uz metabolisko enzīmu substrātiem tika novērtēta 3 vairākkārtējas devas klīniskos farmakoloģijas pētījumos. Šajos pētījumos vairākkārtēju alfa-2b peginterferona (PegIntron) devu iedarbība tika pētīta C hepatīta pacientiem ($1,5\,\mu\text{g}/\text{nedēļā}$) vai veseliem indivīdiem ($1\,\mu\text{g}/\text{nedēļā}$ vai $3\,\mu\text{g}/\text{nedēļā}$) (4. tabula). Starp alfa-2b peginterferonu (PegIntron) un tolbutamīdu, midazolāmu vai dapsonu netika novērota klīniski nozīmīga

farmakokinētiska mijiedarbība; tāpēc, nav nepieciešama devas pielāgošana, ja alfa-2b peginterferonu (PegIntron) lieto vienlaikus ar medikamentiem, kuri metabolizē CYP2C9, CYP3A4 un N acetiltransferāzi. Alfa-2b peginterferona (PegIntron) vienlaikus lietošana ar kofeīnu vai dezipramīnu nedaudz palielināja kofeīna un dezipramīna iedarbību. Kad pacienti lieto PegIntron ar medikamentiem, kuri metabolizē CYP1A2 vai CYP2D6, citohroma P 450 aktivitātes samazinājumam ir maz ticama klīniskā ietekme, izņemot ar zālēm, kurām ir šaura terapeitiskā robeža (**5. tabula**).

4. tabula. Peginterferona alfa-2b iedarbība uz vienlaikus citu zāļu lietošanu

Vienlaikus lietotās zāles	alfa-2b peginterferona deva	Pētījuma populācija	Ģeometriskā vidējā attiecība (attiecība ar/bez alfa-2b peginterferona)	
			AUC (90% TI)	C _{max} (90% TI)
Kofeīns (CYP1A2 substrāts)	1,5 µg/kg/nedēļā (4 nedēļas)	Hroniska C hepatīta indivīdi (n=22)	1,39 (1,27, 1,51)	1,02 (0,95, 1,09)
	1 µg/kg/ nedēļā (4 nedēļas)	Veseli indivīdi (n=24)	1,18 (1,07, 1,24)	1,12 (1,05, 1,19)
	3 µg/kg/ nedēļā (2 nedēļas)	Veseli indivīdi (n=13)	1,36 (1,25, 1,46)	1,16 (1,10, 1,24)
Tolbutamīds (CYP2C9 substrāts)	1,5 µg/kg/ nedēļā (4 nedēļas)	Hroniska C hepatīta indivīdi (n=22)	1,1# (0,94, 1,28)	NA
	1 µg/kg/ nedēļā (4 nedēļas)	Veseli indivīdi (n=24)	0,90# (0,81, 1,00)	NA
	3 µg/kg/ nedēļā (2 nedēļas)	Veseli indivīdi (n=13)	0,95 (0,89, 1,01)	0,99 (0,92, 1,07)
Dekstrometorfāna hidrobromīds (CYP2D6 un CYP3A substrāts)	1,5 µg/kg/ nedēļā (4 nedēļas)	Hroniska C hepatīta indivīdi (n=22)	0,96## (0,73, 1,26)	NA
	1 µg/kg/ nedēļā (4 nedēļas)	Veseli indivīdi (n=24)	2,03# (1,55, 2,67)	NA
Dezipramīns (CYP2D6 substrāts)	3 µg/kg/ nedēļā (2 nedēļas)	Veseli indivīdi (n=13)	1,30 (1,18, 1,43)	1,08 (1,00, 1,16)
Midazolāms (CYP3A4 substrāts)	1,5 µg/kg/ nedēļā (4 nedēļas)	Hroniska C hepatīta indivīdi (n=24)	1,07 (0,91, 1,25)	1,12 (0,94, 1,33)
	1 µg/kg/ nedēļā (4 nedēļas)	Veseli indivīdi (n=24)	1,07 (0,99, 1,16)	1,33 (1,15, 1,53)
	3 µg/kg/ nedēļā (2 nedēļas)	Veseli indivīdi (n=13)	1,18 (1,06, 1,32)	1,24 (1,07, 1,43)
Dapsons (N-acetiltransferāzes substrāts)	1,5 µg/kg/ nedēļā (4 nedēļas)	Hroniska C hepatīta indivīdi (n=24)	1,05 (1,02, 1,08)	1,03 (1,00, 1,06)

Aprēķināts no urīna datiem, kas savākts vairāk nekā 48 stundu laikā

Aprēķināts no urīna datiem, kas savākts vairāk nekā 24 stundu laikā

5. tabula. Piesardzība, ja vienlaikus tiek lietotas citas zāles (PegIntron vienlaikus kopā ar šādām zālēm jālieto piesardzīgi)

Zāles	Pazīmes, simptomi, un ārstēšana	Mehānisms un riska faktori
Teofilīns	Vienlaicīga teofilīna lietošana ar zālēm (PegIntron) var palielināt teofilīna koncentrāciju asinīs. Teofilīns vienlaikus ar zālēm (PegIntron) jālieto uzmanīgi. Teofilīna iepakojumā jābūt ievietotai informācijai, kad jālieto vienlaikus ar zālēm (PegIntron).	Teofilīna metabolisms tiek nomākts ar zāļu (PegIntron) CYP1A2 inhibējošo darbību.
Tioridazīns	Vienlaicīga tioridazīna lietošana ar zālēm (PegIntron) var palielināt tioridazīna koncentrāciju asinīs. Tioridazīns vienlaikus ar zālēm (PegIntron) jālieto uzmanīgi. Tioridazīna iepakojumā jābūt ievietotai informācijai, kad jālieto vienlaikus ar zālēm (PegIntron).	Tioridazīna metabolisms tiek nomākts ar zāļu (PegIntron) CYP2D6 inhibējošo darbību.
Teofilīns, Antipirīns, Varfarīns	Ir ziņots par šo zāļu koncentrācijas asinīs paaugstināšanos, ja tās lieto kombinācijā ar citiem interferona preparātiem un tāpēc jāievēro piesardzība.	Var tikt nomākta citu zāļu metabolismš.
Zidovudīns	Ja to lieto kombinācijā ar citiem interferona preparātiem, var pastiprināties surpresīvā ietekme uz kaulu smadzeņu darbību un asins šūnu samazināšanos, biežāk, var samazināties baltie asins ķermeņi.	Darbības mehānisms nav zināms, bet tiek uzskatīts, ka abām zālēm ir nomācoša iedarbība uz kaulu smadzeņu darbību.
Imūnsupresīvā terapija	Ja to lieto kombinācijā ar citiem interferona preparātiem, imūnsupresīvās terapijas iedarbība var novājināt pacientus, kam veikta transplantācija (nieres, kaulu smadzeņi u.c.).	Tiek uzskatīts, ka var tikt izraisīta transplantāta atgrūšanas reakcija.

Vairākdevu farmakokinētiskajos pētījumos nenovēroja farmakokinētisku mijiedarbību starp PegIntron un ribavirīnu.

Vienlaikus HCV/HIV infekcija

Nukleozīdu analogi

Lietojošu nukleozīdu analogus vienus pašus vai kombinācijā ar citiem nukleozīdiem, var rasties laktacidoze. Farmakoloģiskos pētījumos *in vitro* ribavirīns palielina purīna nukleozīdu fosforilizētos metabolus. Šī darbība var radīt potenciālu laktacidozes risku, kuru izraisa purīna nukleozīdu analogi (piem., didanozīns vai abakavīrs). Ribavirīna un didanozīna vienlaicīga lietošana netiek rekomendēta. Ir bijuši ziņojumi par mitohondriālo toksicitāti, īpaši laktacidozi un pankreatītu, pat ar nāves gadījumiem (skatīt ribavirīna zāļu aprakstu).

Ja zidovudīns ietilpst HIV ārstēšanai izmantotajā shēmā, ziņots par anēmijas pastiprināšanos ribavirīna lietošanas dēļ, lai gan precīzs mehānisms vēl jānoskaidro. Palielināta anēmijas riska dēļ ribavirīna un zidovudīna vienlaikus lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja zidovudīns jau tiek lietots, jāapsver tā aizstāšana ar citu līdzekli kombinētas pretretrovīrusu terapijas (PRT) ietvaros. Tas būtu īpaši svarīgi pacientiem, kuriem anamnēzē ir zidovudīna izraisīta anēmija.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā PegIntron lietošana tiek rekomendēta tikai tad, ja viņas ārstēšanās laikā lieto efektīvu kontracepcijas metodi.

Kombinētā terapija ar ribavirīnu

Lietojot vienlaicīgi PegIntron ar ribavirīnu, ir jāievēro īpaša piesardzība gan pacientēm sievietēm, gan pacientu vīriešu partnerēm, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās. Reproductīva vecuma sievietēm ārstēšanas laikā un četrus mēnešus pēc tās pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Pacienti vīriešiem vai viņu reproduktīvā vecuma partnerēm jāiesaka izmantot efektīvus kontracepcijas līdzekļus ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas (skatīt ribavirīna ZA).

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par alfa-2b interferona lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pierādīts, ka alfa-2b interferons izraisa abortus primātiem. Arī PegIntron varētu būt šāda iedarbība.

Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. PegIntron grūtniecības laikā var lietot tikai tad, ja potenciālais labums atsver iespējamo risku uz augli.

Kombinētā terapija ar ribavirīnu

Ribavirīns, ja to lieto grūtniecības laikā, izraisa nopietnus iedzimtus defektus, tādēļ grūtniecēm ārstēšana ar ribavirīnu ir kontrindicēta.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai šī preparāta sastāvdaļas izdalās ar mātes pienu. Nemot vērā iespējamās blakusparādības zīdaiņim, pirms ārstēšanas sākšanas zīdīšanu vajadzētu pārtraukt.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par PegIntron terapijas iespējamo efektu uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā ar PegIntron attīstās nogurums, miegainība vai apjukums, jāiesaka izvairīties no transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Pieaugušie

Trīskārša terapija

Skatīt boceprevīra ZA.

Divkārša terapija vai monoterapija

PegIntron un ribavirīna kombinācijas klīnisko pētījumu laikā pieaugušiem visbiežāk aprakstītās ar terapiju saistītās nevēlamās blakusparādības, kas tika novērotas vairāk nekā pusei pētījuma pacientu, bija noguruma sajūta, galvassāpes un reakcija injekcijas vietā. Citas nevēlamās blakusparādības, kas ir aprakstītas vairāk nekā 25 % pacientu, bija slikta dūša, drebuļi, bezmiegs, anēmija, drudzis, muskuļu sāpes, astēnija, sāpes, alopēcija, anoreksija, ķermeņa masas samazināšanās, depresija, izsitumi un aizkaitināmība. Visbiežāk aprakstītās nevēlamās blakusparādības, galvenokārt, bija vieglas vai vidēji smagas un tās varēja novērst bez nepieciešamības mainīt devas vai pārtraukt terapiju. Pacientiem, kuri saņem PegIntron monoterapiju, noguruma sajūtu, alopēciju, niezi, sliktu dūšu, anoreksiju, ķermeņa masas samazināšanos, aizkaitināmību un bezmiegu novēro daudz retāk nekā pacientiem, kuri saņem kombinētu terapiju (skatīt 6. tabulu).

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulā

Turpmāk minētās ar terapiju saistītās nevēlamās blakusparādības ar alfa-2b peginterferonu ārstētajiem pieaugušajiem pacientiem (tostarp arī PegIntron monoterapijas gadījumā vai lietojot PegIntron/ribavirīna kombināciju) aprakstītas klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas novērojumu laikā.

Tās ir uzskaitītas **6. tabulā**, sistematizējot pēc orgānu sistēmas un izmantojot šādus sastopamības biežuma apzīmējumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) vai nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

6. tabula. Klinisko pētījumu un pēcreģistrācijas novērošanas laikā ar alfa-2b peginterferonu (tostarp arī ar PegIntron monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavīrinu) ārstētajiem pieaugušajiem pacientiem aprakstītās nevēlamās blakusparādības.

Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži	Vīrusu infekcijas*, faringīts*
Bieži	Bakteriālas infekcijas (tostarp arī sepse), sēnīšu infekcijas, gripa, augšējo elpceļu infekcija, bronhīts, <i>herpes simplex</i> , sinusīts, vīrusussīkaišums, rinīts
Retāk	Infekcija injekcijas vietā, dziļo elpceļu infekcija
Nav zināmi	B hepatīta reaktivācija pacientiem ar vienlaicīgu HCV/HBV infekciju
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Anēmija, neitropēnija
Bieži	Hemolītiskā anēmija, leukopēnija, trombocitopēnija, limfadenopātija
Ļoti reti	Aplastiskā anēmija
Nav zināms	Izolēta eritrocītu aplāzija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Retāk	Paaugstināta jutība pret zālēm
Reti	Sarkoidoze
Nav zināms	Akūtas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp arī angioneirotiska tūska, anafilakse un anafilaktiskas reakcijas (tostarp arī anafilaktisks šoks, idiopātiska trombocitopēniska purpura, trombotiska trombocitopēniska purpura un sistēmiska sarkanā vilkēde)
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Bieži	Hipotireoze, hipertireoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	Anoreksija
Bieži	Hipokalciēmija, hiperurikēmija, organisma dehidratācija un ēstgribas pastiprināšanās
Retāk	Cukura diabēts, hipertrigliceridēmija
Reti	Diabētiska ketoacidoze
Psihiskie traucējumi	
Ļoti bieži	Depresija, nemiers*, emocionāla labilitāte*, koncentrēšanās spējas traucējumi, bezmiegs
Bieži	Agresivitāte, uzbudinājums, dusmas, noskaņojuma maiņas, uzvedības traucējumi, nervozitāte, miega traucējumi, samazināta dzimumtieksme, apātija, murgi, raudas
Retāk	Pašnāvība, pašnāvības mēģinājums, domas par pašnāvību, psihoze, halucinācijas, panikas lēkmes
Reti	Bipolārie traucējumi
Nav zināms	Slepkavības tieksme, mānija
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvassāpes, reibonis

Bieži	Amnēzija, atmiņas traucējumi, sinkope, migrēna, ataksija, apjukums, neiralģija, parestēzija, hipoestēzija, hiperestēzija, hipertoniya, miegainība, uzmanības traucējumi, trīce, garšas sajūtas traucējumi
Retāk	Neiropātija, perifēra neiropātija
Reti	Krampji
Ļoti reti	Cerebrovaskulāra asiņošana, cerebrovaskulāra išēmija, encefalopātija
Nav zināms	Sejas paralīze, mononeiropātijas
Acu bojājumi	
Bieži	Redzes traucējumi, neskaidra redze, fotofobija, konjunktivīts, acu kairinājums, asaru dziedzeru darbības traucējumi, acu sāpes, acu sausums
Retāk	Eksudāti tīklenē
Reti	Redzes asuma samazināšanās vai redzes lauka sašaurināšanās, tīkles asiņošana, retinopātija, tīkles artērijas aizsprostošanās, tīkles vēnas aizsprostošanās, redzes nerva iekaisums, papillas tūska, makulāra tūska
Nav zināms	Seroza tīkles atslāņošanās
Ausu un labirinta bojājumi	
Bieži	Dzirdes traucējumi/zudums, troksnis ausīs, vertigo
Retāk	Ausu sāpes
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Sirdsklauves, tahikardija
Retāk	Miokarda infarkts
Reti	Sastrēguma sirds mazspēja, kardiomiopātija, aritmija, perikardīts
Ļoti reti	Sirds išēmija
Nav zināms	Izsvīdums perikardā
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Hipotensija, hipertensija, pietvīkums
Reti	Vaskulīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti bieži	Elpas trūkums*, klepus*
Bieži	Disfoniya, deguna asiņošana, elpošanas traucējumi, sastrēgums elpceļos, sastrēgums deguna blakusdobumos, aizlikts deguns, izdalījumi no deguna, pastiprināta augšējo elpceļu sekrēcija, sāpes rīklē un balsenē
Ļoti reti	Intersticiāla plaušu slimība
Nav zināms	Plaušu fibroze, plaušu arteriālā hipertensija [#]
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Vemšana*, slikta dūša, sāpes vēderā, caureja, mutes sausums*
Bieži	Dispepsija, gastroezofagāla atvīļņa slimība, stomatīts, čūlas mutes dobumā, mēles sāpes, smaganu asiņošana, aizcietējums, meteorisms, hemoroīdi, heilīts, vēdera uzpūšanās, smaganu iekaisums, glosīts, zobu patoloģijas
Retāk	Pankreatīts, sāpes mutes dobumā
Reti	Išēmisks kolīts
Ļoti reti	Čūlains kolīts
Nav zināms	Mēles pigmentācija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Hiperbilirubinēmija, hepatomegālija
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	Matu izkrišana, nieze*, ādas sausums*, izsitumi*

Bieži	Psoriāze, fotosensibilizācijas reakcijas, makulopapulāri izsitumi, dermatīts, eritematozi izsitumi, ekzēma, svīšana nakts laikā, hiperhidroze, pinnes, furunkuli, apsārtums, nātrene, matu struktūras patoloģijas, nagu patoloģijas
Reti	Ādas sarkoidoze
Ļoti reti	Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze, <i>erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	Muskuļu sāpes, locītavu sāpes, skeleta muskuļu sāpes
Bieži	Artrīts, muguras sāpes, muskuļu spazmas, sāpes ekstremitātēs
Retāk	Kaulu sāpes, muskuļu vājums
Reti	Rabdomiolīze, miozīts, reimatoīdais artrīts
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Bieža urinācija, poliūrija, izmaiņas urīnā
Reti	Nieru mazspēja, nieru nepietiekamība
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Bieži	Amenoreja, sāpes krūšu dziedzeros, menorāģija, menstruālā cikla traucējumi, olnīcu patoloģijas, maksts patoloģijas, dzimumfunkcijas traucējumi, prostatīts, erekcijas traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	Reakcijas injekcijas vietā*, iekaisumi injekcijas vietā nespēks, astēnija, aizkaitināmība, drebuļi, drudzis, gripai līdzīgi simptomi, sāpes
Bieži	Sāpes krūtīs, diskomforta sajūta krūšu kurvī, sāpes injekcijas vietā, savārgums, sejas tūska, perifēra tūska, slikta pašsajūta, slāpes
Reti	Nekroze injekcijas vietā
Izmeklējumi	
Ļoti bieži	Ķermeņa masas samazināšanās

*Klīnisko pētījumu laikā pacientiem, kuri saņēma PegIntron monoterapiju, šīs nevēlamās blakusparādības tika novērotas bieži (> 1/100 līdz < 1/10)

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

Atsevišķu blakusparādību apraksts pieaugušajiem

Neitropēnija un trombocitopēnija vairumā gadījumu bija vieglas pakāpes (1. vai 2. pakāpe pēc PVO klasifikācijas). Smagāku neitropēniju dažos gadījumos novēroja pacientiem, kurus ārstēja ar ieteikto PegIntron devu kombinācijā ar interferonu (3. pakāpe pēc PVO klasifikācijas 39 no 186 pacientiem [21 %]; 4. pakāpe pēc PVO klasifikācijas: 13 no 186 pacientiem [7 %]).

Klīniskā pētījumā aptuveni 1,2 % pacientu, kurus ārstēja ar PegIntron vai alfa-2b interferonu kombinācijā ar interferonu, ārstēšanas laikā attīstījās dzīvībai bīstami psihiatriski traucējumi. Šo traucējumu gadījumi bija pašnāvības domas un pašnāvības mēģinājumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

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.

Lietojot alfa interferonus, reti tika novēroti oftalmoloģiski traucējumi, tajā skaitā retinopātijas (ieskaitot makulāro tūska), asinsizplūdumi tīklenē, tīklenes artēriju vai vēnu aizsprostošanās, eksudāti tīklenē, redzes asuma vai redzes lauka mazināšanās, acs nerva iekaisums un acs nerva papillas tūska (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot alfa interferonus ir ziņots par daudzveidīgiem autoimūniem vai imūno-starpnieku traucējumiem, tādiem kā vairogdziedzera darbības traucējumiem, sistēmiskā sarkanā vilkēde, reimatoīdais artrīts (jauns vai saasinājums), idiopātiska un trombotiska trombocitopēniskā purpura, vaskulīts, neiropātijas ieskaitot mononeuropātijas un *Vogt-Koyanagi-Harada* sindromu (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Vienlaikus ar HCV/HIV inficēti pacienti

Drošuma profila apkopojums

Vienlaikus ar HCV/HIV inficētiem pacientiem, kas saņēma PegIntron kombinācijā ar ribavirīnu, pētījumos tika ziņots par citām blakusparādībām (par kurām nebija ziņots pacientiem ar vienu infekciju), kuru biežums bija > 5 %: mutes dobuma kandidoze (14 %), iegūta lipodistrofija (13 %), CD4 limfocītu daudzuma samazināšanās (8 %), ēstgribas samazināšanās (8 %), gamma glutamiltransferāzes līmeņa paaugstināšanās (9 %), muguras sāpes (5 %), amilāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (6 %), pienskābes līmeņa paaugstināšanās asinīs (5 %), citolītisks hepatīts (6 %), lipāzes līmeņa paaugstināšanās (6 %) un sāpes ekstremitātēs (6 %).

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Mitohondriāla toksicitāte

Ziņots par mitohondriālu toksicitāti un laktatācidozi HIV pozitīviem pacientiem, kas saņēma NRTI shēmu un ar to saistītu ribavirīnu vienlaikus esošas HCV infekcijas gadījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laboratoriski raksturlielumi vienlaikus ar HCV/HIV inficētiem pacientiem

Lai gan hematoloģiska toksicitāte ar neitropēniju, trombocitopēniju un anēmiju biežāk radās vienlaikus ar HCV/HIV inficētiem pacientiem, lielāko daļu varēja kontrolēt ar devas maiņu un reti bija nepieciešama priekšlaicīga ārstēšanas pārtraukšana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Par hematoloģiskām novirzēm biežāk tika ziņots pacientiem, kas saņēma PegIntron kombinācijā ar ribavirīnu, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma ribavirīnu kombinācijā ar alfa 2b interferonu. 1. pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu) tika novērota absolūta neitrofīlo leikocītu skaita samazināšanās zem 500 šūnām/mm³ 4 % (8/194) pacientu un – trombocītu skaita samazināšanās zem 50 000/mm³ 4 % (8/194) pacientu, kas saņēma PegIntron kombinācijā ar ribavirīnu. Tika ziņots par anēmiju (hemoglobīns < 9,4 g/dl) 12 % (23/194) pacientu, kas tika ārstēti ar PegIntron kombinācijā ar ribavirīnu.

CD4 limfocītu skaita samazināšanās

Ārstēšana ar PegIntron kombinācijā ar ribavirīnu bija saistīta ar absolūtu CD4+ šūnu skaita samazināšanos pirmo 4 nedēļu laikā bez procentuāla CD4+ šūnu skaita samazināšanās. CD4+ šūnu skaita samazināšanās bija ikgadiska pēc devas samazināšanas vai terapijas pārtraukšanas. PegIntron lietojot kombinācijā ar ribavirīnu, netika novērota negatīva ietekme uz HIV virēmijas kontroli terapijas vai novērošanas laikā. Pieejams maz datu par drošumu (N = 25) vienlaikus ar divām infekcijām inficētiem pacientiem ar CD4+ šūnu skaitu < 200/μl (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lūdzu, izlasiet atbilstošu pretretrovīrusu zāļu ZA, ja tās tiek lietotas vienlaikus ar HCV terapiju, lai pārzinātu un ārstētu toksisku ietekmi, kas raksturīga katram līdzeklim un iespējamai PegIntron un ribavirīna kombinētai toksiskai ietekmei.

Pediatriskā populācija

Drošuma profila apkopojums

Klīniskā pētījumā, kurā 107 bērni un pusaudži (no 3 līdz 17 gadu vecumam) tika ārstēti ar PegIntron un ribavirīna kombinēto terapiju, devas pielāgošana bija nepieciešama 25 % pacientu, visbiežāk anēmijas, neitropēnijas un novājēšanas dēļ. Kopumā blakusparādības bērniem un pusaudžiem bija līdzīgas pieaugušajiem novērotajām blakusparādībām, lai arī pastāv ar pediatriskiem pacientiem saistītas specifiskas bažas par aizkavētu augšanu. Līdz 48 nedēļas ilgā kombinētā terapijā ar PegIntron un ribavirīnu tika novērota aizkavēta augšana, kuras dēļ daži pacienti bija samazināts auguma garums (skatīt 4.4. apakšpunktu). Terapijas laikā novājēšana un aizkavēta augšana tika novērota ļoti bieži (ārstēšanas beigās vidējais mazinājums, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, ķermeņa masas un auguma procentīlēm bija attiecīgi par 15 un 8 procentīlēm), un augšanas ātrums tika nomākts (70 % pacientu < 3. procentīli).

24 nedēļu ilgā pēcterapijas novērošanas perioda beigās vidējā ķermeņa masas un auguma procentīļu samazināšanās, salīdzinot ar pētījuma sākumu, vēl aizvien bija attiecīgi par 3 un 7 procentīlēm, un 20 % bērnu aizvien bija nomākta augšana (augšanas ātrums < 3. procentīli). Devīdesmit četri no 107 bērniem tika iekļauti 5 gadu ilgtermiņa novērošanas pētījumā. Bērniem, kas ārstēti 24 nedēļas, ietekme uz augšanu bija mazāka nekā tiem, kas ārstēti 48 nedēļas. No pirmsterapijas brīža līdz ilgtermiņa novērošanas beigām 24 vai 48 nedēļas ārstētiem bērniem vecumam atbilstošā auguma garuma procentīles samazinājās attiecīgi par 1,3 un 9,0 procentīlēm. Divdesmit četri procenti bērnu (11/46), kas ārstēti 24 nedēļas, un 40 % bērnu (19/48), kas ārstēti 48 nedēļas, vecumam atbilstošā auguma garuma procentīle samazinājās par > 15 procentīlēm, sākot no pirmsterapijas brīža līdz 5 gadu ilgtermiņa novērošanas beigām, salīdzinot ar pirmsterapijas sākotnējām procentīlēm. Vienpadsmit procentiem bērnu (5/46), kas ārstēti 24 nedēļas, un 13 % bērnu (6/48), kas ārstēti 48 nedēļas, novēroja vecumam atbilstošā auguma garuma procentīļu samazināšanos salīdzinot ar pirmsterapijas sākotnējo > 30 vecumam atbilstošo auguma garuma procentīli, līdz 5 gadu ilgtermiņa novērošanas beigām. Attiecībā uz ķermeņa masu – no pirmsterapijas brīža līdz ilgtermiņa novērošanas beigām vecumam atbilstošās ķermeņa masas procentīles bērniem, kas ārstēti 24 nedēļas vai 48 nedēļas, samazinājās attiecīgi par 1,3 un 5,5 procentīlēm. Attiecībā uz KMI – no pirmsterapijas brīža līdz ilgtermiņa novērošanas beigām vecumam atbilstošā KMI procentīles bērniem, kas ārstēti 24 nedēļas vai 48 nedēļas, samazinājās attiecīgi par 1,8 un 7,1 procentīlēm. Pēc ilgāka laika novērošanas pirmajā gada seviski izteikts vidējais auguma procentīļu mazinājums bija pirmspubertātes vecuma bērniem. Auguma garuma, ķermeņa masas un KMI Z punktu skaita samazināšanās, kas novērota ārstēšanas fāzē bērniem, kas saņēma 48 nedēļu terapiju ilgtermiņa novērošanas perioda beigās pilnībā neizzuda (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Šī pētījuma ārstēšanas fāzē iznīcītākās blakusparādības visiem pētījuma dalībniekiem bija drudzis (80 %), galvassāpes (62 %), neitropēnija (33 %), nespēks (30 %), anoreksija (29 %) un apsārtums injekcijas vietā (29 %). Tajā 1 pētījuma dalībnieks pārtrauca terapiju blakusparādības (trombocitopēnijas) dēļ. Vairums pētījumā ziņoto blakusparādību bija ar vieglu vai mērenu smaguma pakāpi. Par smagām blakusparādībām ziņots 7 % (8/107) visu pētījuma dalībnieku, un tās bija sāpes injekcijas vietā (1 %), sāpes ekstremitātē (1 %), galvassāpes (1 %), neitropēnija (1 %) un drudzis (4 %). Svarīgas terapijas izraisītas blakusparādības, kas radās šajā pacientu grupā, bija nervozitāte (8 %), anoreksija (3 %), dusmas (2 %), depresija/nomākts garastāvoklis (4 %) un hipotireoze (3 %), un 5 pētījuma dalībnieki saņēma levotiroksīnu hipotireozes/paaugstināta TSH līmeņa ārstēšanai.

Nevēlamās blakusparādības apkopojums tabulā

Pētījumā, kurā bērni un pusaudži tika ārstēti ar PegIntron un ribavirīna kombināciju, ziņotas šādas ar terapiju saistītās blakusparādības. **7. tabulā** tās norādītas orgānu sistēmu klasifikācijas un sastopamības biežuma grupās (ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz < 1/10), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz < 1/100), reti (no $\geq 1/10\,000$ līdz < 1/1\,000), ļoti reti (< 1/10\,000) vai nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

7. tabula. Ļoti bieži, bieži un retāk ziņotās blakusparādības klīniskā pētījumā, kurā bērni un pusaudži ārstēti ar PegIntron un ribavirīna kombināciju

Infekcijas un infestācijas	
Bieži	Sēnīšinfekcija, gripa, mutes dobuma <i>herpes</i> infekcija, vidusauss iekaisums, streptokoku izraisīts faringīts, nazofaringīts, sinusīts
Retāk	Pneimonija, askaridoze, enterobioze, <i>herpes zoster</i> , celulīts, urīnceļu infekcija, gastroenterīts
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Anēmija, leikopēnija, neitropēnija
Bieži	Trombocitopēnija, limfadenopātija
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Bieži	Hipotireoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	Anoreksija, samazināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi	
Bieži	Domas par pašnāvību [§] , pašnāvības mēģinājums [§] , depresija, agresija, emocionāla labilitāte, dusmas, uzbudinājums, trauksme, garastāvokļa pārmaiņas, nemiers, nervozitāte, bezmiegs
Retāk	Patoloģiska uzvedība, nomākts garastāvoklis, emocionāli traucējumi, bailes, nakts murgi
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvassāpes, reibonis
Bieži	Garšas sajūtas traucējumi, sinkope, koncentrēšanās traucējumi, miegainība, slikts miegs
Retāk	Neiralģija, letargija, parestēzija, hipoestēzija, psihomatora hiperaktivitāte, trīce
Acu bojājumi	
Bieži	Acu sāpes
Retāk	Asinsizplūdums konjunktīvā, acs nieze, keratīts, redzes traucējumi, miglošanās, fotofobija
Ausu un labirinta bojājumi	
Bieži	Reibonis
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Sirdsklauves, tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Pietvīkums
Retāk	Hipotensija, bālums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Bieži	Klepus, deguna asiņošana, faringolaringeālas sāpes
Retāk	Sēkšana, diskomforta sajūta degunā, rinoreja
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Vēdersāpes, sāpes vēdera augšdaļā, vemšana, slikta dūša
Bieži	Caureja, aftozs stomatīts, heiloze, čūlu veidošanās mutes dobumā, diskomforta sajūta vēderā, sāpes mutes dobumā
Retāk	Dispepsija, gingivīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Hepatomegālija

Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	Alopēcija, sausa āda
Bieži	Nieze, izsitumi, eritematozi izsitumi, ekzēma, pinnes, apsārtums
Retāk	Fotosensitivitātes reakcija, makulopapulāri izsitumi, ādas lobīšanās, pigmentācijas traucējumi, atopisks dermatīts, ādas krāsas maiņa
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	Mialģija, artralģija
Bieži	Muskuļu un skeleta sāpes, sāpes ekstremitātē, muguras sāpes
Retāk	Muskuļu kontraktūra, muskuļu raustīšanās
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Proteīnūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk	Sievietes: dismenoreja
Vispārējie traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	Apsārtums injekcijas vietā, nespēks, drudzis, drebuļi, gripai līdzīga slimība, astēnija, sāpes, savārgums, aizkaitināmība
Bieži	Reakcija injekcijas vietā, nieze injekcijas vietā, izsitumi injekcijas vietā, sausums injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, salšanas sajūta
Retāk	Sāpes krūtīs, diskomforta sajūta krūtīs, sejas sāpes
Izmeklējumi	
Ļoti bieži	Augšanas ātruma samazināšanās (mazāks augums un/vai ķermeņa masa konkrētā vecumā)
Bieži	Paaugstināts vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmenis asinīs, paaugstināts tireoglobulīna līmenis
Retāk	Positīvs rezultāts antitiroīdo antivielu testā
Traumas, saindēšanās un ārstnieciskajām saistītās komplikācijas	
Retāk	Kontūzija

§ alfa-interferonu saturošo preparātu grupas iedarbība – aprakstīta, pieaugušajiem un bērniem lietojot interferona standartpreparātus. Pieaugušajiem aprakstīta PegIntron lietošanas laikā.

Atsevišķu blakusparādību apraksts bērniem un pusaudžiem

Vairums laboratorisko rādītāju pārmaiņu PegIntron/ribavirīna klīniskajā pētījumā bija vieglas vai mērenas. Hemoglobīna līmeņa pazemināšanās, leukocītu, trombocītu, neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās gadījumā var būt nepieciešama devas mazināšana vai patstāvīga terapijas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Lai arī dažiem pacientiem, kuri klīniskā pētījumā laikā tika ārstēti ar PegIntron un ribavirīna kombināciju, tika novērotas laboratorisko rādītāju pārmaiņas, tās atjaunojās sākotnējā līmenī dažu nedēļu laikā pēc terapijas beigām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Ziņots par 10,5 reizes lielāku devu lietošanu par paredzēto devu. Maksimālā dienas deva, par kuras lietošanu ziņots, ir 1 200 µg dienā. Kopumā PegIntron pārdozēšanas gadījumā novērotās blakusparādības atbilst zināmajām PegIntron drošuma īpašībām; taču traucējumu smaguma pakāpe var palielināties. Nav pierādīts, ka standartmetodes zāļu eliminācijas palielināšanai, piemēram, dialīze, būtu noderīgas šai gadījumā. Specifiska PegIntron antidota nav; tādēļ pārdozēšanas gadījumā ieteicama simptomātiska ārstēšana un stingra novērošana. Ja iespējams, zāļu parakstītājiem jākonsultējas ar toksikoloģijas centru.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Imūnstimulators, Interferons, ATK kods: L03AB10.

Rekombinantais alfa-2b interferons ir kovalenti konjugēts ar monometoksipolietilēnglikulu vidējā aizstāšanas pakāpē 1 polimēra mols/olbaltuma mols. Molekulas vidējā molekulārt masa ir aptuveni 31 300 daltonu, no kuriem olbaltumu daļa veido aptuveni 19 300.

Darbības mehānisms

In vitro un *in vivo* pētījumi liecina, ka PegIntron bioloģisko aktivitāti nosaka tā alfa-2b interferona daļa.

Interferoni darbojas šūnā, saistoties ar specifiskiem membrānu receptoriem uz šūnas virsmas. Pētījumos ar citiem interferoniem pierādīts sugas specifiskums. Tomēr atsevišķas pērtiķu sugas, piemēram, Rēzus pērtiķi, ir jutīgi pret farmakodinamisko stimulāciju, lietojot cilvēka 1. tipa interferonu.

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

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

Farmakodinamiskā iedarbība

PegIntron farmakodinamiku pētīja pieaugošas vienreizējas devas pētījumā ar veseliem cilvēkiem, vērojot temperatūras pārmaiņas mutē, efektoro olbaltumu, piemēram, seruma neoptērīna un 2'5'-oligoadenilāta sintēzes (2'5'-OAS), koncentrācijas pārmaiņas, kā arī leukocītu un neitrofilo leukocītu skaita pārmaiņas. Ar PegIntron ārstētiem cilvēkiem konstatēja nelielu ar devu saistītu ķermeņa temperatūras palielināšanos. Pēc vienreizējas PegIntron 0,25 – 2,0 mikrogrami/kg/nedēļā devas lietošanas neoptērīna koncentrācija serumā palielinājās atkarā no devas. Neitrofilo leukocītu un leukocītu skaita samazināšanās 4. nedēļas beigās korelēja ar PegIntron devu.

Klīniskā efektivitāte un drošums – Pieaugušie

Trīskārša terapija ar PegIntron, ribavirīnu un boceprevīru
Skatīt boceprevīra ZA.

Monoterapija ar PegIntron un divkārša terapija ar PegIntron un ribavirīnu
Iepriekš neārstēti pacienti

Veikti divi reģistrācijas pētījumi. Viens (C/197–010) ar PegIntron monoterapijas veidā, otrs (C/198–580) – ar PegIntron kombinācijā ar ribavirīnu. Šiem pētījumiem izvēlētiem pacientiem bija hronisks C hepatīts, kas apstiprināts ar pozitīvu HCV-RNS polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) rezultātu (> 30 SV/ml), aknu biopsija atbilda hroniska hepatīta histoloģiskai diagnozei bez citiem hroniska hepatīta iemesliem, un pacientiem bija patoloģisks ALAT līmenis serumā.

PegIntron monoterapijas pētījumā kopumā 916 iepriekš neārstētus hroniska C hepatīta pacientus ārstēja ar PegIntron (0,5, 1,0 vai 1,5 mikrogrami/kg/nedēļā) vienu gadu, novērošanas periods bija seši mēneši. Turklāt salīdzināšanai 303 pacienti saņēma alfa-2b interferonu (3 miljoni starptautisko vienību [MSV] trīsreiz nedēļā). Šai pētījumā konstatēja PegIntron pārākumu pār alfa-2b interferonu (**8. tabula**).

PegIntron kombinācijas pētījumā 1 530 iepriekš neārstētus pacientus vienu gadu ārstēja pēc vienas no tālāk minētām shēmām:

- PegIntron (1,5 mikrogrami/kg/nedēļā) + ribavirīns (800 mg/dienā), (n = 511).
- PegIntron (1,5 mikrogrami/kg/nedēļā) vienu mēnesi, pēc tam 0,5 mikrogrami/kg/nedēļā 11 mēnešus + ribavirīns (1 000/1 200 mg/dienā), (n = 514).
- Alfa-2b interferons (3 MSV trīsreiz nedēļā) + ribavirīns (1 000/1 200 mg/dienā), (n = 505).

Šai pētījumā PegIntron (1,5 mikrogrami/kg/nedēļā) un ribavirīna kombinācijā bija ievērojami efektīvāka nekā alfa-2b interferona un ribavirīna kombinācija (**8. tabula**), īpaši ar 1. genotipa vīrusiem inficētiem pacientiem (**9. tabula**). Vēlino atbildreakciju vērtēja, ņemot vērā atbildreakcijas pakāpi sešus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

HCV genotips un sākotnējā vīrusu slodze ir prognostiskie faktori, kas ietekmē atbildreakcijas pakāpi. Tomēr šai pētījumā pierādīja, ka atbildreakcijas pakāpe atkarīga arī no kombinācijā ar PegIntron vai alfa-2b interferonu lietotās ribavirīna devas. Pacientiem, kas saņēma ribavirīnu > 10,6 mg/kg (800 mg tipiskam pacientam ar ķermeņa masu 75 kg), neatkarīgi no genotipa vai vīrusu slodzes atbildreakcijas pakāpe bija ievērojami augstāka nekā pacientiem, kas saņēma ribavirīnu ≤ 10,6 mg/kg (**9. tabula**), turklāt atbildreakcijas pakāpe pacientiem, kas saņēma ribavirīnu > 13,2 mg/kg, bija vēl augstāka.

8. tabula. Vēlina virusoloģiskā atbildreakcija (HCV negatīvi pacienti %)

Ārstēšanas shēma	PegIntron monoterapija				PegIntron + ribavirīns		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Pacientu skaits	304	297	315	303	511	514	505
Atbildreakcija ārstēšanas beigās	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Vēlina atbildreakcija	23 %*	25 %	18 %	12 %	54 %**	47 %	47 %

P 1,5 PegIntron 1,5 mikrogrami/kg

P 1,0 PegIntron 1,0 mikrogrami/kg

P 0,5 PegIntron 0,5 mikrogrami/kg

I Alfa-2b interferons 3 MSV

P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrogrami/kg) + ribavirīns (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 līdz 0,5 mikrogrami/kg) + ribavirīns (1 000/1 200 mg)

I/R Alfa-2b interferons (3 MSV) + ribavirīns (1 000/1 200 mg)

* p < 0,001 P 1,5, salīdzinot ar I

** p = 0,0143 P 1,5/R, salīdzinot ar I/R

9. tabula. Vēlīnas atbildreakcijas pakāpe, lietojot PegIntron + ribavirīnu (atkarībā no ribavirīna devas, genotipa un vīrusu slodzes)

HCV genotips	Ribavirīna deva (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Visi genotipi	Visi	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
1. genotips	Visi	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
1. genotips ≤ 600 000 SV/ml	Visi	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
1. genotips > 600 000 SV/ml	Visi	30 %	27 %	27 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
2./3. genotips	Visi	82 %	80 %	57 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrogrami/kg) + ribavirīns (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 līdz 0,5 mikrogrami/kg) + ribavirīns (1 000/1 200 mg)

I/R Alfa-2b interferons (3 MSV) + ribavirīns (1 000/1 200 mg)

PegIntron monoterapijas pētījumā kopumā dzīves kvalitāti mazāk ietekmēja PegIntron 0,5 mikrogrami/kg nekā PegIntron 1,0 mikrogrami/kg vienreiz nedēļā vai 3 MSV alfa-2b interferona trīsreiz nedēļā.

Atsevišķā pētījumā 224 pacienti, kas inficēti ar 2. vai 3. genotipa vīrusu, saņēma PegIntron 1,5 mikrogrami/kg subkutāni reizi nedēļā kombinācijā ar 800 mg – 1 400 mg ribavirīna perorāli 6 mēnešus (ņemot vērā ķermeņa masu, tikai trīs pacientiem, kas sver > 105 kg, saņēma 1 400 mg devu) (10. tabula). Divdesmit četriem % pacientu bija atklāta fibroze vai ciroze (Knodell 3/4).

10. tabula. Virusoloģiskā atbildreakcija ārstēšanas beigās, noturīga virusoloģiskā atbildreakcija un recidīvs atbilstoši HCV genotipam un vīrusu slodzei*

	PegIntron 1,5 µg/kg reizi nedēļā plus Ribavirīns 800 – 1 400 mg dienā		
	Uzlabošanās ārstēšanas beigās	Noturīga virusoloģiskā atbildreakcija	Recidīvs
Visi pacienti	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600 000 SV/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 SV/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600 000 SV/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 SV/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Uzskatīja, ka visiem pacientiem, kuriem bija nenosakāms HCV-RNS līmenis novērošanas 12. nedēļas vizītē un nebija datu par novērošanas 24. nedēļas vizīti, ir noturīga uzlabošanās. Uzskatīja, ka visiem pacientiem, par kuriem nebija datu novērošanas 12. nedēļas vizītē un pēc tam, nav atbildes reakcijas 24. novērošanas nedēļā.

6 mēnešus ilgas ārstēšanas panesamība šajā pētījumā bija labāka nekā 1 gadu ilgai ārstēšanai reģistrācijas kombinācijas pētījumā; lietošanas pārtraukšana 5 %, salīdzinot ar 14 %, devas pielāgošana 18 %, salīdzinot ar 49 %.

Atsevišķā pētījumā 235 pacienti ar 1. genotipu un zemu vīrusu slodzi (< 600 000 SV/ml) saņēma subkutāni 1,5 mikrogrami/kg PegIntron kombinācijā ar ribavirīnu, kura deva tika pielāgota atkarībā no

ķermeņa masas, vienu reizi nedēļā. Vispārējās vēlinās atbildreakcijas paredzamība pēc 24 nedēļu ārstēšanas kursa bija 50 %. Četrdesmit vienam procentam cilvēku (97/235) HCV-RNS līmenis plazmā 4. terapijas nedēļā un 24. terapijas nedēļā nebija nosakāms. Šajā apakšgrupā bija 92 % (89/97) ar vēlinu virusoloģiskās atbildreakcijas pakāpi. Šajā pacientu grupā augsta vēlina atbildreakcijas pakāpe tika noteikta starpposmos ar analīžu palīdzību (n=49) un pastāvīgi apstiprināta (n=48). Ierobežotie slimības vēstures dati uzrāda, ka 48 nedēļu ilgs ārstēšanas periods ir saistīts ar augstāku vēlinās atbildreakcijas pakāpi (11/11) un zemāku recidīva riska pakāpi (0/11 salīdzinājumā ar 7/96 pēc 24 ārstēšanas nedēļām).

48 nedēļu ilgas terapijas drošums un efektivitāte tika salīdzināta plašā randomizētā pētījumā, kura laikā 3 070 terapiju nesaņēmušiem pieaugušiem pacientiem ar hronisku 1. genotipa C hepatītu tika izmantotas divas PegIntron/ribavirīna shēmas [1,5 µg/kg un 1 µg/kg PegIntron subkutāni vienu reizi nedēļā abos gadījumos kopā ar 800 – 1 400 mg ribavirīna dienā perorāli (divās dalītās devās) un 180 µg alfa-2a peginterferona vienu reizi nedēļā subkutāni kopā ar 1 000 – 1 200 mg ribavirīna dienā perorāli (divās dalītās devās). Reakcija uz terapiju tika noteikta pēc noturīgas virusoloģiskās atbildreakcijas (IVA), kas definēta kā nenosakāma HCV-RNS 24 nedēļas pēc terapijas beigām, skatīt 11. tabulu].

11. tabula. Virusoloģiskā atbildreakcija terapijas 12. nedēļā, atbildreakcija uz terapiju beigas, recidīvu biežums* un noturīga virusoloģiskā atbildreakcija (IVA)

Terapijas grupa	Pacientu % daudzums		
	PegIntron 1,5 µg/kg + ribavirīns	PegIntron 1 µg/kg + ribavirīns	alfa-2a peginterferons 180 µg + ribavirīns
Nenosakāma HCV-RNS koncentrācija terapijas 12. nedēļā	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Atbildreakcija terapijas beigās	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Recidīvs	24 (133/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
IVA	41 (406/1019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
IVA pacientiem ar nenosakāmu HCV-RNS terapijas 12. nedēļā	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (HCV-RNS noteikta ar PQR, zemākā kvantitatīvās noteikšanas robeža ir 27 SV/ml)

Recidīva pārtraukšanas kritērijs bija agrīnas virusoloģiskās atbildreakcijas trūkums līdz 12. terapijas nedēļai (nosakāma HCV-RNS, kuras daudzums salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli samazinājies par < 2 log₁₀).

Visas triju terapijas grupās noturīgas virusoloģiskās atbildreakcijas sastopamība bija līdzīga. Afroamerikāņu izcelsmes pacientiem (kas ir zināms kā vājš prognostisks faktors attiecībā uz HCV eradikāciju) terapija ar PegIntron (1,5 µg/kg)/ribavirīna kombināciju salīdzinājumā ar 1 µg/kg lielu PegIntron devu lietošanu ilgstošu virusoloģisku atbildreakciju izraisīja biežāk. 1,5 µg/kg lielas PegIntron devas un ribavirīna devas lietojot pacientiem ar cirozi, pacientiem ar normālu ALAT līmeni, pacientiem ar sākotnējo vīrusu slodzi > 600 000 SV/ml, vai pacientiem, kuri vecāki par 40 gadiem, noturīgas virusoloģiskās atbildreakcijas sastopamība bija mazāka. Salīdzinājumā ar afroamerikāņu izcelsmes pacientiem baltās rases pacientiem noturīgas virusoloģiskās atbildreakcijas sastopamība bija lielāka. Starp pacientiem ar nenosakāmu HCV-RNS terapijas beigās recidīvu sastopamība bija 24 %.

Noturīgas virusoloģiskās atbildreakcijas paredzamība iepriekš neārstētiem pacientiem

Virusoloģiskā atbildreakcija līdz 12. nedēļai, kas definēta kā vīrusu slodzes samazināšanās par vismaz 2 log vai nenosakāma HCV-RNS koncentrācija. Virusoloģiskā atbildreakcija līdz 4. nedēļai, kas

definēta kā vīrusu slodzes samazināšanās par vismaz 1 log vai nenosakāma HCV-RNS koncentrācija. Ir pierādīts, ka šie laika punkti (terapijas 4. nedēļa un 12. nedēļa) ir prognostiski attiecībā uz ilgstošu atbildreakciju (12. tabula).

12. tabula. Ārstēšanas laikā paredzamā virusoloģiskā atbildreakcija, terapijai lietojot 1,5 µg/kg lielu PegIntron un 800 – 1 400 mg lielu ribavirīna devu kombināciju

	Negatīva			Pozitīva		
	Terapijas nedēļā atbildreakcijas nav	Nav noturīgas atbildreakcijas	Negatīva paredzošā vērtība	Atbildreakcija terapijas nedēļā	Noturīga atbildreakcija	Pozitīva paredzošā vērtība
1. genotips*						
Līdz 4. nedēļai*** (n = 950)						
Negatīva HCV-RNS	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
Negatīva HCV-RNS vai vīrusu slodze samazinājusies par ≥ 1 log	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Līdz 12. nedēļai** (n = 915)						
Negatīva HCV- RNS	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
Negatīva HCV-RNS vai vīrusu slodze samazinājusies par ≥ 2 log	206	205	NP†	709	402	57 % (402/709)
2. un 3. genotipi**						
Līdz 12. nedēļai (n = 215)						
Negatīva HCV-RNS vai vīrusu slodze samazinājusies par ≥ 2 log	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

*1. genotipa gadījumā terapija ilga 48 nedēļas

**2. un 3. genotipa gadījumā terapija ilga 24 nedēļas

***Norādītie rezultāti iegūti vienā laikā. Pacientam 4. vai 12. nedēļā iegūtie rezultāti atšķīrās vai nebija pieejami.

† Protokolā tika izmantoti šādi kritēriji: ja 12. nedēļā HCV-RNS ir pozitīva un, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, tās koncentrācija samazinājusies par $< 2\log_{10}$, pacienta ārstēšana jāpārtrauc. Ja 12. nedēļā HCV-RNS ir pozitīva un, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, tās koncentrācija samazinājusies par $\geq 2\log_{10}$, 24. nedēļā jāveic atkārtota HCV-RNS analīze. Ja rezultāti ir pozitīvi, pacienta ārstēšana jāpārtrauc.

Pacientiem, kuru tika ārstēti ar PegIntron monoterapiju, negatīvais paredzējumu skaits vēlīnai atbildreakcijai bija 98 %.

Vienlaikus ar HCV/HIV inficēti pacienti

Veikti divi pētījumi ar pacientiem, kas vienlaikus inficēti ar HIV un HCV. Atbildes reakcija pret ārstēšanu abos pētījumos norādīta **13. tabulā**. 1. pētījums (RIBAVIC; P01017) bija randomizēts, daudzcentru pētījums, kurā bija iesaistīti 412 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu un vienlaikus inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu ribavirīnu (800 mg dienā) un PegIntronu (1,5 µg/kg nedēļā), vai ribavirīnu (800 mg dienā) un alfa-2b interferonu (3 MSV TRN) 48 nedēļas ar 6 mēnešu ilgu turpmākas novērošanas periodu. 2. pētījums (P02080) bija randomizēts, viena centra pētījums, kurā bija iesaistīti 95 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu un vienlaikus inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu ribavirīnu (800 – 1200 mg dienā atkarībā no ķermeņa masas) un PegIntronu (100 vai 150 µg nedēļā atkarībā no ķermeņa masas) vai ribavirīnu (800 – 1200 mg dienā atkarībā no ķermeņa masas) un alfa-2b interferonu (3 MSV TRN). Ārstēšanas ilgums bija 48 nedēļas ar 6 mēnešu ilgu turpmākas novērošanas periodu, izņemot pacientus, kas bija inficēti ar 2. vai 3. genotipu un vīrusu slodzi < 800 000 SV/ml (Amplicor), kas tika ārstēti 24 nedēļas ar 6 mēnešu ilgu turpmākas novērošanas periodu.

13. tabula. Noturīga virusoloģiskā atbildes reakcija atbilstoši genotipam pēc PegIntron lietošanas kombinācijā ar Ribavirīnu ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem

	1. pētījums ¹			2. pētījums ²		
	PegIntron (1,5 µg/kg/ nedēļā) + ribavirīns (800 mg)	Alfa-2b interferons (3 MSV TRN) + ribavirīns (800 mg)	p vērtība ^b	PegIntron (100 vai 150 µg nedēļā) + ribavirīns (800-1200 mg) ^d	Alfa-2b interferons (3 MSV TRN) + ribavirīns (800-1200 mg) ^d	p vērtība ^b
Visi	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0.047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0.017
1., 4. Genotips	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0.006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0.007
2., 3. Genotips	44 % (35/80)	48 % (33/76)	0.88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0.730

MSV = miljons starptautiskās vienības, TRN = trīs reizes nedēļā.

a: p vērtība pamatojas uz Kolmana-Mandela-Henzela Hī kvadrāta testu.

b: p vērtība pamatojas uz Hī kvadrāta testu.

c: pacienti ar ķermeņa masu < 75 kg, kas saņēma 100 µg PegIntron nedēļā, un pacienti ar ķermeņa masu ≥ 75 kg, kas saņēma 150 µg PegIntron nedēļā.

d: ribavirīna deva bija 800 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg, 1 000 mg pacientiem ar ķermeņa masu 60 – 75 kg un 1 200 mg pacientiem ar ķermeņa masu > 75 kg.

¹Carra F, Ezz-Eldin S, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

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

Histoloģiska atbildes reakcija

Aknu biopsija 1. pētījumā tika ņemta pirms un pēc ārstēšanas 210 no 412 pacientiem (51 %). Gan *Metavir* punkti, gan *Ishak* pakāpe samazinājās pacientiem, kas tika ārstēti ar PegIntron kombinācijā ar ribavirīnu. Šī samazināšanās bija nozīmīga pacientiem ar atbildes reakciju (-0,3 *Metavir* un -1,2 *Ishak*) un stabila (-0,1 *Metavir* un -0,2 *Ishak*) pacientiem bez atbildes reakcijas. Attiecībā uz aktivitāti apmēram 1/3 pacientu ar ilgstošu atbildes reakciju bija uzlabošanās un nevienam nebija pasliktināšanās. Šajā pētījumā nenovēroja uzlabošanos, vērtējot fibrozi. Pacientiem, kas bija inficēti ar HCV 3. genotipu, uzlabojās stāvoklis steatozes gadījumā.

Iepriekš PegIntrona/ribavirīna terapija bijusi neveiksmīga

Nesalīdzinošā pētījumā 2293 pacienti ar vidēji smagu vai smagu fibrozi, kuriem iepriekš bijusi neveiksmīga terapija ar alfa interferona/ribavirīna kombināciju, tika ārstēti atkārtoti ar PegIntronu,

devā 1,5 mikrogrami/kg zemādā reizi nedēļā kombinācijā ar ķermeņa masai pielāgotu ribavirīna devu. Iepriekšējās terapijas neveiksme tika definēta kā recidīvs vai atbildreakcijas trūkums (HCV-RNS pozitīvs vismaz 12 nedēļu ilga ārstēšanas perioda beigās).

Pacientiem, kas ārstēšanas 12. nedēļā bija HCV-RNS negatīvi, turpināja ārstēšanu 48 nedēļas un novēroja 24 nedēļas pēc ārstēšanas. Atbildes reakcija uz ārstēšanu 12. ārstēšanas nedēļā tika definēta kā nenosakāms HCV-RNS līmenis pēc 12 ārstēšanas nedēļām. Noturīga virusoloģiska reakcija (IVR) tiek definēta kā nenosakāms HCV-RNS līmenis 24 nedēļas pēc ārstēšanas (**14. tabula**).

Zāles vairs nav reģistrētas

14. tabula. Atbildes reakcijas biežums uz atkārtotu ārstēšanu pacientiem, kuriem iepriekš bijusi neveiksmīga terapija

	Pacienti ar nenosakāmu HCV-RNS līmeni pēc 12 ārstēšanas nedēļām un IVR uz atkārtotu ārstēšanu				
	Alfa interferons/ribavirīns		Alfa peginterferons/ribavirīns		Populācija kopumā*
	Reakcija 12. nedēļā % (n/N)	IVR % (n/N) 99 % TI	Reakcija 12. nedēļā % (n/N)	IVR % (n/N) 99 % TI	IVR % (n/N) 99 % TI
Kopumā	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2297) 19,5; 23,9
Iepriekš bijusi atbildes reakcija					
Recidīvs	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (106/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
1./4. genotips	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	43,3 (54/122) 32,7; 53,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
2./3. genotips	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (53/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1385) 11,2; 15,9
1./4. genotips	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	19 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1242) 7,7; 12,1
2./3. genotips	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,1	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotips					
1.	30,2 (343/1135)	41,2 (176/424) 34,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5; 16,7
2./3.	77,1 (183/237)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4.	42,5 (11/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR fibrozis vērtējums					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Sākotnējā vīrusu slodze					
HVL (> 600 000)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280)	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1441)

SV/ml)		48,4; 63,7			14,1; 19,1
LVL ($< 600\ 000$ SV/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2.

NR: pacients bez atbildes reakcijas, kas definētas kā HCV-RNS pozitivitāte serumā/plazmā vismaz 12 nedēļas ilga ārstēšanas perioda beigās.

HCV-RNS serumā nosaka centrālā laboratorijā ar kvantitatīvu polimerāzes ķēdes reakciju, kas balstīta uz pētījumiem.

* Ārstēt paredzētā populācija ietver 7 pacientus, kuriem nevar apstiprināt vismaz 12 nedēļas ilgu iepriekš veiktu terapiju.

Kopumā aptuveni 36 % (821/2286) pacientu bija nenosakāms HCV-RNS līmenis plazmā ārstēšanas 12. nedēļā, nosakot ar testu, kas balstīts uz pētījumiem (noteikšanas robeža 125 SV/ml). Šajā apakšgrupā noturīgas virusoloģiskas atbildes reakcijas biežums bija 56 % (463/823). Pacientiem, kuriem iepriekš bijusi neveiksmīga terapija ar nepegilētu interferonu vai pegilētu interferonu, bija negatīvs HCV-RNS rezultāts 12. nedēļā, noturīgas atbildes reakcijas biežums bija attiecīgi 59 % un 50 %. No 480 pacientiem ar vīrusu daudzuma samazināšanos par > 2 log, bet ar nenosakāmu vīrusu daudzumu 12. nedēļā, terapiju turpināja kopumā 188 pacienti. Šiem pacientiem SVR bija 15 %.

Pacientiem, kuriem nebija atbildes reakcijas uz iepriekšēju terapiju ar pegilētu alfa interferonu/ribavirīnu, bija mazāk raksturīga reakcija 12. nedēļā uz atkārtotu ārstēšanu nekā pacientiem bez atbildes reakcijas uz nepegilētu alfa interferonu/ribavirīnu (12,4 % salīdzinājumā ar 28,6 %). Taču, ja bija vērojama reakcija 12. nedēļā, noturīgas virusoloģiskās reakcijas atšķirības bija nelielas, neatkarīgi no iepriekš veiktās ārstēšanas vai iepriekš novērotās reakcijas.

Dati par ilgtermiņa efektivitāti - pieaugušiem

Lielā ilgstošā novērojumā tika iekļauti 567 pacienti pēc terapijas ar PegIntron (kopā ar ribavirīnu vai bez tā) iepriekš veiktā pētījumā. Šī pētījuma mērķis bija vērtēt ilgstošās virusoloģiskās reakcijas (IVR) ilgtermiņa stabilitāti, kā arī vērtēt Noturīgas vīrusa negatīvātes ietekmi uz klīnisko iznākumu. Vismaz 5 gadus ilgo novērojamu periodu pabeidza 327 pacienti un tikai 3 no 366 pacientiem ar ilgstošu atbildes reakciju pētījuma laikā tika novēroti slimības recidīvi.

Ilgstošās atbildes reakcijas vērtējums pēc Kaplan-Meijera līknes visiem pacientiem laika posmā, kas pārsniedz 5 gadus, ir 99 % (95 % TI: 98 – 100 %). Pēc hroniska HCV terapijas ar PegIntron (kopā ar ribavirīnu vai bez tā) IVR rezultātā notiek noturīga atbrīvošanās no vīrusa, kas nodrošina aknu infekcijas izzušanu un klīnisku HCV "izārstēšanu". Tomēr minētais neizslēdz aknu patoloģiju (arī aknu karcinomas) rašanos cirozes slimniekiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums – pediatriiskā populācija

Bērņus un pusaudžus no 3 līdz 17 gadu vecumam ar kompensētu hronisku C hepatītu un nosakāmu HCV-RNS līmeni iesaistīja daudzcentru klīniskā pētījumā un, pamatojoties uz HCV genotipu un sākotnējo vīrusu slodzi, ārstēja ar ribavirīnu 15 mg/kg dienā un PegIntron 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ vienu reizi nedēļā 24 vai 48 nedēļas. Visus pacientus uzraudzīja 24 nedēļas pēc terapijas beigām. Kopā terapiju saņēma 107 pacienti, no kuriem 52 % bija sievietes, 89 % baltās rases, 67 % ar 1. genotipa HCV un 63 % jaunāki par 13 gadiem. Pētījumā iesaistītie pacienti bija bērni ar galvenokārt vieglu vai mērenu C hepatītu. Tā kā nav informācijas par bērniem, kuriem slimība smagi progresē, un datu par nevēlamo blakusparādību iespēju, PegIntron un ribavirīna kombinētās terapijas sniegtais ieguvums/radītais risks šajā pacientu grupā ir rūpīgi jāapsver (skatīt 4.1., 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pētījumu rezultāti ir apkopoti 15. tabulā.

15. tabula. Noturīgas virusoloģiskas reakcijas biežums ($n^{a,b}$ (%)) iepriekš neārstētiem bērniem un pusaudžiem atkarībā no genotipa un terapijas ilguma – visi pētījuma dalībnieki $n = 107$

	24 nedēļas	48 nedēļas
Visi genotipi	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
1. genotips	-	38/72 (53 %)
2. genotips	14/15 (93 %)	-
3. genotips ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)

4. genotips	-	4/5 (80 %)
-------------	---	------------

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

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

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

Ilgtermiņa efektivitātes dati - pediatriiskā populācija

Piecu gadu ilgtermiņa novērojuma pētījumā piedalījās 94 bērnu vecuma pacienti ar hronisku C hepatītu pēc ārstēšanas daudzcentru pētījumā. No tiem sešdesmit trīs bija pacienti ar noturīgu atbildes reakciju. Pētījuma mērķis bija katru gadu novērtēt ilgstošās virusoloģiskās atbildreakcijas (IVR) ilgumu, kā arī pastāvīgas vīrusu negativitātes iespaidu uz klīnisko iznākumu pacientiem, kuriem 24 nedēļas pēc 24 vai 48 nedēļu ārstēšanas ar alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu bija noturīga atbildes reakcija. 5. gada beigās 85 % (80/94) visu iekļauto pētāmo personu un 86 % (54/63) pacientu ar noturīgu atbildes reakciju pabeidza pētījumu. Nevienai bērnu vecuma pētāmajai personai ar IVR 5 gadu novērošanas laikā nebija recidīva.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

PegIntron ir labi raksturots alfa-2b interferona ar polietilēnglikolu modifikāts ("pegilēts") atvasinājums, kas pārsvarā ir monopegilētā veidā. PegIntron plazmas pusperiods ir garāks, salīdzinot ar nepegilētu alfa-2b interferonu. PegIntron piemīt spēja depegilēties, radot savu alfa-2b interferonu. Pegilēto izomēru bioloģiskā aktivitāte ir kvalitatīvi līdzīga, bet vājāka nekā oriģinālā alfa-2b interferonam.

Pēc subkutānas ievadīšanas maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta pēc 15–44 h un saglabājas 48–72 h pēc devas ievadīšanas.

PegIntron C_{max} un AUC vērtības palielinās atkarībā no devas. Šķietamais sadales tilpums vidēji ir 0,99 l/kg.

Lietojot vairākas devas, notiek imūnresistīvu interferonu uzkrāšanās. Tomēr, veicot biotestus, konstatēta tikai neliela bioloģiskās aktivitātes palielināšanās.

PegIntron vidējais (SN) eliminācijas pusperiods ir aptuveni 40 h (13,3 h), šķietamais klīrenss ir 22,0 ml/h/kg. Interferonu izvadīšanas mehānisms cilvēkam vēl nav pilnībā noskaidrots. Tomēr izvadīšana caur nierēm veido PegIntron šķietamā klīrensa mazāko daļu (aptuveni 30 %).

Nieru funkcijas traucējumi

Nieru klīrenss veido 30 % no kopējā PegIntron klīrensa. Vienreizējas devas (1,0 mikrogrami/kg) pētījumā pacientiem ar pavājinātu nieru darbību C_{max} , AUC un pusperiods palielinājās atbilstoši nieru darbības pavājināšanās pakāpei.

Pēc vairākkārtējas PegIntron lietošanas (1,0 mikrogrami/kg subkutāni katru nedēļu 4 nedēļu laikā) PegIntron klīrenss samazinājās vidēji par 17 % pacientiem ar mēreniem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ir 30–49 ml/minūtē) un vidēji par 44 % pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ir 15–29 ml/minūtē) salīdzinājumā ar tiem pacientiem, kuriem ir normāla nieru darbības funkcija. Pamatojoties uz vienreizējās devas rezultātiem klīrenss bija līdzīgs pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kas netika pakļauti dialīzei un pacientiem, kuri saņēma hemodialīzi. Monoterapijā PegIntron deva ir jāsamazina pacientiem ar mēreniem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pacientus, kuriem kreatinīna klīrenss < 50 ml/minūtē, nedrīkst ārstēt vienlaicīgi ar PegIntron un ribavirīna kombināciju (divkārsā vai trīskārsā terapija) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pamatojoties uz to, ka dažiem iekļautajiem iezīmētajiem subjektiem bija nepastāvīga interferona farmakokinētika, tiek rekomendēts pacientus ar smagiem nieru darbības traucējumiem ļoti rūpīgi novērot terapijas laikā ar PegIntron (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu funkcijas traucējumi

PegIntron farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

Pacienta vecums neietekmēja PegIntron farmakokinētikā, vienreizēji subkutāni ievadot devu 1,0 mikrogramus/kg. Dati liecina, ka pieaugot pacienta vecumam, PegIntron deva nav jāmaina.

Pediatriskā populācija

PegIntron un ribavirīna (kapsulu un šķīduma iekšķīgai lietošanai) daudzdevu farmakokinētiskās īpašības bērniem un pusaudžiem ar hronisku C hepatītu tika vērtētas klīniskā pētījuma laikā. Tiek prognozēts, ka bērniem un pusaudžiem, kuriem pēc ķermeņa virsmas laukuma standartizēta PegIntron deva ir 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ nedēļā, decimālogaritmiski transformētās kopējās iedarbības attiecības ar pieaugušajiem dozēšanas intervālā ir par 58 % (90 % TI: 141-177 %) lielāka nekā novērotā kopējā iedarbība pieaugušajiem, kuriem zāļu deva ir 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nedēļā.

Interferonu neitralizējoši faktori

Interferonu neitralizējošu faktoru pētījumus veica ar pacientu, kuri klīniskā pētījumā saņēma PegIntron, seruma paraugiem. Interferonu neitralizējošie faktori ir antivielas, kas neitralizē interferona pretvīrusu darbību. Neitralizējošo faktoru klīniskā sastopamība pacientiem, kuri saņēma PegIntron 0,5 mikrogrami/kg, ir 1,1 %.

Izdalīšanās ar sēklas šķidrumu

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

PegIntron

Klīniskos pētījumos nekonstatētas blakusparādības nenovēroja arī toksicitātes pētījumos ar pērtiķiem. Šo pētījumu laiks bija ierobežots līdz četrām nedēļām, jo vairumam pērtiķu attīstījās antivielas pret interferonu.

Reprodukcijas pētījumos ar PegIntron nav veikti. Pierādīts, ka alfa-2b interferons primātiem izraisa abortus. Arī PegIntron piemīt šāda iedarbība. Ietekme uz auglību nav noteikta. Nav zināms, vai šī medikamenta daļas izdalās ar eksperimentālo dzīvnieku vai cilvēku pienu (skatīt 4.6. apakšpunktā par attiecīgiem cilvēka grūtniecības un zīdīšanas perioda datiem). PegIntron neuzrāda ģenotoksisku ietekmi.

Mono metoksi-polietilēnglikola (mPEG), kas atbrīvojas no PegIntron, metabolizējoties *in vivo*, relatīvais netoksiskums pierādīts preklīniskos akūta un subhroniska toksiskuma pētījumos ar graužējiem un pērtiķiem, standarta embrija/augļa attīstības pētījumos un *in vitro* mutaģenēzes testos.

PegIntron plus ribavirīns

Lietojot kombinācijā ar ribavirīnu, PegIntron neizraisa reakcijas, kas jau nebūtu novērotas, lietojot katru vielu atsevišķi. Galvenā ar ārstēšanu saistītā pārmaiņa bija atgriezeniska, viegla vai mēreni izteikta anēmija. Tā bija izteiktākā nekā anēmija, kas attīstās lietojot katru aktīvo vielu atsevišķi.

Pētījumi par PegIntron ietekmi uz nenobriedušu dzīvnieku augšanu, attīstību, dzimumnobriešanu un uzvedību nav veikti. Preklīniskos toksicitātes pētījumos nenobriedušiem dzīvniekiem pierādīta neliela, devatkarīga kopējās augšanas samazināšanās jaundzimušām žurkām, šo līdzekli lietot kombinācijā ar

ribavirīnu (skatīt Rebetol zāļu apraksta 5.3. apakšpunktā, ja PegIntron tiek lietots kombinācijā ar ribavirīnu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts
Nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts
Saharoze
Polisorbāts 80

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Zāles drīkst atšķaidīt tikai ar paredzētiem šķīdinātājiem (skatīt 6.6. apakšpunktu). Nesaderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pirms izšķīdināšanas

3 gadi.

Pēc izšķīdināšanas

Pierādīts, ka lietošanas laikā preparāts ir ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas 2°C – 8°C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa preparāts jālieto nekavējoties. Ja tas netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanas brīdim atbildīgs ir lietotājs. Uzglabāšanas laikam parasti nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2°C – 8°C temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Sagatavotu zāļu uzglabāšanas nosacījumus skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pulveris ir iepakots 1 ml (1. hidrolītiskās klases flintstikla) flakonā ar butila gumijas aizbāzni, kas noslēgts ar alumīnija vāciņu ar noņemamu polipropilēna virsmu. Šķīdinātājs ir iepakots 2 ml (1. hidrolītiskās klases flintstikla) ampulā.

PegIntron ir pieejams sekojošu iepakojumu veidā:

- 1 flakons ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai un 1 ampula ar šķīdinātāju parenterālai lietošanai;
- 1 flakons ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai, 1 ampula ar šķīdinātāju parenterālai lietošanai, 1 injekcijas šļirce, 2 injekcijas adatas un 1 tīrīšanas tampons;
- 4 flakoni ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai un 4 ampulas ar šķīdinātāju parenterālai lietošanai;
- 4 flakoni ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai, 4 ampulas ar šķīdinātāju parenterālai lietošanai, 4 injekcijas šļirces, 8 injekcijas adatas un 4 tīrīšanas tamponi;
- 6 flakoni ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai un 6 ampulas ar šķīdinātāju parenterālai lietošanai.
- 12 flakoni ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai, 12 ampulas ar šķīdinātāju parenterālai lietošanai, 12 injekcijas šļirces, 24 injekcijas adatas un 12 tīrīšanas tamponi.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

PegIntron 50 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katra flakona saturs jāizšķīdina 0,7 ml injekciju ūdens, lai ievadītu līdz 0,5 ml šķīduma. Neliels tilpums tiek zaudēts, gatavojot PegIntron injekcijām, nomērot un injicējot devu. Tādēļ katrā flakonā ir lielāks šķīdinātāja un PegIntron pulvera daudzums, lai varētu ievadīt uz etiķetes norādīto 0,5 ml PegIntron injekciju šķīduma devu. Pagatavotā šķīduma koncentrācija ir 50 mikrogramu/0,5 ml.

PegIntron 80 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katra flakona saturs jāizšķīdina 0,7 ml injekciju ūdens, lai ievadītu līdz 0,5 ml šķīduma. Neliels tilpums tiek zaudēts, gatavojot PegIntron injekcijām, nomērot un injicējot devu. Tādēļ katrā flakonā ir lielāks šķīdinātāja un PegIntron pulvera daudzums, lai varētu ievadīt uz etiķetes norādīto 0,5 ml PegIntron injekciju šķīduma devu. Pagatavotā šķīduma koncentrācija ir 80 mikrogramu/0,5 ml.

PegIntron 100 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katra flakona saturs jāizšķīdina 0,7 ml injekciju ūdens, lai ievadītu līdz 0,5 ml šķīduma. Neliels tilpums tiek zaudēts, gatavojot PegIntron injekcijām, nomērot un injicējot devu. Tādēļ katrā flakonā ir lielāks šķīdinātāja un PegIntron pulvera daudzums, lai varētu ievadīt uz etiķetes norādīto 0,5 ml PegIntron injekciju šķīduma devu. Pagatavotā šķīduma koncentrācija ir 100 mikrogramu/0,5 ml.

PegIntron 120 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katra flakona saturs jāizšķīdina 0,7 ml injekciju ūdens, lai ievadītu līdz 0,5 ml šķīduma. Neliels tilpums tiek zaudēts, gatavojot PegIntron injekcijām, nomērot un injicējot devu. Tādēļ katrā flakonā ir lielāks šķīdinātāja un PegIntron pulvera daudzums, lai varētu ievadīt uz etiķetes norādīto 0,5 ml PegIntron injekciju šķīduma devu. Pagatavotā šķīduma koncentrācija ir 120 mikrogramu/0,5 ml.

PegIntron 150 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katra flakona saturs jāizšķīdina 0,7 ml injekciju ūdens, lai ievadītu līdz 0,5 ml šķīduma. Neliels tilpums tiek zaudēts, gatavojot PegIntron injekcijām, nomērot un injicējot devu. Tādēļ katrā flakonā ir lielāks šķīdinātāja un PegIntron pulvera daudzums, lai varētu ievadīt uz etiķetes norādīto 0,5 ml PegIntron injekciju šķīduma devu. Pagatavotā šķīduma koncentrācija ir 150 mikrogramu/0,5 ml.

Ar sterilu injekcijas šļirci un injekcijas adatu PegIntron flakonā injicē 0,7 ml injekciju ūdens. Pulvera šķīdināšanu pabeidz, to viegli sakalojot. Pēc tam ar sterilu injekciju šļirci var no flakona paņemt un injicēt atbilstošo devu. Pirms ievadīšanas lietošanas apraksts ir pievienots lietošanas instrukcijas pielikumā.

Tāpat kā lietojot citas parenterāli ievadāmās zāles, pagatavotais šķīdums pirms ievadīšanas ir jāpārbauda vizuāli. Pagatavotajam šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam. Ja pagatavotais šķīdums ir mainījis krāsu vai tajā ir daļiņas, to nav atļauts lietot. Jebkurš neizlietotais materiāls ir jāiznīcina.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Merck Sharp & Dohme B.V.
Warderweg 39
1031 BN Haarlem
Nīderlande

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

PegIntron 50 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

EU/1/00/131/001

EU/1/00/131/002

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

PegIntron 80 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

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

PegIntron 100 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

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

PegIntron 120 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

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

PegIntron 150 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 25. maijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 25. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PegIntron 50 mikrogrami, pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē
PegIntron 80 mikrogrami, pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē
PegIntron 100 mikrogrami, pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē
PegIntron 120 mikrogrami, pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē
PegIntron 150 mikrogrami, pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

PegIntron 50 mikrogrami, pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē

Katra pildspalvveida pilnšļircē satur 50 mikrogramus alfa-2b peginterferona (peginterferon alfa-2b), mērot pēc olbaltumu pamatvielas.

Sajaucot, kā norādīts, katrā pildspalvveida pilnšļircē iegūst alfa-2b peginterferona šķīdumu 50 mikrogrami/0,5 ml.

PegIntron 80 mikrogrami, pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē

Katra pildspalvveida pilnšļircē satur 80 mikrogramus alfa-2b peginterferona (peginterferon alfa-2b), mērot pēc olbaltumu pamatvielas.

Sajaucot, kā norādīts, katrā pildspalvveida pilnšļircē iegūst alfa-2b peginterferona šķīdumu 80 mikrogrami/0,5 ml.

PegIntron 100 mikrogrami, pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē

Katra pildspalvveida pilnšļircē satur 100 mikrogramus alfa-2b peginterferona (peginterferon alfa-2b), mērot pēc olbaltumu pamatvielas.

Sajaucot, kā norādīts, katrā pildspalvveida pilnšļircē iegūst alfa-2b peginterferona šķīdumu 100 mikrogrami/0,5 ml.

PegIntron 120 mikrogrami, pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē

Katra pildspalvveida pilnšļircē satur 120 mikrogramus alfa-2b peginterferona (peginterferon alfa-2b), mērot pēc olbaltumu pamatvielas.

Sajaucot, kā norādīts, katrā pildspalvveida pilnšļircē iegūst alfa-2b peginterferona šķīdumu 120 mikrogrami/0,5 ml.

PegIntron 150 mikrogrami, pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē

Katra pildspalvveida pilnšļircē satur 150 mikrogramus alfa-2b peginterferona (peginterferon alfa-2b), mērot pēc olbaltumu pamatvielas.

Sajaucot, kā norādīts, katrā pildspalvveida pilnšļircē iegūst alfa-2b peginterferona šķīdumu 150 mikrogrami/0,5 ml.

Aktīvā viela ir rekombinanta alfa-2b interferona* kovalents konjugāts ar monometoksipolietilēnglikolu. Šī preparāta iedarbību nedrīkst salīdzināt ar citu tās pašas terapeitiskās grupas pegilētu vai nepegilētu olbaltumu iedarbību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*tiek iegūts ar rDNS tehnoloģijas palīdzību *E. coli* šūnās, kas satur gēnu inženierijas ceļā iegūtu plazmīdas hibrīdu ar cilvēka leukocītu alfa-2b interferona gēnu.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 40 mg saharozes 0,5 ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē.

Balts pulveris.

Caurspīdīgs un bezkrāsains šķīdinātājs.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeutiskās indikācijas

Pieaugušie (trīskārša terapija)

PegIntron kombinācijā ar ribavirīnu un boceprevīru (trīskārša terapija) ir indicēta 1. genotipa hroniska C hepatīta (HCH) infekcijas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem (18 gadus veciem un vecākiem) ar kompensētu aknu slimību, kuri iepriekš nav ārstēti vai kuriem iepriekš veikta terapija bijusi neveiksmīga (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lūdzu skatīt informāciju ribavirīna un boceprevīra zāļu aprakstos (ZA), ja PegIntron paredzēts lietot kopā ar minētajām zālēm.

Pieaugušie (divkārša terapija un monoterapija)

PegIntron indicēts, lai ārstētu pieaugušus pacientus (18 gadus vecus un vecākus) ar HCH, kam ir pozitīva C hepatīta vīrusa RNS (HCV-RNS), tai skaitā arī pacientus ar kompensētu cirozi un/vai vienlaicīgu klīniski stabilu HIV infekciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

PegIntron kombinācija ar ribavirīnu (divkārša terapija) indicēta HCH infekcijas ārstēšanai iepriekš neārstētiem pieaugušiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuriem ir klīniski stabila HIV vienlaicīga infekcija, kā arī pieaugušiem pacientiem, kuri ir nesekmīgi ārstēti, lietojot (pegilēta vai nepegilēta) alfa interferona un ribavirīna kombināciju vai alfa interferona monoterapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Monoterapija ar interferonu, arī ar PegIntron, indicēta galvenokārt gadījumos, kad vērojama ribavirīna nepanesība vai tā lietošana ir kontrindicēta.

Lūdzu skatīt informāciju ribavirīna ZA, ja PegIntron paredzēts lietot kopā ar ribavirīnu.

Pediatriskā populācija (divkārša terapija)

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

Lēmijot neatlikt ārstēšanu līdz pieaugušā vecumam, ir svarīgi ņemt vērā, ka kombinētā terapija izraisa augšanas nomākumu, kas dažiem pacientiem var būt neatgriezenisks. Lēmums par ārstēšanu jāpieņem individuāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot PegIntron kombinācijā ar ribavirīnu, lūdzu skatīt ribavirīna kapsulu vai šķīduma iekšķīgai lietošanai ZA.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst sākt un kontrolēt tikai ārsts, kuram ir pieredze C hepatīta slimnieku ārstēšanā.

Devas

PegIntron jāievada subkutānas injekcijas veidā vienreiz nedēļā. Ievadāmā deva pieaugušiem atkarīga no tā, vai preparātu lieto kombinētās terapijas (divkāršas vai trīskāršas terapijas) vai monoterapijas veidā.

PegIntron kombinēta terapija (divkārša vai trīskārša terapija)

Divkārša terapija (PegIntron ar ribavirīnu): attiecas uz visiem pieaugušajiem un 3 gadus veciem un vecākiem bērniem.

Trīskārša terapija (PegIntron ar ribavirīnu un boceprevīru): attiecas uz pieaugušiem pacientiem ar 1. genotipa HCV.

Pieaugušie – Lietojamās devas

PegIntron 1,5 mikrogrami/kg/nedēļā kombinācijā ar ribavirīna kapsulām.

Kombinācijā ar PegIntron paredzēto 1,5 µg/kg ribavirīna devu, kas jālieto, nosaka, ņemot vērā pacienta ķermeņa masu un PegIntron stiprumu saskaņā ar **1. tabulu**. Ribavirīna kapsulas jālieto perorāli katru dienu divās reizēs devās ēšanas laikā (no rīta un vakarā).

1. tabula. Kombinētās terapijas devas*

Ķermeņa masa (kg)	PegIntron		Ribavirīna kapsulas	
	PegIntron koncentrācija (µg/0,5 ml)	Ievadīšana vienreiz nedēļā (ml)	Ribavirīna kopējā diennakts deva (mg)	Kapsulu skaits (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1 000	5 ^b
76-80	120	0,5	1 000	5 ^b
81-85	120	0,5	1 200	6 ^c
86-105	150	0,5	1 200	6 ^c
> 105	150	0,5	1 400	7 ^d

a: 2 no rīta, 2 vakarā

b: 2 no rīta, 3 vakarā

c: 3 no rīta, 3 vakarā

d: 3 no rīta, 4 vakarā

* Sīkāk par boceprevīra devām, ko lietot trīskāršai terapijai, skatīt boceprevīra ZA.

Pieaugušie – Ārstēšanas ilgums – iepriekš neārstēti pacienti

Trīskārša terapija:

Skatīt boceprevīra ZA.

Divkārša terapija:

Noturīgas virusoloģiskas atbildreakcijas paredzamība: ar 1. genotipa vīrusu inficētiem pacientiem, kuri nespēj sasniegt nenosakāmu HCV-RNS līmeni vai kuriem 4. vai 12. nedēļā nav konstatēta pietiekama virusoloģiska atbildreakcija, noturīgas virusoloģiskas atbildreakcijas iespēja ir ļoti maz ticama un viņi jāvērtē attiecībā uz terapijas pārtraukšanu (skatīt arī 5.1. apakšpunktu).

- 1. genotips:

- pacientu ar nenosakāmu HCV-RNS līmeni terapijas 12. nedēļā ārstēšana jāturpina vēl deviņus mēnešus (t.i., pavisam 48 nedēļas).

- pacienti ar nosakāmu, tomēr par ≥ 2 log pazeminātu HCV-RNS līmeni (salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) terapijas 12. nedēļā atkārtoti jāizmeklē terapijas 24. nedēļā un gadījumā, ja HCV-RNS nav nosakāma, viņiem jāturpina pilns terapijas kurss (t.i., jāveic pavisam 48 nedēļas ilga terapija). Tomēr gadījumā, ja terapijas 24. nedēļā HCV-RNS joprojām ir nosakāma, jāapsver nepieciešamība terapiju pārtraukt.

- pacientu apakšgrupai, kam ir 1. genotipa infekcija un zema vīrusu slodze ($< 600\,000$ SV/ml) un kuriem bija negatīvs HCV-RNS līmenis ārstēšanas 4. nedēļā un arī 24. nedēļā bija negatīvs HCV-RNS līmenis, ārstēšanu arī varētu pārtraukt pēc šo 24 nedēļu ārstēšanas kursa vai turpināt vēl papildus 24 nedēļās (t.i., kopā 48 terapijas nedēļas). Taču ir jāņem vērā, ka vispārējā 24 nedēļu ārstēšanas kursa laikā var būt augstāks risks slimības recidīvam, nekā 48 nedēļu ilgajā terapijas laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

- 2. vai 3. genotipi:
Visus pacientus ar divkāršo terapiju ieteicams ārstēt 24 nedēļas, izņemot ar HCV/HIV vienlaikus inficētus pacientus, kas jāārstē 48 nedēļas.
- 4. genotips:
Kopumā uzskata, ka ar 4. genotipa vīrusu inficētus pacientus ir grūtāk ārstēt, un nepieciešami pētījuma dati ($n = 66$) liecina, ka šiem pacientiem nepieciešama tikpat ilga ārstēšana ar divkāršo terapiju kā ar 1. genotipa vīrusu inficētiem.

Pieaugušie - Ārstēšanas ilgums – vienlaikus HCV/HIV infekcija

Divkāršā terapija:

Ieteicamais lietošanas ārstēšanas ilgums ar divkāršo terapiju ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem ir 48 nedēļas, neatkarīgi no genotipa.

Atbildes reakcijas un tās trūkuma paredzamība HCV/HIV vienlaikus inficētas infekcijas gadījumā -

Agrīna virusoloģiska atbildes reakcija 12. nedēļā, kas definēta kā vīrusu slodzes samazināšanās par 2 log vai HCV-RNS nenosakāms līmenis, uzskatāms par noturīgas atbildes reakcijas prognostisko faktoru. Paredzamā negatīvā vērtība atbildes reakcijai vienlaikus ar HCV/HIV inficētiem pacientiem, kas ārstēti ar PegIntron kombinācijā ar ribavirīnu, bija 99 % (67/68; 1. pētījums) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Paredzamā pozitīvā vērtība – 50 % (32/104; 1. pētījums) – tika novērota vienlaikus ar HCV/HIV inficētiem pacientiem, kas saņēma divkāršo terapiju.

Pieaugušie - Ārstēšanas ilgums – atkārtota terapija

Trīskāršā terapija:

Skatīt boceprevīra ZA.

Divkāršā terapija:

Noturīgas virusoloģiskas atbildes reakcijas paredzamība - Visiem pacientiem neatkarīgi no to genotipa, kuriem HCV-RNS koncentrācija serumā 12. terapijas nedēļā ir zemāka par nosakāmo robežkoncentrāciju, ir jāsaņem 48 nedēļas ilga divkāršā terapija. Iespēja, ka atkārtoti ārstētie pacienti, kuriem līdz 12. terapijas nedēļai nav izdevies panākt virusoloģisku atbildes reakciju uz terapiju (t.i., ja HCV-RNS koncentrācija ir mazāka par nosakāmo robežu), pēc terapijas 48. nedēļas kļūs par pacientiem ar ilgstošu virusoloģisku atbildes reakciju, ir maz ticama (skatīt arī 5.1. apakšpunktu). Par 48 nedēļu ilgāka atkārtota ārstēšana pacientiem bez atbildes reakcijas, kas inficēti ar 1. genotipa vīrusu, ar kombinētu alfa-2b interferona un ribavirīna kombināciju, nav pētīta.

Pediātriskā populācija (tikai divkāršā terapija) - Lietojamās devas

PegIntron devu bērniem no 3 gadu vecuma un vecākiem un pusaudžiem nosaka atkarībā no ķermeņa virsmas laukuma, bet ribavirīna devu – no ķermeņa masas. Ieteicamā PegIntron deva ir $60\,\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{nedēļā}$ subkutāni kombinācijā ar ribavirīnu $15\,\text{mg}/\text{kg}/\text{dienā}$ iekšķīgi divās dalītās devās ēdienreizes laikā (no rīta un vakarā).

Pediātriskā populācija (tikai divkāršā terapija) - Ārstēšanas ilgums

- 1. genotips:
Ieteicamais divkāršās terapijas ilgums ir 1 gads. Ekstrapolējot klīniskos datus par pediātriskiem pacientiem lietotu kombinēto terapiju ar parasto interferonu (interferona alfa-2b/ribavirīna negatīvā prognostiskā vērtība ir 96 %), var secināt, ka pacientiem, kuriem 12 nedēļu laikā nav panākta virusoloģiska atbildes reakcija, ir ļoti maza iespēja kļūt par pacientiem ar stabilu

virusoloģisku atbildes reakciju uz terapiju. Tādēļ bērniem un pusaudžiem, kas saņem PegIntron/ribavirīna kombināciju, ieteicams pārtraukt terapiju, ja, salīdzinot ar līmeni pirms terapijas, 12. nedēļā HCV-RNS līmenis mazinājies $< 2 \log_{10}$, vai 24. nedēļā ir nosakāms HCV-RNS līmenis.

- 2. vai 3. genotips:
ieteicamais divkārtšās terapijas ilgums ir 24 nedēļas.
- 4. genotips:
PegIntron/ribavirīna klīniskajā pētījumā tika ārstēti tikai 5 bērni un pusaudži ar 4. genotipu. Ieteicamais divkārtšās terapijas ilgums ir 1 gads. Bērniem un pusaudžiem, kas saņem PegIntron/ribavirīna kombināciju, ieteicams pārtraukt terapiju, ja, salīdzinot ar līmeni pirms terapijas, 12. nedēļā HCV-RNS līmenis mazinājies $< 2 \log_{10}$ vai 24. nedēļā ir nosakāms HCV-RNS līmenis.

Monoterapija ar PegIntron – Pieaugušajiem

Lietojamās devas

Monoterapijas veidā PegIntron lieto pa 0,5 vai 1,0 µg/kg/nedēļā. Vismazākais pieejamais PegIntron stiprums ir 50 µg/0,5 ml, tāpēc tiem pacientiem, kuriem ir izrakstīti 0,5 µg/kg/nedēļā, devas vajag piemērot ņemot vērā tilpumu, kā tas ir parādīts **2. tabulā**. Ja deva ir 1,0 µg/kg, tilpumu pielāgo līdzīgi, vai arī nomaina pret cita stipruma flakonu, kā tas ir parādīts **2. tabulā**. Pacientiem vienlaikus inficētiem ar HCV/HIV monoterapija ar PegIntron nav pētīta.

2. tabula. Monoterapijas devas

Ķermeņa masa (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	PegIntron koncentrācija (µg/0,5 ml)	Ievadīšana vienreiz nedēļā (ml)	PegIntron koncentrācija (µg/0,5 ml)	Ievadīšana vienreiz nedēļā (ml)
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50*	0,2	50	0,4
46-56	50*	0,35	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Minimālā izvide no pilnšļirces ir 0,2 ml.

*Jālieto flakons.

**Pacientiem > 120 kg, PegIntron deva jāaprēķina, pamatojoties uz konkrētā pacienta ķermeņa masu. Var būt nepieciešams kombinēt dažādu PegIntron devu stiprumus un tilpumus.

Ārstēšanas ilgums

Pacientiem, kas uzrāda virusoloģisku atbildreakciju 12. nedēļā, ārstēšana jāturpina ne mazāk kā trīs mēnešus (t.i., kopumā 6 mēneši). Lēmums par terapijas turpināšanu līdz vienam gadam jāpieņem, ņemot vērā citus prognostiskos faktorus (piem., genotips, vecums > 40 gadiem, vīriešu dzimums, tauku veida fibroze).

Devas pielāgošana visiem pacientiem (monoterapija un kombinētā terapija)

Ja ārstēšanas laikā ar PegIntron monoterapiju vai kombinēto terapiju attīstās smagas blakusparādības vai patoloģiskas laboratorisko raksturlielumu pārmaiņas, attiecīgi jāpielāgo PegIntron un/vai ribavirīna devas, līdz blakusparādības izzūd. Nav ieteicams samazināt boceprevīra devu. Boceprevīru nedrīkst lietot bez PegIntron un ribavirīna. Šī pielāgošana var būtiski ietekmēt terapijas rezultātus, tāpēc PegIntron un ribavirīna devu vajadzētu saglabāt pēc iespējas tuvāku rekomendētai standarta devai. Vadlīnijas tika izstrādātas klīniskos pētījumos par devas pielāgošanu.

2.a tabula. Devas pielāgošanas vadlīnijas pie kombinētas terapijas, pamatojoties uz laboratoriskiem rādītājiem

Laboratoriskie raksturlielumi	Jāsamazina tikai ribavirīna dienas deva (skatīt 1. piezīmi), ja:	Jāsamazina tikai PegIntron deva (skatīt 2. piezīmi), ja:	Kombinētā terapija jāpārtrauc, ja:
Hemoglobīns	$\geq 8,5$ g/dl, un < 10 g/dl	-	$< 8,5$ g/dl
Pieaugušajiem: hemoglobīns pacientiem, kuriem anamnēzē ir stabila sirds slimība Bērniem un pusaudžiem: nav piemērojams	Hemoglobīna līmenis pazeminās par ≥ 2 g/dl jebkuru 4 nedēļu laikā, veicot ārstēšanu (pastāvīga devas samazināšana)		< 12 g/dl 4 nedēļas pēc devas samazināšanas
Leikocīti	-	$\geq 1,0 \times 10^9/l$, un $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$
Neitrofilie leikocīti	-	$\geq 0,5 \times 10^9/l$, un $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocīti	-	$\geq 25 \times 10^9/l$, un $< 50 \times 10^9/l$ (pieaugušajiem) $\geq 50 \times 10^9/l$, un $< 70 \times 10^9/l$ (bērniem un pusaudžiem)	$< 25 \times 10^9/l$ (pieaugušajiem) $< 50 \times 10^9/l$ (bērniem un pusaudžiem)
Tiešais bilirubīns	-	-	$2,5 \times \text{NAR}^*$
Netiešais bilirubīns	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (> 4 nedēļas)
Seruma kreatinīns	-	-	$> 2,0$ mg/dl
Kreatinīna klīrenss	-	-	Jāpārtrauc Rebetol lietošana, ja CrCl < 50 ml/min
Alanīnaminotransferāze (ALAT) vai aspartāminotransferāze (ASAT)	-	-	2 x sākotnējais līmenis un $> 10 \times \text{NAR}^*$ 2 x sākotnējais līmenis un $> 10 \times \text{NAR}^*$

*Normas augšējā robeža

1. piezīme: pieaugušajiem pacientiem ribavirīna dienas deva pirmajā reizē jāsamazina par 200 mg (izņemot pacientus, kuri saņem 1 400 mg – dienas deva jāsamazina par 400 mg). Ja nepieciešams, otrajā reizē ribavirīna dienas deva jāsamazina vēl par 200 mg. Pacientiem, kuriem ribavirīna dienas deva samazināta līdz 600 mg, viena 200 mg kapsula jālieto no rīta un divas – vakarā.

Bērniem un pusaudžiem pirmā ribavirīna devas mazināšana tiek veikta līdz 12 mg/kg dienā, bet otrā ribavirīna devas mazināšana – līdz 8 mg/kg dienā.

2. piezīme: pieaugušajiem pacientiem pirmajā reizē PegIntron deva jāsamazina līdz 1 $\mu\text{g/kg}$ nedēļā. Ja nepieciešams, otrajā reizē PegIntron deva jāsamazina līdz 0,5 $\mu\text{g/kg}$ nedēļā. Pacientiem, kuri saņem PegIntron monoterapiju: informāciju par devu samazināšanu skatīt norādījumos par devu samazināšanu monoterapijas gadījumā.

Bērniem un pusaudžiem pirmā PegIntrona devas mazināšana tiek veikta līdz 40 $\mu\text{g/m}^2$ nedēļā, bet otrā PegIntrona devas mazināšana – līdz 20 $\mu\text{g/m}^2$ nedēļā.

PegIntron devas samazināšana pieaugušajiem var būt pielāgota, samazinot izrakstīto tilpumu, vai arī izmantojot mazākas devu koncentrācijas, kā tas ir parādīts **2.b tabulā**. PegIntron devu bērniem un pusaudžiem mazina, mainot ieteicamo devu divpakāpju procesā – no oriģinālās sākumdevas 60 µg/m² nedēļā līdz 40 µg/m² nedēļā, bet tad – līdz 20 µg/m² nedēļā, ja nepieciešams.

2.b tabula. PegIntron devas samazināšana 2 pakāpēs kombinētas terapijas gadījumā pieaugušajiem

Pirmā PegIntron devas samazināšana līdz 1 µg/kg				Otrā PegIntron devas samazināšana līdz 0,5 µg/kg			
Ķermeņa masa (kg)	PegIntron stiprums (µg/0,5 ml)	Ievadāmais PegIntron daudzums (µg)	Ievadāmais PegIntron tilpums (ml)	Ķermeņa masa (kg)	PegIntron stiprums (µg/0,5 ml)	Ievadāmais PegIntron daudzums (µg)	Ievadāmais PegIntron tilpums (ml)
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 – 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

PegIntron devas pielāgošanas vadlīnijas pie monoterapijas pieaugušajiem

Pieaugušiem pacientiem, kas lieto PegIntron monoterapiju, devas pielāgošanas vadlīnijas ir parādītas **3.a tabulā**.

3.a tabula. PegIntron devas pielāgošanas vadlīnijas pie monoterapijas pieaugušajiem, pamatojoties uz laboratoriskiem rādītājiem

Laboratoriskie raksturlielumi	PegIntron deva jāsamazina uz pusi, ja:	PegIntron lietošana jāpārtrauc, ja:
Neitrofilie leukocīti	$\leq 0,5 \times 10^9/l$, un $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocīti	$\geq 25 \times 10^9/l$, un $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Pieaugušiem pacientiem, kuri lieto 0,5 µg/kg PegIntron monoterapiju, devu varētu samazināt, uz pusi samazinot izrakstāmo tilpumu, kā tas parādīts **3.b tabulā**.

3.b tabula. PegIntron 0,5 µg/kg monoterapijas devas (0,25 µg/kg) 0,5 µg/kg samazināšanas kārtība pieaugušajiem

Ķermeņa masa (kg)	PegIntron stiprums (µg/0,5 ml)	Ievadāmais PegIntron daudzums (µg)	Ievadāmais PegIntron tilpums (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25

Ķermeņa masa (kg)	PegIntron stiprums (µg/0,5 ml)	Ievadāmais PegIntron daudzums (µg)	Ievadāmais PegIntron tilpums (ml)
107-120**	80	32	0,2

Minimālā izvide no pilnšļirces ir 0,2 ml.

*Jālieto flakons.

**Pacientiem > 120 kg, PegIntron deva jāaprēķina, pamatojoties uz konkrētā pacienta ķermeņa masu. Var būt nepieciešams kombinēt dažādu PegIntron devu stiprumus un tilpumus.

Pieaugušiem pacientiem, kas PegIntron monoterapijas laikā lieto 1,0 µg/kg, devas samazināšana var būt pielāgota, samazinot uz pusi izrakstīto tilpumu, vai arī izmantojot mazākas koncentrācijas devu, kas ir parādīts 3.c tabulā.

3.c tabula. PegIntron monoterapijas 1,0 µg/kg devas samazināšanas kārtība pieaugušajiem

Ķermeņa masa (kg)	PegIntron stiprums (µg/0,5 ml)	Ievadāmais PegIntron daudzums (µg)	Ievadāmais PegIntron tilpums (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50*	20	0,20
46-56	50*	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-89	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107 – 120**	80	64	0,4

Minimālā izvide no pilnšļirces ir 0,2 ml.

*Jālieto flakons.

**Pacientiem > 120 kg, PegIntron deva jāaprēķina, pamatojoties uz konkrētā pacienta ķermeņa masu. Var būt nepieciešams kombinēt dažādu PegIntron devu stiprumus un tilpumus.

Īpašas pacientu grupas

Nieru funkcijas traucējumi

Monoterapija

PegIntron ar piesardzību jālieto pacientiem ar vidējiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem.

Pacientiem ar mēreniem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ir 30-50 ml/minūtē)

PegIntron sākuma deva jāsamazina par 25 %. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ir 15-29 ml/minūtē) PegIntron sākuma deva ir jāsamazina par 50 %. Nav pieejami dati par PegIntron lietošanu pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/minūtē (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem, tai skaitā arī ar hemodialīzi, ir rūpīgi jānovēro. Ja nieru funkcijas atstāšanas laikā pasliktinās, terapija ar PegIntron ir jāpārtrauc.

Kombinētā terapija

Pacientus, kuriem kreatinīna klīrenss < 50 ml/minūtē, nedrīkst ārstēt vienlaicīgi ar PegIntron un ribavīrīna kombināciju (skatīt ribavīrīna ZA). Lietojot kombinētajā terapijā, pacienti ar nieru darbības traucējumiem jāuzrauga uzmanīgāk attiecībā uz anēmijas rašanos.

Aknu funkcijas traucējumi

PegIntron terapijas drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem, tādēļ šiem pacientiem PegIntron nedrīkst lietot.

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

Pacienta vecums neietekmē PegIntron farmakokinētiku. Dati, kas iegūti gados vecākus pacientus ārstējot ar vienreizēju PegIntron devu, liecina, ka vecuma dēļ nav nepieciešama PegIntron devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Pediatriskiem pacientiem no 3 gadu vecuma PegIntron var lietot kombinācijā ar ribavirīnu.

Lietošanas veids

PegIntron jāievada subkutānas injekcijas veidā. Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā. Pacients var pats sev injicēt PegIntron, ja ārsts nolemj, ka tas ir piemēroti, un nepieciešamības gadījumā nodrošinot medicīnisko novērošanu.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru interferonu, vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā minētajām palīgvielām;
- Anamnēzē smaga sirds slimība, nestabila vai nekontrolēta sirds slimība pēdējo 6 mēnešu laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- Smaga, novājinoša slimība;
- Autoimūns hepatīts vai autoimūna slimība anamnēzē;
- Smagas pakāpes aknu darbības traucējumi vai dekompensēta aknu ciroze;
- Esoša vairogdziedzera slimība, ja to nevar novērst ar tradicionālu terapiju;
- Epilepsija un/vai traucēta centrālās nervu sistēmas (CNS) darbība;
- HCV/HIV pacientiem ar cirozi un *Child-Pugh* punktu skaitu ≥ 6 ;
- PegIntron kombinācijā ar telbivudīnu.

Pediatriskā populācija

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

Kombinētā terapija

Ja pacienti ar hronisko C hepatītu lieto PegIntron kombinētajā terapijā, ir jāizlasa arī ribavirīna un boceprevīra ZA.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Psihiski traucējumi un centrālā nervu sistēma (CNS)

Dažiem pacientiem ārstēšanas laikā ar PegIntron un arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas visbiežāk vēl vismaz sekojošos 6 mēnešus, novērotas smagas pakāpes CNS reakcijas, īpaši depresija, pašnāvības domas un pašnāvības mēģinājums. Lietojot alfa interferonus, novērotas citas CNS reakcijas, tostarp agresīva uzvedība (dažreiz vērst pret citiem, t.sk., slepkavnieciskas tieksmes), bipolāri traucējumi, mānija, apjukums un psihiskais savokļa pārmaiņas. Ja parādās jebkādas psihisku traucējumu pazīmes vai simptomi, pacienti jābrīdina jānovēro. Ja šādi simptomi parādās, ārstam, kas ir izrakstījis zāles, ir jāatceras šo potenciālo nelabvēlīgo blakusparādību nopietnība un jāapsver iespēja par adekvātas terapijas ordinēšanu nepieciešamība. Ja psihiskie simptomi turpinās vai saasinās, vai novēro domas par pašnāvību vai slepkavnieciskas tieksmes, ieteicams pārtraukt PegIntron lietošanu, novērot pacientu un veikt atbilstošu psihiatrisku aprūpi.

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

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

PegIntron lietošana kontrindicēta bērniem un pusaudžiem, kuriem anamnēzē ir smagi psihiski traucējumi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Bērniem un pusaudžiem, kas ārstēti ar alfa 2-b interferona un ribavirīna kombināciju, par pašnāvnieciskām domām vai pašnāvības mēģinājumiem terapijas laikā un 6 mēnešus ilgas novērošanas laikā pēc terapijas ziņots daudz biežāk nekā pieaugušiem pacientiem (2,4 %, salīdzinot ar 1 %). Citas psihiskās blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nestabilitāte un miegainība) bērniem un pusaudžiem radās tāpat kā pieaugušajiem pacientiem.

Pacienti, kuri lieto apreibinošas vielas (arī ļaunprātīgā nolūkā)

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

Augšana un attīstība (bērni un pusaudži)

Terapijas, kas ilgst līdz 48 nedēļām, gadījumā 3 – 17 gadus veciem pacientiem bieži konstatēta ķermeņa masas samazināšanās un augšanas nomākums 4.8.5.1.. Par bērniem, kas ārstēti ar kombinēto pegilētā interferona/ribavirīna terapiju, pieejamie ilgtermiņa dati liecina par būtiski aizkavētu augšanu. Trīsdesmit diviem procentiem (30/94) pētāmo personu konstatēja vecumam atbilstošu auguma garuma procentīles samazināšanos par > 15 procentilēm 5 gadus pēc terapijas pabeigšanas (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Individuāls ieguvuma/riska novērtējums bērniem

Paredzamais ieguvums no ārstēšanas rūpīgi jāsalīdzina ar zāļu lietošanas risku raksturojumu, kas bērniem un pusaudžiem novērots klīniskajos pētījumos (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

- Ir svarīgi ņemt vērā, ka kombinētā terapija izraisīja augšanas nomākumu, kuras dēļ dažiem pacientiem bija samazināts garums.
- Šis risks jāsalīdzina ar slimības raksturojumu bērnam piemēram, pierādījumiem par slimības progresēšanu (īpaši fibrozes), blakusslimībām, kas var negatīvi ietekmēt slimības progresēšanu (piemēram, vienlaicīga HIV infekcija), kā arī ar prognostiskajiem atbildes reakcijas faktoriem (HCV genotipu un vīrusu slodzi).

Kad vien iespējams, bērns jāārstē pēc pārtrauktas augšanas pubertātes vecumā, lai mazinātu augšanas nomākuma risku. Lai gan dati ir ierobežoti 5 gadu novērošanas pētījumā netika iegūti pierādījumi par ilgtermiņa ietekmi uz dzimumbriedumu.

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

Visiem pacientiem ar hronisko C hepatītu pirms to iekļaušanas selektīvos pētījumos tika veikta aknu biopsija, bet atsevišķos gadījumos (t.i., 2. un 3. genotipa pacientiem) ārstēšana bija iespējama bez histoloģiskā apstiprinājuma. Uz doto brīdi ārstēšanas vadlīnijās vajadzētu būt norādītam, vai pirms ārstēšanas uzsākšanas ir vajadzīga aknu biopsija.

Ākūtas palielinātas jutības reakcijas

Ārstēšanas laikā ar alfa-2b interferonu ākūtas palielinātas jutības reakcijas (piem., nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhu spazmas, anafilakse) novērotas reti. Ja ārstēšanas laikā ar PegIntron attīstās šāda reakcija, jāpārtrauc ārstēšana un nekavējoties jāsāk atbilstoša medicīniska terapija. Pārejošu izsitumu dēļ ārstēšana nav jāpārtrauc.

Sirds un asinsvadu sistēma

Tāpat kā lietojot alfa-2b interferonu, pieauguši pacienti, kuriem anamnēzē ir sastrēguma sirds mazspēja, miokarda infarkts un/vai bijuši vai pašreiz ir sirds ritma traucējumi, PegIntron terapijas laikā

rūpīgi jānovēro. Pacienti, kuriem iepriekš bijuši sirdsdarbības traucējumi, pirms ārstēšanas un tās laikā ieteicams veikt elektrokardiogrāfisku izmeklēšanu. Sirds ritma traucējumus (galvenokārt supraventrikulāras aritmijas) parasti izdodas novērst ar tradicionālu ārstēšanu, bet to dēļ var būt arī jāpārtrauc ārstēšana ar PegIntron. Nav datu par bērniem vai pusaudžiem ar sirds slimību anamnēzē.

Aknu mazspēja

PegIntron paaugstina aknu dekompensācijas un pacientu ar aknu cirozi nāves risku. Tāpat kā lietojot visus interferonus, ārstēšana ar PegIntron jāpārtrauc pacientiem, kuriem paildzinās asinsreces raksturlielumi, kas var liecināt par aknu dekompensāciju. Aknu cirozes pacientiem regulāri jāpārbauda aknu enzīmu līmenis un aknu darbība.

Drudzis

Kaut gan drudzis var būt saistīts ar gripai līdzīgo sindromu, ko bieži novēro ārstēšanas laikā ar interferonu, jāizslēdz citi pastāvīga drudža iemesli.

Hidratācija

Ārstēšanas laikā ar PegIntron pacientam jānodrošina atbilstoša hidratācija, jo dažkārt ar alfa interferonu ārstētiem pacientiem novērota ar šķidruma daudzuma samazināšanos saistīta hipotensija. Var būt nepieciešama šķidruma aizstāšana.

Pārmaiņas plaušās

Ar alfa interferonu ārstētiem pacientiem reti novēroti infiltrāti plaušās, pneimonīts un pneimonija, dažkārt ar letālu iznākumu. Ja pacientam attīstās drudzis, klepus, aizdoma vai citi elpošanas traucējumi, jāveic krūškurvja rentgenoloģiska izmeklēšana. Ja krūškurvja rentgenogrammā redzami infiltrāti plaušās vai ja ir pavājinātas plaušu darbības pazīmes, pacients rūpīgi jānovēro un, ja nepieciešams, jāpārtrauc alfa interferona lietošana. Tūlītēja alfa interferona lietošanas pārtraukšana un ārstēšana ar kortikosteroīdiem nodrošina plaušu blakusparādību izzušanu.

Autoimūna slimība

Ārstēšanas laikā ar alfa interferonu aprakstīti daudzu autoimūnu traucējumu rašanās gadījumi. Autoimūnas slimības klīniskās izpausmes ārstēšanas laikā ar interferonu biežāk var attīstīties pret autoimūnu traucējumu rašanos predisponētiem pacientiem. Pacientus ar pazīmēm vai simptomiem, kas līdzīgas autoimūniem traucējumiem, ir rūpīgi jānovērtē, un turpinot terapiju ar interferonu jāpārvērtē ieguvums risks (skatīt arī 4.4. apakšpunktā Vairogdziedzera darbības pārmaiņas un 4.8. apakšpunktā). Ziņots par *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindroma rašanās gadījumiem pacientiem ar hronisku C hepatītu, ko ārstē ar interferonu. Šis sindroms ir granulomatozs iekaisīgs traucējums, kas skar acis, dzirdes sistēmu, mīksto smadzeņu apvalkus un ādu. Ja ir aizdomas par VKH sindroma rašanos, jāpārtrauc pretvīrusu terapija un jāapsver terapija ar kortikosteroīdiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Izmaiņas acīs

Pēc ārstēšanas ar alfa interferonu retos gadījumos novēroti oftalmoloģiski traucējumi, to vidū asinsizplūdumi tīklenē, eksudāti tīklenē, seroza tīklenes atslāpošanās un tīklenes artēriju vai vēnu aizsprostojums (skatīt 4.8. apakšpunktu). Visiem pacientiem vajadzētu veikt redzes pamatpārbaudi. Pacientiem jābūt sūdzas par redzes asuma vai redzes lauka mazināšanos, jāveic acs izmeklēšana. PegIntron terapijas laikā tiek ieteikta regulāra redzes pārbaude sevišķi tiem pacientiem, kuriem ir citi traucējumi, tādi kā cukura diabēts vai hipertensija, kas var būt saistīti ar retinopātiju. Jāapsver iespēja pārtraukt PegIntron lietošanu pacientiem, kuriem rodas jauni vai pasliktinās esošie oftalmoloģiskie traucējumi.

Vairogdziedzera darbības pārmaiņas

Retos gadījumos hroniska C hepatīta dēļ ar alfa interferonu ārstētiem pieaugušiem pacientiem attīstījās vairogdziedzera darbības traucējumi hipotireozes vai hipertireozes veidā. Aptuveni 21 % bērnu, kas ārstēti ar PegIntron/ribavirīna kombinēto terapiju, novēroja vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) koncentrācijas palielināšanos. Vēl aptuveni 2 % līmenis uz laiku pazeminājās zem normas apakšējās robežas. Pirms PegIntron terapijas sākšanas jāpārbauda TSH koncentrācija, un visas atklātās vairogdziedzera novirzes jāārstē ar standarta terapiju.

Ja terapijas laikā pacientam attīstās simptomi, kas norāda uz iespējamu vairogdziedzera disfunkciju, jānosaka (TSH) līmenis. Pastāvot vairogdziedzera darbības traucējumiem, ārstēšanu ar PegIntron var turpināt, ja ar zāļu palīdzību TSH līmeni iespējams uzturēt normas robežās. Bērniem un pusaudžiem ik pēc 3 mēnešiem jāveic izmeklējumi, lai noskaidrotu, vai nav vairogdziedzera disfunkcijas (piemēram, TSH).

Vielmaiņas traucējumi

Dažreiz var novērot hipertrigliceridēmiju un hipertrigliceridēmijas saasināšanos, dažreiz smagu. Tādēļ rekomendē kontrolēt lipīdu līmeni.

HCV/HIV vienlaicīgā infekcija

Mitohondriālā toksicitāte un laktatācidoze

Pacientiem, kas ir inficēti arī ar HIV un saņem augstas aktivitātes anti-retrovirālu terapiju (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy* – HAART), var palielināties laktatācidozes attīstības risks. Piesardzība jāievēro, ja papildus PegIntron un ribavirīnam, tiek saņemta arī HAART terapija (skatīt ribavirīna ZA).

Aknu dekompensācija ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem ar progresējošu cirozi

Vienlaicīgi inficētiem pacientiem ar progresējošu cirozi, saņemot HAART var pieaugt aknu dekompensācijas risks līdz pat letālam iznācumam. Papildus ārstēšana tikai ar alfa interferoniem vai kombinācijā ar ribavirīnu var izsaukt riska pieaugumu šādiem pacientiem. Pacientiem ar vienlaikus esošām infekcijām citi sākotnēji faktori, kas var būt saistīti ar lielāku aknu dekompensācijas risku, ir ārstēšana ar didanozīnu un paaugstināta bilirubīna koncentrācija serumā.

Pacientus ar vienlaikus esošām infekcijām, kas saņem terapiju pret retrovirusu (PRV) un hepatītu, stingri jānovēro, novērtējot *Child-Pugh* punktu skaitu ārstēšanas laikā. Pacientiem, kuriem stāvoklis progresē līdz aknu dekompensācijai, prehepatīta terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāpārvērtē PRV terapija.

Hematoloģiskas novirzes ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem

Vienlaikus ar HCV/HIV inficēti pacienti, kas saņem ārstēšanu ar alfa-2b peginterferonu/ribavirīnu un HAART, var būt palielināts hematoloģisku noviržu attīstības risks (neitropēnija, trombocitopēnija un anēmija), salīdzinot ar tikai ar HCV inficētiem pacientiem. Lai gan lielāko daļu šo pacientu var ārstēt, samazinot devu, šai pacientu grupā jāveic stingra hematoloģisko raksturlielumu uzraudzība (skatīt 4.2. apakšpunktā un turpmāk "Laboratoriskās pārbaudes" un 4.8. apakšpunktā).

Ar PegIntron un ribavirīna kombināciju un zidovudīnu ārstētie pacienti ir pakļauti paaugstinātam anēmijas attīstības riskam, tādēļ šo kombināciju lietot vienlaikus ar zidovudīnu nav ieteicams (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacienti ar mazu CD4 skaitu

Pacientiem ar vienlaikus esošām HCV/HIV infekcijām pieejams maz datu par efektivitāti un drošumu (N = 25), ja pacientiem CD4 skaits ir mazāks par 200 šūnām/μl. Tādēļ, ārstējot pacientus ar mazu CD4 skaitu, jāievēro piesardzība.

Lūdzu, izlasiet atbilstošu pretretrovīrusu zāļu ZA, ja tās tiek lietotas vienlaikus ar HCV terapiju, lai pārzinātu un ārstētu toksisku ietekmi, kas raksturīga katram līdzeklim un iespējamai PegIntron un ribavirīna kombinētai toksiskai ietekmei.

HCV/HIV vienlaicīgā infekcija

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

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

Dentālie un periodontālie bojājumi

Lietojot vienlaicīgi PegIntron un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par dentāliem un periodontāliem bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi PegIntron un ribavirīna kombinēto terapiju, parādījās sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un

mates gļotādas bojājumus. Pacienti ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja novēro šādu reakciju, tad pēc tam tiek ieteikts kārtīgi izskalot muti.

Pacienti pēc orgāna transplantācijas

PegIntron drošums un efektivitāte monoterapijā vai kombinācijā ar ribavirīnu C hepatīta ārstēšanai pacientiem pēc aknu vai citu orgānu transplantācijas nav pētīta. Sākotnējie dati liecina, ka alfa interferona terapija var palielināt nieru transplantāta atgrūšanas biežumu. Ziņots arī par aknu transplantāta atgrūšanu.

Citi norādījumi

Saņemti ziņojumi, ka alfa interferons izraisa psoriātiskas slimības paasinājumu un sarkoidozi, tādēļ pacientiem ar psoriāzi vai sarkoidozi PegIntron ieteicams lietot tikai tad, ja guvums attaisno iespējamo risku.

Laboratoriskie izmeklējumi

Visiem pacientiem pirms terapijas sākšanas jāveic standarta asins analīze, asins bioķīmiska izmeklēšana un vairogdziedzera darbības pārbaude. Pieļaujamie sākotnējie raksturlielumi, kurus var uzskatīt par vadlīniju pirms ārstēšanas sākšanas ar PegIntron:

- Trombocīti $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Neitrofilie leukocīti $\geq 1\,500/\text{mm}^3$
- TSH līmenis jābūt normāls robežās

Laboratoriskie izmeklējumi jāveic 2. un 4. terapijas nedēļā un periodiski pēc tam, cik bieži klīniski nepieciešams. Terapijas laikā periodiski jānosaka HCV-RNS līmenis (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ilgtermiņa balstterapija monoterapijas veidā

Klīniskā pētījumā pierādīts, ka alfa-2b peginterferona mazā devā ($0,5\,\mu\text{g}/\text{kg}$ nedēļā) nav efektīvs ilgtermiņa balstterapijā monoterapijas veidā (pēc 2-5 gadiem) slimības progresēšanas novēršanai pacientiem ar kompensētu aknu cirozi bez atbildes reakcijas uz terapiju. Statistiski nozīmīgu ietekmi uz laiku līdz pirmā klīniskā traucējuma (aknu dekompensācija, hepatocelulāra karcinoma, nāve un/vai aknu transplantācija) rašanās brīdim salīdzinājumā ar neārstēšanu nenovēroja, tādēļ PegIntron vienu pašu nedrīkst lietot ilgstošai balstterapijai.

Svarīga informācija par kādus no PegIntron sastāvdaļām

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharāzes-izomaltāzes nepietiekamību.

Šīs zāles satur mazāk nekā $1\,\text{mmol}$ nātrija ($23\,\text{mg}$)/ $0,7\,\text{ml}$, t.i., tās praktiski nesatur nātriju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Telbivudīns

Klīniskajā pētījumā, kurā tika pētīta $600\,\text{mg}$ telbivudīna deva dienā, lietojot kombinācijā ar $180\,\text{mikrogramiem}$ pegilēta alfa-2a interferona vienu reizi nedēļā zemādas injekcijas veidā, iegūtie rezultāti liecina, ka šī kombinācija ir saistīta ar paaugstinātu perifēras neiropātijas attīstības risku. Šo traucējumu mehānisms nav zināms (skatīt telbivudīna zāļu apraksta 4.3., 4.4. un 4.5 apakšpunktu).

Turklāt kombinācijā ar interferoniem lietota telbivudīna drošums un efektivitāte hroniska B hepatīta ārstēšanai nav pierādīta. Tādēļ PegIntron lietošana kombinācijā ar telbivudīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Metadons

Pacienti ar hronisku C hepatītu, kas saņēma stabilu metadona balstterapiju un nebija iepriekš saņēmuši alfa-2b peginterferonu, pievienojot $1,5\,\text{mikrogramus}/\text{kg}$ nedēļā PegIntron subkutāni 4 nedēļas, R-metadona AUC palielinājās aptuveni par $15\,\%$ (AUC attiecības $95\,\%$ TI ir noteikts $103 -$

128 %). Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma; tomēr jānovēro, vai pacientiem nerodas pastiprinātas sedatīvas ietekmes pazīmes un simptomi, kā arī elpošanas nomākums. Jāievēro arī QTc intervāla pagarināšanās risks, it sevišķi tiem pacientiem, kas saņem lielu metadona devu.

Peginterferona alfa-2b iedarbība uz vienlaikus citu zāļu lietošanu

Iespējamā alfa-2b peginterferona (PegIntron) mijiedarbība uz metabolisko enzīmu substrātiem tika novērtēta 3 vairākkārtējas devas klīniskos farmakoloģijas pētījumos. Šajos pētījumos vairākkārtēju alfa-2b peginterferona (PegIntron) devu iedarbība tika pētīta C hepatīta pacientiem (1,5 µg/nedēļā) vai veseliem indivīdiem (1 µg/nedēļā vai 3 µg/nedēļā) (**4. tabula**). Starp alfa-2b peginterferonu (PegIntron) un tolbutamīdu, midazolāmu vai dapsonu netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība; tāpēc, nav nepieciešama devas pielāgošana, ja alfa-2b peginterferonu (PegIntron) lieto vienlaikus ar medikamentiem, kuri metabolizē CYP2C9, CYP3A4 un N-acetiltransferāzi. Alfa-2b peginterferona (PegIntron) vienlaikus lietošana ar kofeīnu vai dezipramīnu nedaudz palielināja kofeīna un dezipramīna iedarbību. Kad pacienti lieto PegIntron ar medikamentiem, kuri metabolizē CYP1A2 vai CYP2D6, citohroma P 450 aktivitātes samazinājumam ir maģistriska klīniskā ietekme, izņemot ar zālēm, kurām ir šaura terapeitiskā robeža (**5. tabula**).

4. tabula. Peginterferona alfa-2b iedarbība uz vienlaikus citu zāļu lietošanu

Vienlaikus lietotās zāles	alfa-2b peginterferona deva	Pētījuma populācija	Geometriskā vidējā attiecība attiecībā ar/bez alfa-2b peginterferona)	
			AUC ₀₋₂₄ (90% TI)	C _{max} (90% TI)
Kofeīns (CYP1A2 substrāts)	1,5 µg/kg/nedēļā (4 nedēļas)	Hroniska C hepatīta indivīdi (n=22)	1,39 (1,27, 1,51)	1,02 (0,95, 1,09)
	1 µg/kg/ nedēļā (4 nedēļas)	Veseli indivīdi (n=24)	1,18 (1,07, 1,31)	1,12 (1,05, 1,19)
	3 µg/kg/ nedēļā (2 nedēļas)	Veseli indivīdi (n=13)	1,36 (1,25, 1,49)	1,16 (1,10, 1,24)
Tolbutamīds (CYP2C9 substrāts)	1,5 µg/kg/ nedēļā (4 nedēļas)	Hroniska C hepatīta indivīdi (n=22)	1,1# (0,94, 1,28)	NA
	1 µg/kg/ nedēļā (4 nedēļas)	Veseli indivīdi (n=24)	0,90# (0,81, 1,00)	NA
	3 µg/kg/ nedēļā (2 nedēļas)	Veseli indivīdi (n=13)	0,95 (0,89, 1,01)	0,99 (0,92, 1,07)
Dekstrometorfāna hidrobromīds (CYP2D6 un CYP3A4 substrāts)	1,5 µg/kg/ nedēļā (4 nedēļas)	Hroniska C hepatīta indivīdi (n=22)	0,96## (0,73, 1,26)	NA
	1 µg/kg/ nedēļā (4 nedēļas)	Veseli indivīdi (n=24)	2,03# (1,55, 2,67)	NA
Dezipramīns (CYP2D6 substrāts)	3 µg/kg/ nedēļā (2 nedēļas)	Veseli indivīdi (n=13)	1,30 (1,18, 1,43)	1,08 (1,00, 1,16)
Midazolāms (CYP3A4 substrāts)	1,5 µg/kg/ nedēļā (4 nedēļas)	Hroniska C hepatīta indivīdi (n=24)	1,07 (0,91, 1,25)	1,12 (0,94, 1,33)
	1 µg/kg/ nedēļā (4 nedēļas)	Veseli indivīdi (n=24)	1,07 (0,99, 1,16)	1,33 (1,15, 1,53)
	3 µg/kg/ nedēļā (2 nedēļas)	Veseli indivīdi (n=13)	1,18 (1,06, 1,32)	1,24 (1,07, 1,43)
Dapsons (N-acetiltransferāzes substrāts)	1,5 µg/kg/ nedēļā (4 nedēļas)	Hroniska C hepatīta indivīdi (n=24)	1,05 (1,02, 1,08)	1,03 (1,00, 1,06)

Aprēķināts no urīna datiem, kas savākts vairāk nekā 48 stundu laikā

Aprēķināts no urīna datiem, kas savākts vairāk nekā 24 stundu laikā

5. tabula. Piesardzība, ja vienlaikus tiek lietotas citas zāles (PegIntron vienlaikus kopā ar šādām zālēm jālieto piesardzīgi)

Zāles	Pazīmes, simptomi, un ārstēšana	Mehānisms un riska faktori
Teofilīns	Vienlaicīga teofilīna lietošana ar zālēm (PegIntron) var palielināt teofilīna koncentrāciju asinīs. Teofilīns vienlaikus ar zālēm (PegIntron) jālieto uzmanīgi. Teofilīna iepakojumā jābūt ievietotai informācijai, kad jālieto vienlaikus ar zālēm (PegIntron).	Teofilīna metabolisms tiek nomākts ar zāļu (PegIntron) CYP1A2 inhibējošo darbību.
Tioridazīns	Vienlaicīga tioridazīna lietošana ar zālēm (PegIntron) var palielināt tioridazīna koncentrāciju asinīs. Tioridazīns vienlaikus ar zālēm (PegIntron) jālieto uzmanīgi. Tioridazīna iepakojumā jābūt ievietotai informācijai, kad jālieto vienlaikus ar zālēm (PegIntron).	Tioridazīna metabolisms tiek nomākts ar zāļu (PegIntron) CYP2D6 inhibējošo darbību.
Teofilīns, Antipirīns, Varfarīns	Ir ziņots par šo zāļu koncentrācijas asinīs paaugstināšanos, ja tās lieto kombinācijā ar citiem interferona preparātiem un tāpēc jāievēro piesardzība.	Var tikt nomākts citu zāļu metabolisms aknās.
Zidovudīns	Ja to lieto kombinācijā ar citiem interferona preparātiem, var pastiprināties surpresīvā ietekme uz kaulu smadzeņu darbību un asins šūnu samazināšanos, piemēram, var samazināties balnie asinsķermenīši.	Darbības mehānisms nav zināms, bet tiek uzskatīts, ka abām zālēm ir nomācoša iedarbība uz kaulu smadzeņu darbību.
Imūnsupresīvā terapija	Ja to lieto kombinācijā ar citiem interferona preparātiem, imūnsupresīvā terapijas iedarbība var pastiprināt pacientus, kam veikta transplantācija (nieres, kaulu smadzeņu u.c.).	Tiek uzskatīts, ka var tikt izraisīta transplantāta atgrūšanas reakcija.

Vairākdzīvnieku farmakokinētiskos pētījumos nenovēroja farmakokinētisku mijiedarbību starp PegIntron un ribavirīnu.

Vienlaikus HCV/HIV infekcija

Nukleozīdu analogi

Lietojoņi nukleozīdu analogus vienus pašus vai kombinācijā ar citiem nukleozīdiem, var rasties laktācidoze. Farmakoloģiskos pētījumos *in vitro* ribavirīns palielina purīna nukleozīdu fosforilizētos metabolītus. Šī darbība var radīt potenciālu laktācidozes risku, kuru izraisa purīna nukleozīdu analogi (piem., didanozīns vai abakavīrs). Ribavirīna un didanozīna vienlaicīga lietošana netiek rekomendēta. Ir bijuši ziņojumi par mitohondriālo toksicitāti, īpaši laktācidozi un pankreatītu, pat ar nāves gadījumiem (skatīt ribavirīna zāļu aprakstu).

Ja zidovudīns ietilpst HIV ārstēšanai izmantotajā shēmā, ziņots par anēmijas pastiprināšanos ribavirīna lietošanas dēļ, lai gan precīzs mehānisms vēl jānoskaidro. Palielināta anēmijas riska dēļ ribavirīna un zidovudīna vienlaikus lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja zidovudīns jau tiek lietots, jāapsver tā aizstāšana ar citu līdzekli kombinētas pretretrovīrusu terapijas (PRT) ietvaros. Tas būtu īpaši svarīgi pacientiem, kuriem anamnēzē ir zidovudīna izraisīta anēmija.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā PegIntron lietošana tiek rekomendēta tikai tad, ja viņas ārstēšanās laikā lieto efektīvu kontracepcijas metodi.

Kombinētā terapija ar ribavirīnu

Lietojot vienlaicīgi PegIntron ar ribavirīnu ir jāievēro īpaša piesardzība gan pacientēm sievietēm, gan pacientu vīriešu partnerēm, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās. Reproductīva vecuma sievietēm ārstēšanas laikā un četrus mēnešus pēc tās pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Pacienti vīriešiem vai viņu reproduktīvā vecuma partnerēm jāiesaka izmantot efektīvus kontracepcijas līdzekļus ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas (skatīt ribavirīna ZA).

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par alfa-2b interferona lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3 apakšpunktu). Pierādīts, ka alfa-2b interferons izraisa abortus primātiem. Arī PegIntron varētu būt šāda iedarbība.

Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. PegIntron grūtniecības laikā var lietot tikai tad, ja potenciālais labums atsver iespējamo risku uz augli.

Kombinētā terapija ar ribavirīnu

Ribavirīns, ja to lieto grūtniecības laikā, izraisa nopietnus iedzimtus defektus, tādēļ grūtniecēm ārstēšana ar ribavirīnu ir kontrindicēta.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai šī preparāta sastāvdaļas izdalās ar mātes pienu. Ņemot vērā iespējamās blakusparādības zīdaiņiem, pirms ārstēšanas sākšanas zīdīšanu vajadzētu pārtraukt.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par PegIntron terapijas iespējamu efektu uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā ar PegIntron attīstās nogurums, miegainība vai apjukums, jāiesaka izvairīties no transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Pieaugušie

Trīskārša terapija

Skatīt bocoprevīra ZA.

Dvīkārša terapija vai monoterapija

Drīkstuma profila apkopojums

PegIntron un ribavirīna kombinācijas klīnisko pētījumu laikā pieaugušiem visbiežāk aprakstītās ar terapiju saistītās nevēlamās blakusparādības, kas tika novērotas vairāk nekā pusei pētījuma pacientu, bija noguruma sajūta, galvassāpes un reakcija injekcijas vietā. Citas nevēlamās blakusparādības, kas ir aprakstītas vairāk nekā 25 % pacientu, bija slikta dūša, drebuļi, bezmiegs, anēmija, drudzis, muskuļu sāpes, astēnija, sāpes, alopēcija, anoreksija, ķermeņa masas samazināšanās, depresija, izsitumi un aizkaitināmība. Visbiežāk aprakstītās nevēlamās blakusparādības, galvenokārt, bija vieglas vai vidēji smagas un tās varēja novērst bez nepieciešamības mainīt devas vai pārtraukt terapiju. Pacientiem, kuri saņem PegIntron monoterapiju, noguruma sajūtu, alopēciju, niezi, sliktu dūšu, anoreksiju, ķermeņa masas samazināšanos, aizkaitināmību un bezmiegu novēro daudz retāk nekā pacientiem, kuri saņem kombinētu terapiju (skatīt 6. tabulu).

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulā

Turpmāk minētās ar terapiju saistītās nevēlamās blakusparādības ar alfa-2b peginterferonu ārstētajiem pieaugušajiem pacientiem (tostarp arī PegIntron monoterapijas gadījumā vai lietojot PegIntron/ribavirīna kombināciju) aprakstītas klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas novērojumu laikā. Tās ir uzskaitītas **6. tabulā**, sistematizējot pēc orgānu sistēmas un izmantojot šādus sastopamības biežuma apzīmējumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) vai nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

6. tabula. Klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas novērošanas laikā ar alfa-2b peginterferonu (tostarp arī ar PegIntron monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu) ārstētajiem pieaugušajiem pacientiem aprakstītās nevēlamās blakusparādības

Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži	Vīrusu infekcijas*, faringīts*
Bieži	Bakteriālas infekcijas (tostarp arī sepse), sēnīšu infekcija, gripa, augšējo elpceļu infekcija, bronhīts, <i>herpes simplex</i> , sinusīts, vidusauss iekaisums, rinīts
Retāk	Infekcija injekcijas vietā, dziļo elpceļu infekcija
Nav zināmi	B hepatīta reaktivācija pacientiem ar vienlaicīgu HIV/HBV infekciju
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Anēmija, neitropēnija
Bieži	Hemolītiskā anēmija, leukopēnija, trombocitopēnija, limfadenopātija
Ļoti reti	Aplastiskā anēmija
Nav zināms	Izolēta eritrocītu aplāzija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Retāk	Paaugstināta jutība pret zālēm
Reti	Sarkoidoze
Nav zināms	Akūtas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp arī angioneirotiska tūska, anafilakse un anafilaktiskas reakcijas (tostarp arī anafilaktisks šoks, idiopātiska trombocitopēniska purpura, trombotiska trombocitopēniska purpura un sistēmiska sarkanā vilkēde)
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Bieži	Hipotireoze, hipertireoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	Anoreksija
Bieži	Hipokalciēmija, hiperurikēmija, organisma dehidratācija un ēstgribas pastiprināšanās
Retāk	Cukura diabēts, hipertrigliceridēmija
Reti	Diabētiska ketoacidoze
Psihiskie traucējumi	
Ļoti bieži	Depresija, nemiers*, emocionāla labilitāte*, koncentrēšanās spējas traucējumi, bezmiegs
Bieži	Agresivitāte, uzbudinājums, dusmas, noskaņojuma maiņas, uzvedības traucējumi, nervozitāte, miega traucējumi, samazināta dīzmumtieksme, apātija, murgi, raudas
Retāk	Pašnāvība, pašnāvības mēģinājums, domas par pašnāvību, psihoze, halucinācijas, panikas lēkmes
Reti	Bipolārie traucējumi

Nav zināms	Slepkavības tieksme, mānija
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvassāpes, reibonis
Bieži	Amnēzija, atmiņas traucējumi, sinkope, migrēna, ataksija, apjukums, neiralģija, parestēzija, hipoestēzija, hiperestēzija, hipertoniya, miegainība, uzmanības traucējumi, trīce, garšas sajūtas traucējumi
Retāk	Neiropātija, perifēra neiropātija
Reti	Krampji
Ļoti reti	Cerebrovaskulāra asiņošana, cerebrovaskulāra išēmija, encefalopātija
Nav zināms	Sejas paralīze, mononeiropātijas
Acu bojājumi	
Bieži	Redzes traucējumi, neskaidra redze, fotofobija, konjunktivīts, acu kairinājums, asaru dziedzeru darbības traucējumi, acu sāpes, acs sausums
Retāk	Eksudāti tīklenē
Reti	Redzes asuma samazināšanās vai redzes lauka sašaurināšanās, tīklenes asiņošana, retinopātija, tīklenes artērijas aizsprostošanās, tīklenes vēnas aizsprostošanās, redzes nerva iekaisums, papilāras tūska, makulāra tūska
Nav zināms	Seroza tīklenes atslāņošanās
Ausu un labirinta bojājumi	
Bieži	Dzirdes traucējumi/zudums, troksnis ausīs, vertigo
Retāk	Ausu sāpes
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Sirdsklauves, tahikardija
Retāk	Miokarda infarkts
Reti	Sastrēguma sirds mazspēja, kardiomiopātija, aritmija, perikardīts
Ļoti reti	Sirds išēmija
Nav zināms	Izsvīdums perikardā
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Hipotensija, hipertensija, pietvīkums
Reti	Vasculīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti bieži	Elpostrūkums*, klepus*
Bieži	Disfoniya, deguna asiņošana, elpošanas traucējumi, sastrēgums elpceļos, sastrēgums deguna blakusdobumos, aizlikts deguns, izdalījumi no deguna, pastiprināta augšējo elpceļu sekrēcija, sāpes rīklē un balsenē
Ļoti reti	Intersticiāla plaušu slimība
Nav zināms	Plaušu fibroze, plaušu arteriālā hipertensija [#]
Kūņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Vemšana*, slikta dūša, sāpes vēderā, caureja, mutes sausums*
Bieži	Dispepsija, gastroezofagāla atvīlņa slimība, stomatīts, čūlas mutes dobūmā, mēles sāpes, smaganu asiņošana, aizcietējums, meteorisms, hemoroīdi, heilīts, vēdera uzpūšanās, smaganu iekaisums, glosīts, zobu patoloģijas
Retāk	Pankreatīts, sāpes mutes dobūmā
Reti	Išēmisks kolīts
Ļoti reti	Čūlains kolīts
Nav zināms	Mēles pigmentācija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Hiperbilirubinēmija, hepatomegālija

Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	Matu izkrišana, nieze*, ādas sausums*, izsitumi*
Bieži	Psoriāze, fotosensibilizācijas reakcijas, makulopapulāri izsitumi, dermatīts, eritematozi izsitumi, ekzēma, svīšana nakts laikā, hiperhidroze, pinnes, furunkuli, apsārtums, nātrene, matu struktūras patoloģijas, nagu patoloģijas
Reti	Ādas sarkoidoze
Ļoti reti	Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze, <i>erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	Muskuļu sāpes, locītavu sāpes, skeleta muskuļu sāpes
Bieži	Artrīts, muguras sāpes, muskuļu spazmas, sāpes ekstremitātēs
Retāk	Kaulu sāpes, muskuļu vājums
Reti	Rabdomiolīze, miozīts, reimatoīdais artrīts
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Bieža urinācija, poliūrija, izmaiņas urīnā
Reti	Nieru mazspēja, nieru nepietiekamība
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Bieži	Amenoreja, sāpes krūšu dziedzeros, menorāģijas, menstruālā cikla traucējumi, olnīcu patoloģijas, maksts patoloģijas, grūtniecības funkcijas traucējumi, prostatīts, erekcijas traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	Reakcijas injekcijas vietā*, iekaisumi injekcijas vietā, nespēks, astēnija, aizkaitināmība, drebuļi, drudzis, gripai līdzīgi simptomi, sāpes
Bieži	Sāpes krūtīs, diskomforta sajūta krūšu kurvī, sāpes injekcijas vietā, savārgums, sejas tūska, periorā tūska, slikta pašsajūta, slāpes
Reti	Nekroze injekcijas vietā
Izmeklējumi	
Ļoti bieži	Ķermeņa masas samazināšanās

*Klīnisko pētījumu laikā pacientiem, kuri saņēma PegIntron monoterapiju, šīs nevēlamās blakusparādības tika novērotas bieži (> 1/100 līdz < 1/10)

#Klases apzīmējums interferonu saturošās zālēs. Katrīt turpmāk Plaušu arteriālā hipertensija.

Atsevišķu blakusparādību apraksts pieaugušajiem

Neitropēnija un trombocitopēnija vairumā gadījumu bija vieglas pakāpes (1. vai 2. pakāpe pēc PVO klasifikācijas). Smagāku neitropēniju dažos gadījumos novēroja pacientiem, kurus ārstēja ar ieteikto PegIntron devu kombinācijā ar ribavirīnu (3. pakāpe pēc PVO klasifikācijas 39 no 186 pacientiem [21 %]; 4. pakāpe pēc PVO klasifikācijas: 13 no 186 pacientiem [7 %]).

Klīniskā pētījumā aptuveni 1,2 % pacientu, kurus ārstēja ar PegIntron vai alfa-2b interferonu kombinācijā ar ribavirīnu, ārstēšanas laikā attīstījās dzīvībai bīstami psihiatriski traucējumi. Šo traucējumu vidū bija pašnāvības domas un pašnāvības mēģinājumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sirds aritmiju (SAV) blakusparādības, it īpaši aritmija, vairumā gadījumu bija saistīta ar jau esošu SAV slimību un iepriekšējo ārstēšanu ar kardiotsksiskiem preparātiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem bez sirds slimības anamnēzē reti tika novērota kardiomiopātija, kas var izzust pēc alfa interferona lietošanas pārtraukšanas.

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.

Lietojot alfa interferonus, reti tika novēroti oftalmoloģiski traucējumi, tajā skaitā retinopātijas (ieskaitot makulāro tūsku), asinsizplūdumi tīklenē, tīkles artēriju vai vēnu aizsprostošanās, eksudāti tīklenē, redzes asuma vai redzes lauka mazināšanās, acs nerva iekaisums un acs nerva papillas tūska (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot alfa interferonus ir ziņots par daudzveidīgiem autoimūniem vai imūno-starpnieku traucējumiem, tādiem kā vairogdziedzera darbības traucējumiem, sistēmiskā sarkanā vilkēde, reimatoīdais artrīts (jauns vai saasinājums), idiopātiska un trombotiska trombocitopēniskā purpura, vaskulīts, neiropātijas ieskaitot mononeiropātijas un *Vogt-Koyanagi-Harada* sindromu (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Vienlaikus ar HCV/HIV inficēti pacienti

Drošuma profila apkopojums

Vienlaikus ar HCV/HIV inficētiem pacientiem, kas saņēma PegIntron kombinācijā ar ribavirīnu, pētījumos tika ziņots par citām blakusparādībām (par kurām nebija ziņots pacientiem ar vienu infekciju), kuru biežums bija > 5 %: mutes dobuma kandidoze (14 %), iegūta lipodistrofija (13 %), CD4 limfocītu daudzuma samazināšanās (8 %), ēstgribas samazināšanās (8 %), gamma glutamīltransferāzes līmeņa paaugstināšanās (9 %), muguras sāpes (5 %), amilāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (6 %), pienskābes līmeņa paaugstināšanās asinīs (5 %), citohroms P-450 3A4 aktivitātes samazināšanās (6 %), lipāzes līmeņa paaugstināšanās (6 %) un sāpes ekstremitātēs (6 %).

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Mitohondriāla toksicitāte

Ziņots par mitohondriālu toksicitāti un laktatācidozi HIV pozitīviem pacientiem, kas saņēma NRTI shēmu un ar to saistītu ribavirīnu vienlaikus esošas HCV infekcijas gadījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laboratoriski raksturlielumi vienlaikus ar HCV/HIV inficētiem pacientiem

Lai gan hematoloģiska toksicitāte ar neitropēniju, trombocitopēniju un anēmiju biežāk radās vienlaikus ar HCV/HIV inficētiem pacientiem, lielāko daļu varēja kontrolēt ar devas maiņu un reti bija nepieciešama priekšlaicīga ārstēšanas pārtraukšana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Par hematoloģiskām novirzēm biežāk tika ziņots pacientiem, kas saņēma PegIntron kombinācijā ar ribavirīnu, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma ribavirīnu kombinācijā ar alfa-2b interferonu. 1. pētījumā (skatīt apakšpunktu 5.1.) tika novērota absolūtā neitrofilo leikocītu skaita samazināšanās zem 500 šūnām/mm³ 4 % (8/194) pacientu un trombocītu skaita samazināšanās zem 50 000/mm³ 4 % (8/194) pacientu, kas saņēma PegIntron kombinācijā ar ribavirīnu. Tika ziņots par anēmiju (hemoglobīns < 9,4 g/dl) 12 % (23/194) pacientu, kas tika ārstēti ar PegIntron kombinācijā ar ribavirīnu.

CD4 limfocītu skaita samazināšanās

Ārstēšana ar PegIntron kombinācijā ar ribavirīnu bija saistīta ar absolūtu CD4+ šūnu skaita samazināšanos pirmo 4 nedēļu laikā bez procentuāla CD4+ šūnu skaita samazināšanās. CD4+ šūnu skaita samazināšanās bija atgriezeniska pēc devas samazināšanas vai terapijas pārtraukšanas. PegIntron lietojot kombinācijā ar ribavirīnu, netika novērota negatīva ietekme uz HIV virēmijas kontroli terapijas vai novērošanas laikā. Pieejams maz datu par drošumu (N = 25) vienlaikus ar divām infekcijām inficētiem pacientiem ar CD4+ šūnu skaitu < 200/μl (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Līdzīgi, lasiet atbilstošu pretretrovīrusu zāļu ZA, ja tās tiek lietotas vienlaikus ar HCV terapiju, lai pārbaudītu un ārstētu toksisku ietekmi, kas raksturīga katram līdzeklim un iespējamai PegIntron un ribavirīna kombinētai toksiskai ietekmei.

Pediātriskā populācija

Drošuma profila apkopojums

Klīniskā pētījumā, kurā 107 bērni un pusaudži (no 3 līdz 17 gadu vecumam) tika ārstēti ar PegIntron un ribavirīna kombinēto terapiju, devas pielāgošana bija nepieciešama 25 % pacientu, visbiežāk anēmijas, neitropēnijas un novājēšanas dēļ. Kopumā blakusparādības bērniem un pusaudžiem bija līdzīgas pieaugušajiem novērotajām blakusparādībām, lai arī pastāv ar pediātriskiem pacientiem saistītas specifiskas bažas par aizkavētu augšanu. Līdz 48 nedēļas ilgā kombinētā terapijā ar PegIntron un ribavirīnu tika novērota aizkavēta augšana, kuras dēļ daži pacienti bija samazināts auguma

garums (skatīt 4.4. apakšpunktu). Terapijas laikā novājēšana un aizkavēta augšana tika novērota ļoti bieži (ārstēšanas beigās vidējais mazinājums, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, ķermeņa masas un auguma procentīlēm bija attiecīgi par 15 un 8 procentīlēm), un augšanas ātrums tika nomākts (70 % pacientu < 3. procentīli).

24 nedēļu ilgā pēcterapijas novērošanas perioda beigās vidējā ķermeņa masas un auguma procentīles samazināšanās, salīdzinot ar pētījuma sākumu, vēl aizvien bija attiecīgi par 3 un 7 procentīlēm, un 20 % bērnu aizvien bija nomākta augšana (augšanas ātrums < 3. procentīli). Deviņdesmit četri no 107 bērniem tika iekļauti 5 gadu ilgtermiņa novērošanas pētījumā. Bērniem, kas ārstēti 24 nedēļas, ietekme uz augšanu bija mazāka nekā tiem, kas ārstēti 48 nedēļas. No pirmsterapijas brīža līdz ilgtermiņa novērošanas beigām 24 vai 48 nedēļas ārstētiem bērniem vecumam atbilstošā auguma garuma procentīles samazinājās attiecīgi par 1,3 un 9,0 procentīlēm. Divdesmit četri procenti bērnu (11/46), kas ārstēti 24 nedēļas, un 40 % bērnu (19/48), kas ārstēti 48 nedēļas, vecumam atbilstošā auguma garuma procentīle samazinājās par > 15 procentīlēm, sākot no pirmsterapijas brīža līdz 5 gadu ilgtermiņa novērošanas beigām, salīdzinot ar pirmsterapijas sākotnējām procentīlēm. Vēl pārsimt procentiem bērnu (5/46), kas ārstēti 24 nedēļas, un 13 % bērnu (6/48), kas ārstēti 48 nedēļas, novēroja vecumam atbilstošā auguma garuma procentīles samazināšanos, salīdzinot ar pirmsterapijas sākotnējo > 30 vecumam atbilstošo auguma garuma procentīli, līdz 5 gadu ilgtermiņa novērošanas beigām. Attiecībā uz ķermeņa masu – no pirmsterapijas brīža līdz ilgtermiņa novērošanas beigām vecumam atbilstošās ķermeņa masas procentīles bērniem, kas ārstēti 24 nedēļas vai 48 nedēļas, samazinājās attiecīgi par 1,3 un 5,5 procentīlēm. Attiecībā uz KMI – no pirmsterapijas brīža līdz ilgtermiņa novērošanas beigām vecumam atbilstošā KMI procentīles bērniem, kas ārstēti 24 nedēļas vai 48 nedēļas, samazinājās attiecīgi par 1,8 un 7,5 procentīlēm. Pēc ilgāka laika novērošanas pirmajā gada sevišķi izteikts vidējais auguma procentīles mazinājums bija pirmspubertātes vecuma bērniem. Auguma garuma, ķermeņa masas un KMI Z punktu skaita samazināšanās, kas novērota ārstēšanas fāzē bērniem, kas saņēma 48 nedēļu terapiju ilgtermiņa novērošanas perioda beigās pilnībā neizzuda (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Šī pētījuma ārstēšanas fāzē izplatītākās blakusparādības visiem pētījuma dalībniekiem bija drudzis (80 %), galvassāpes (62 %), neitropēnija (33 %), neapēkts (30 %), anoreksija (29 %) un apsārtums injekcijas vietā (29 %). Tikai 1 pētījuma dalībnieks pārtrauca terapiju blakusparādības (trombocitopēnijas) dēļ. Vairums pētījumā ziņoto blakusparādību bija ar vieglu vai mērenu smaguma pakāpi. Par smagām blakusparādībām ziņots 7 % (8/107) visu pētījuma dalībnieku, un tās bija sāpes injekcijas vietā (1 %), sāpes ekstremitātē (1 %), galvassāpes (1 %), neitropēnija (1 %) un drudzis (4 %). Svarīgas terapijas izraisītas blakusparādības, kas radās šajā pacientu grupā, bija nervozitāte (8 %), agresija (3 %), dusmas (2 %), depresija/nomākts garastāvoklis (4 %) un hipotireoze (3 %), un 5 pētījuma dalībnieki saņēma levo-tiroksīnu hipotireozes/paaugstināta TSH līmeņa ārstēšanai.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulā

Pētījumā, kurā bērni un pusaudži tika ārstēti ar PegIntron un ribavirīna kombināciju, ziņotas šādas ar terapiju saistītās blakusparādības. **7. tabulā** tās norādītas orgānu sistēmu klasifikācijas un sastopamības biežuma grupās (ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz < 1/10), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz < 1/100), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz < 1/1\ 000), ļoti reti (< 1/10\ 000) vai nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katras sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

7. tabula. Ļoti bieži, bieži un retāk ziņotās blakusparādības klīniskā pētījumā, kurā bērni un pusaudži ārstēti ar PegIntron un ribavirīna kombināciju

Infekcijas un infestācijas	
Bieži	Sēnīšinfekcija, gripa, mutes dobuma <i>herpes</i> infekcija, vidusauss iekaisums, streptokoku izraisīts faringīts, nazofaringīts, sinusīts
Retāk	Pneimoniya, askaridoze, enterobioze, <i>herpes zoster</i> , celulīts, urīnceļu infekcija, gastroenterīts
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Anēmija, leikopēnija, neitropēnija

Bieži	Trombocitopēnija, limfadenopātija
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Bieži	Hipotireoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	Anoreksija, samazināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi	
Bieži	Domas par pašnāvību [§] , pašnāvības mēģinājums [§] , depresija, agresija, emocionāla labilitāte, dusmas, uzbudinājums, trauksme, garastāvokļa pārmaiņas, nemiers, nervozitāte, bezmiegs
Retāk	Patoloģiska uzvedība, nomākts garastāvoklis, emocionāli traucējumi, bailes, nakts murgi
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvassāpes, reibonis
Bieži	Garšas sajūtas traucējumi, sinkope, koncentrēšanās traucējumi, miegainība, slikts miegs
Retāk	Neiralģija, letargija, parestēzija, hipostēzija, psihomotora hiperaktivitāte, trīce
Acu bojājumi	
Bieži	Acu sāpes
Retāk	Asinsizplūdums konjunktīvā, acs nieze, keratīts, redzes miglošanās, fotofobija
Ausu un labirinta bojājumi	
Bieži	Reibonis
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Sirdsklauves, tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Piesāļums
Retāk	Hipertensija, bālums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Bieži	Klepus, deguna asiņošana, faringolaringeālas sāpes
Retāk	Sēkšana, diskomforta sajūta degunā, rinoreja
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Vēdersāpes, sāpes vēdera augšdaļā, vemšana, slikta dūša
Bieži	Caureja, aftozs stomatīts, heiloze, čūlu veidošanās mutes dobumā, diskomforta sajūta vēderā, sāpes mutes dobumā
Retāk	Dispepsija, gingivīts
Aku un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Hepatomegālija
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	Alopēcija, sausa āda
Bieži	Nieze, izsitumi, eritematozi izsitumi, ekzēma, pinnes, apsārtums
Retāk	Fotosensitivitātes reakcija, makulopapulāri izsitumi, ādas lobīšanās, pigmentācijas traucējumi, atopisks dermatīts, ādas krāsas maiņa

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	Mialģija, artralģija
Bieži	Muskuļu un skeleta sāpes, sāpes ekstremitātē, muguras sāpes
Retāk	Muskuļu kontraktūra, muskuļu raustīšanās
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Proteīnūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk	Sievietes: dismenoreja
Vispārējie traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	Apsārtums injekcijas vietā, nespēks, drudzis, drebuļi, gripai līdzīga slimība, astēnija, sāpes, savārgums, aizkaitināmība
Bieži	Reakcija injekcijas vietā, nieze injekcijas vietā, izsitumi injekcijas vietā, sausums injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, salšanas sajūta
Retāk	Sāpes krūtīs, diskomforta sajūta krūtīs, sejas sāpes
Izmeklējumi	
Ļoti bieži	Augšanas ātruma samazināšanās (mazāks augstums un/vai ķermeņa masa konkrētā vecumā)
Bieži	Paaugstināts vairogdziedzera stimulējošā hormona līmenis asinīs, paaugstināts tireoglobulīna līmenis
Retāk	Pozitīvs rezultāts antinukleāro antivielu testā
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
Retāk	Kontūzija

[§] alfa-interferonu saturošo preparātu grupas iedarbība – aprakstīta pieaugušajiem un bērniem lietojot interferona standartpreparātus. Pieaugušajiem aprakstīta PegIntron lietošanas laikā.

Atsevišķu blakusparādību apraksts bērniem un pusaudžiem

Vairums laboratorisko rādītāju pārmērīgu PegIntron/ribavirīna klīniskajā pētījumā bija vieglas vai mērenas. Hemoglobīna līmeņa pazemināšanās, leikocītu, trombocītu, neitrofilo leikocītu skaita samazināšanās un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās gadījumā var būt nepieciešama devas mazināšana vai pastāvīga terapijas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Lai arī dažiem pacientiem, kuri klīniskā pētījuma laikā tika ārstēti ar PegIntron un ribavirīna kombināciju, tika novērotas laboratorisko rādītāju pārmērības, tās atjaunojās iekšējā līmenī dažu nedēļu laikā pēc terapijas beigām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Ziņots par 10,5 reizes lielāku devu lietošanu par paredzēto devu. Maksimālā dienas deva, par kuras lietošanu ziņots, ir 1 200 µg dienā. Kopumā PegIntron pārdozēšanas gadījumā novērotās blakusparādības atbilst zināmajām PegIntron drošuma īpašībām; taču traucējumu smaguma pakāpe var palielināties. Nav pierādīts, ka standartmetodes zāļu eliminācijas palielināšanai, piemēram, dialīze, būtu noderīgas šai gadījumā. Specifiska PegIntron antidota nav; tādēļ pārdozēšanas gadījumā ieteicama simptomātiska ārstēšana un stingra novērošana. Ja iespējams, zāļu parakstītājiem jākonsultējas ar toksikoloģijas centru.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Imūnstimulators, Interferons, ATK kods: L03AB10.

Rekombinantais alfa-2b interferons ir kovalenti konjugēts ar monometoksipolietilēnglikolu vidējā aizstāšanas pakāpē 1 polimēra mols/olbaltuma mols. Molekulas vidējā molekulārā masa ir aptuveni 31 300 daltonu, no kuriem olbaltumu daļa veido aptuveni 19 300.

Darbības mehānisms

In vitro un *in vivo* pētījumi liecina, ka PegIntron bioloģisko aktivitāti nosaka tā alfa-2b interferona daļa.

Interferoni darbojas šūnā, saistoties ar specifiskiem membrānu receptoriem uz šūnas virsmas. Pētījumos ar citiem interferoniem pierādīts sugas specifiskums. Tomēr atsevišķas pētījumu grupas, piemēram, Rēzus pērtiķi, ir jutīgi pret farmakodinamisko stimulāciju, lietojot cilvēka tipa interferonu.

Pēc saistīšanās ar šūnas membrānu interferons izraisa kompleksu intracelulāru procesu norisi, kas ietver noteiktu enzīmu indukciju. Uzskata, ka šis process, vismaz daļēji, notiek dažādās šūnas atbildreakcijas pret interferonu, to vidū vīrusu replikācijas nomākšanu ar vīrusu inficētās šūnās, šūnas proliferācijas nomākšanu un tādu imūnmodulējošu iedarbību kā makrofāgu fagocītiskās aktivitātes un limfocītu specifiskās citotoksiskās pastiprināšanas pret mērķšūnām. Kāds no šiem darbības veidiem vai visi var noteikt interferona terapeitisko darbību.

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

Farmakodinamiskā iedarbība

PegIntron farmakodinamisku pētīja piraugošas vienreizējas devas pētījumā ar veselīgiem cilvēkiem, vērtējot temperatūras pārmaiņas, efektu olbaltumu, piemēram, seruma neoptērīna un 2'5'-oligoadenilāta sintēzes (2'5'-OAS), koncentrācijas pārmaiņas, kā arī leukocītu un neitrofilu leukocītu skaita pārmaiņas. Ar PegIntron ārstētiem cilvēkiem konstatēja nelielu ar devu saistītu ķermeņa temperatūras palielināšanos. Pēc vienreizējas PegIntron 0,25 – 2,0 mikrogrami/kg/nedēļā devas lietošanas neoptērīna koncentrācija serumā palielinājās atkarā no devas. Neitrofilu leukocītu un leukocītu skaita samazināšanās 4. nedēļas beigās korelēja ar PegIntron devu.

Klīniskā efektivitāte un drošums – Pieaugušie

Trīskārša terapija ar PegIntron, ribavirīnu un boceprevīru

Skatīt boceprevīra ZA.

Monoterapija ar PegIntron un divkārša terapija ar PegIntron un ribavirīnu

Iepriekš neārstēti pacienti

Veikti divi reģistrācijas pētījumi. Viens (C/197–010) ar PegIntron monoterapijas veidā, otrs (C/198–587) – ar PegIntron kombinācijā ar ribavirīnu. Šiem pētījumiem izvēlētiem pacientiem bija hronisks C hepatīts, kas apstiprināts ar pozitīvu HCV-RNS polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) rezultātu (> 30 SV/ml), aknu biopsija atbilda hroniska hepatīta histoloģiskai diagnozei bez citiem hroniska hepatīta iemesliem, un pacientiem bija patoloģisks ALAT līmenis serumā.

PegIntron monoterapijas pētījumā kopumā 916 iepriekš neārstētus hroniska C hepatīta pacientus ārstēja ar PegIntron (0,5, 1,0 vai 1,5 mikrogrami/kg/nedēļā) vienu gadu, novērošanas periods bija seši mēneši. Turklāt salīdzināšanai 303 pacienti saņēma alfa-2b interferonu (3 miljoni starptautisko vienību [MSV] trīsreiz nedēļā). Šai pētījumā konstatēja PegIntron pārākumu pār alfa-2b interferonu (8. tabula).

PegIntron kombinācijas pētījumā 1 530 iepriekš neārstētus pacientus vienu gadu ārstēja pēc vienas no tālāk minētām shēmām:

- PegIntron (1,5 mikrogrami/kg/nedēļā) + ribavirīns (800 mg/dienā), (n = 511).
- PegIntron (1,5 mikrogrami/kg/nedēļā vienu mēnesi, pēc tam 0,5 mikrogrami/kg/nedēļā 11 mēnešus) + ribavirīns (1 000/1 200 mg/dienā), (n = 514).
- Alfa-2b interferons (3 MSV trīsreiz nedēļā) + ribavirīns (1 000/1 200 mg/dienā), (n = 505).

Šai pētījumā PegIntron (1,5 mikrogrami/kg/nedēļā) un ribavirīna kombinācija bija ievērojami efektīvāka nekā alfa-2b interferona un ribavirīna kombinācija (**8. tabula**), īpaši ar 1. genotipa vīrusiem inficētiem pacientiem (**9. tabula**). Vēlino atbildreakciju vērtēja, ņemot vērā atbildreakcijas pakāpi sešus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

HCV genotips un sākotnējā vīrusu slodze ir prognostiskie faktori, kas ietekmē atbildreakcijas pakāpi. Tomēr šai pētījumā pierādīja, ka atbildreakcijas pakāpe atkarīga arī no kombinācijā ar PegIntron vai alfa-2b interferonu lietotās ribavirīna devas. Pacientiem, kas saņēma ribavirīnu > 10,6 mg/kg (800 mg tipiskam pacientam ar ķermeņa masu 75 kg), neatkarīgi no genotipa vai vīrusu slodzes atbildreakcijas pakāpe bija ievērojami augstāka nekā pacientiem, kas saņēma ribavirīnu ≤ 10,6 mg/kg (**9. tabula**), turklāt atbildreakcijas pakāpe pacientiem, kas saņēma ribavirīnu > 13,2 mg/kg bija vēl augstāka.

8. tabula. Vēlina virusoloģiskā atbildreakcija (HCV negatīvi pacienti, %)

Ārstēšanas shēma	PegIntron monoterapija				PegIntron + ribavirīns		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Pacientu skaits	304	297	315	303	511	514	505
Atbildreakcija ārstēšanas beigās	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Vēlīnā atbildreakcija	23 %*	25 %	18 %	12 %	54 %**	47 %	47 %

P 1,5 PegIntron 1,5 mikrogrami/kg
P 1,0 PegIntron 1,0 mikrogrami/kg
P 0,5 PegIntron 0,5 mikrogrami/kg
I Alfa-2b interferons 3 MSV
P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrogrami/kg) + ribavirīns (800 mg)
P 0,5/R PegIntron (1,5 līdz 0,5 mikrogrami/kg) + ribavirīns (1 000/1 200 mg)
I/R Alfa-2b interferons (3 MSV) + ribavirīns (1 000/1 200 mg)
* p < 0,001 P 1,5, salīdzinot ar I
** p = 0,0143 P 1,5/R, salīdzinot ar I/R

9. tabula. Vēlīnās atbildreakcijas pakāpe, lietojot PegIntron + ribavirīnu (atkarībā no ribavirīna devas, genotipa un vīrusu slodzes)

HCV genotips	Ribavirīna deva (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Visi genotipi	Visi	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
1. genotips	Visi	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
1. genotips ≤ 600 000 SV/ml	Visi	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
1. genotips	Visi	30 %	27 %	29 %

> 600 000 SV/ml	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
2./3. genotips	Visi	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrogrami/kg) + ribavirīns (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 līdz 0,5 mikrogrami/kg) + ribavirīns (1 000/1 200 mg)

I/R Alfa-2b interferons (3 MSV) + ribavirīns (1 000/1 200 mg)

PegIntron monoterapijas pētījumā kopumā dzīves kvalitāti mazāk ietekmēja PegIntron 0,5 mikrogrami/kg nekā PegIntron 1,0 mikrogrami/kg vienreiz nedēļā vai 3 MSV alfa-2b interferona trīsreiz nedēļā.

Atsevišķā pētījumā 224 pacienti, kas inficēti ar 2. vai 3. genotipa vīrusu, saņēma PegIntron 1,5 mikrogrami/kg subkutāni reizi nedēļā kombinācijā ar 800 mg – 1 400 mg ribavirīna perorāli 6 mēnešus (ņemot vērā ķermeņa masu, tikai trīs pacienti, kas sver > 105 kg, saņēma 1 400 mg devu) (10. tabula). Divdesmit četriem % pacientu bija tiltveida fibroze vai ciroze (Knodelle et al.).

10. tabula. Virusoloģiskā atbildreakcija ārstēšanas beigās, noturīga virusoloģiskā atbildreakcija un recidīvs atbilstoši HCV genotipam un vīrusu slodzei*

	PegIntron 1,5 µg/kg reizi nedēļā plus Ribavirīns 800 – 1 400 mg dienā		
	Uzlabošanās ārstēšanas beigās	Noturīga virusoloģiskā atbildreakcija	Recidīvs
Visi pacienti	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600 000 SV/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 SV/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600 000 SV/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 SV/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Uzskatīja, ka visiem pacientiem, kuriem bija nenosakāms HCV-RNS līmenis novērošanas 12. nedēļas vizītē un nebija datu par novērošanas 24. nedēļas vizīti, ir noturīga uzlabošanās. Uzskatīja, ka visiem pacientiem, par kuriem nebija datu novērošanas 12. nedēļas vizītē un pēc tam, nav atbildes reakcijas 24. novērošanas nedēļā.

6 mēnešus ilgas ārstēšanas panesamība šajā pētījumā bija labāka nekā 1 gadu ilgai ārstēšanai reģistrācijas kombinācijas pētījumā; lietošanas pārtraukšana 5 %, salīdzinot ar 14 %, devas pielāgošana 18 %, salīdzinot ar 49 %.

Atsevišķā pētījumā 235 pacienti ar 1. genotipu un zemu vīrusu slodzi (< 600 000 SV/ml) saņēma subkutāni 1,5 mikrogrami/kg PegIntron kombinācijā ar ribavirīnu, kura deva tika pielāgota atkarībā no ķermeņa masas, vienu reizi nedēļā. Vispārējās vēlīnās atbildreakcijas paredzamība pēc 24 nedēļu ārstēšanas kursa bija 50 %. Četrdesmit vienam procentam cilvēku (97/235) HCV-RNS līmenis plazmā 4. terapijas nedēļā un 24. terapijas nedēļā nebija nosakāms. Šajā apakšgrupā bija 92 % (89/97) ar vēlīnu virusoloģiskās atbildreakcijas pakāpi. Šajā pacientu grupā augsta vēlīna atbildreakcijas pakāpe tika noteikta starpposmos ar analīžu palīdzību (n=49) un pastāvīgi apstiprināta (n=48). Īerobežotie slimības vēstures dati uzrāda, ka 48 nedēļu ilgs ārstēšanas periods ir saistīts ar augstāku vēlīnās atbildreakcijas pakāpi (11/11) un zemāku recidīva riska pakāpi (0/11 salīdzinājumā ar 7/96 pēc 24 ārstēšanas nedēļām).

48 nedēļu ilgas terapijas drošums un efektivitāte tika salīdzināta plašā randomizētā pētījumā, kura laikā 3 070 terapiju nesaņēmušiem pieaugušiem pacientiem ar hronisku 1. genotipa C hepatītu tika izmantotas divas PegIntron/ribavirīna shēmas [1,5 µg/kg un 1 µg/kg PegIntron subkutāni vienu reizi nedēļā abos gadījumos kopā ar 800 – 1 400 mg ribavirīna dienā perorāli (divās dalītās devās)] un

180 µg alfa-2a peginterferona vienu reizi nedēļā subkutāni kopā ar 1 000 – 1 200 mg ribavirīna dienā perorāli (divās dalītās devās). Reakcija uz terapiju tika noteikta pēc noturīgas virusoloģiskās atbildreakcijas (IVA), kas definēta kā nenosakāma HCV-RNS 24 nedēļas pēc terapijas beigām (skatīt 11. tabulu).

11. tabula. Virusoloģiskā atbildreakcija terapijas 12. nedēļā, atbildreakcijas uz terapiju beigas, recidīvu biežums* un noturīga virusoloģiskā atbildreakcija (IVA)

Terapijas grupa	Pacientu % daudzums		
	PegIntron 1,5 µg/kg + ribavirīns	PegIntron 1 µg/kg + ribavirīns	alfa-2a peginterferons 180 µg + ribavirīns
Nenosakāma HCV-RNS koncentrācija terapijas 12. nedēļā	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Atbildreakcija terapijas beigās	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Recidīvs	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
IVA	40 (406/1019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
IVA pacientiem ar nenosakāmu HCV-RNS terapijas 12. nedēļā	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (HCV-RNS noteikta ar PQR, zemākā kvantitatīvās noteikšanas robeža ir 27 SV/ml)

Terapijas pārtraukšanas kritērijs bija agrīnas virusoloģiskās atbildreakcijas trūkums līdz 12. terapijas nedēļai (nosakāma HCV-RNS, kuras daudzums salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli samazinājies par < 2 log₁₀).

Visās trijās terapijas grupās noturīgas virusoloģiskās atbildreakcijas sastopamība bija līdzīga. Afroamerikāņu izcelsmes pacientiem (kas ir zināms kā vājš prognostisks faktors attiecībā uz HCV eradikāciju) terapija ar PegIntron (1,5 µg/kg)/ribavirīna kombināciju salīdzinājumā ar 1 µg/kg lielu PegIntron devu lietošanu ilgstošu virusoloģisku atbildreakciju izraisīja biežāk. 1,5 µg/kg lielas PegIntron devas un ribavirīna devas lietojot pacientiem ar cirozi, pacientiem ar normālu ALAT līmeni, pacientiem ar sākotnējo vīrusu slodzi > 600 000 SV/ml, vai pacientiem, kuri vecāki par 40 gadiem, noturīgas virusoloģiskās atbildreakcijas sastopamība bija mazāka. Salīdzinājumā ar afroamerikāņu izcelsmes pacientiem baltās rases pacientiem noturīgas virusoloģiskās atbildreakcijas sastopamība bija lielāka. Starp pacientiem ar nenosakāmu HCV-RNS terapijas beigās recidīvu sastopamība bija 24 %.

Noturīga virusoloģiskā atbildreakcijas paredzamība iepriekš neārstētiem pacientiem

Virusoloģiskā atbildreakcija līdz 12. nedēļai, kas definēta kā vīrusu slodzes samazināšanās par vismaz 2 log vai nenosakāma HCV-RNS koncentrācija. Virusoloģiskā atbildreakcija līdz 4. nedēļai, kas definēta kā vīrusu slodzes samazināšanās par vismaz 1 log vai nenosakāma HCV-RNS koncentrācija. Ir pierādīts, ka šie laika punkti (terapijas 4. nedēļa un 12. nedēļa) ir prognostiski attiecībā uz ilgstošu atbildreakciju (12. tabula).

12. tabula. Ārstēšanas laikā paredzamā virusoloģiskā atbildreakcija, terapijai lietojot 1,5 µg/kg lielu PegIntron un 800 – 1 400 mg lielu ribavirīna devu kombināciju

	Negatīva			Pozitīva		
	Terapijas nedēļā atbildreakcijas nav	Nav noturīgas atbildreakcijas	Negatīva paredzošā vērtība	Atbildreakcija terapijas nedēļā	Noturīga atbildreakcija	Pozitīva paredzošā vērtība
1. genotips*						

Līdz 4. nedēļai*** (n = 950)						
Negatīva HCV-RNS	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
Negatīva HCV-RNS vai vīrusu slodze samazinājusies par ≥ 1 log	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Līdz 12. nedēļai** * (n = 915)						
Negatīva HCV- RNS	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
Negatīva HCV-RNS vai vīrusu slodze samazinājusies par ≥ 2 log	206	205	NP[†]	709	402	57 % (402/709)
2. un 3. genotipi**						
Līdz 12. nedēļai (n = 215)						
Negatīva HCV-RNS vai vīrusu slodze samazinājusies par ≥ 2 log	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

*1. genotipa gadījumā terapija ilga 48 nedēļas

**2. un 3. genotipa gadījumā terapija ilga 24 nedēļas

***Norādītie rezultāti iegūti vienā laikā. Pacientam 4. vai 12. nedēļā iegūtie rezultāti atšķīrās vai nebija pieejami.

[†]Protokolā tika izmantoti šādi kritēriji: ja 12. nedēļā HCV-RNS ir pozitīva un, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, tās koncentrācija samazinājusies par $< 2\log_{10}$, pacienta ārstēšana jāpārtrauc. Ja 12. nedēļā HCV-RNS ir pozitīva un, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, tās koncentrācija samazinājusies par $\geq 2\log_{10}$, 24. nedēļā jāveic atkārtota HCV-RNS analīze. Ja rezultāti ir pozitīvi, pacienta ārstēšana jāpārtrauc.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar PegIntron monoterapiju, negatīvais paredzējumu skaits vēlīnai atbildes reakcijai bija 98 %.

Vienlaikus ar HCV/HIV inficēti pacienti

Veikti divi pētījumi ar pacientiem, kas vienlaikus inficēti ar HIV un HCV. Atbildes reakcija pret ārstēšanu abos pētījumos norādīta **13. tabulā**. 1. pētījums (RIBAVIC; P01017) bija randomizēts, daudzcentru pētījums, kurā bija iesaistīti 412 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu un vienlaikus inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu ribavirīnu (800 mg dienā) un PegIntronu (1,5 µg/kg nedēļā), vai ribavirīnu (800 mg dienā) un alfa-2b interferonu (3 MSV TRN) 48 nedēļas ar 6 mēnešu ilgu turpmākas novērošanas periodu. 2. pētījums (P02080) bija randomizēts, viena centra pētījums, kurā bija iesaistīti 95 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu un vienlaikus inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu ribavirīnu (800 – 1200 mg dienā atkarībā no ķermeņa masas) un PegIntronu (100 vai 150 µg nedēļā atkarībā no ķermeņa masas) vai ribavirīnu (800 – 1200 mg dienā atkarībā no ķermeņa masas) un alfa-

2b interferonu (3 MSV TRN). Ārstēšanas ilgums bija 48 nedēļas ar 6 mēnešu ilgu turpmākas novērošanas periodu, izņemot pacientus, kas bija inficēti ar 2. vai 3. genotipu un vīrusu slodzi < 800 000 SV/ml (Amplicor), kas tika ārstēti 24 nedēļas ar 6 mēnešu ilgu turpmākas novērošanas periodu.

13. tabula. Noturīga virusoloģiskā atbildes reakcija atbilstoši genotipam pēc PegIntron lietošanas kombinācijā ar Ribavirīnu ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem

	1. pētījums ¹			2. pētījums ²		
	PegIntron (1,5 µg/kg/nedēļā) + ribavirīns (800 mg)	Alfa-2b interferons (3 MSV TRN) + ribavirīns (800 mg)	p vērtība ^a	PegIntron (100 vai 150 ^c µg/nedēļā) + ribavirīns (800-1200 mg) ^d	Alfa-2b interferons (3 MSV TRN)+ ribavirīns (800-1200 mg)	p vērtība ^b
Visi	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0.047	44 % (23/52)	21 % (3/13)	0.017
1., 4. Genotips	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0.006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0.007
2., 3. Genotips	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0.88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0.730

MSV = miljons starptautiskās vienības; TRN = trīs reizes nedēļā.

a: p vērtība pamatojas uz Kohrāna-Mantela-Henzela Hī kvadrāta testu.

b: p vērtība pamatojas uz Hī kvadrāta testu.

c: pacienti ar ķermeņa masu < 75 kg, kas saņēma 100 µg PegIntron nedēļā, un pacienti ar ķermeņa masu ≥ 75 kg, kas saņēma 150 µg PegIntron nedēļā.

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

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

² Laguno M, Murillas J, Blanco J.L. et al. AIDS 2004; 18(15): F27-F36.

Histoloģiska atbildes reakcija

Aknu biopsija 1. pētījumā tika ņemta pirms un pēc ārstēšanas 210 no 412 pacientiem (51 %). Gan *Metavir* punkti, gan *Ishak* punkti samazinājās pacientiem, kas tika ārstēti ar PegIntron kombinācijā ar ribavirīnu. Šī samazināšanās bija nozīmīga pacientiem ar atbildes reakciju (-0,3 *Metavir* un -1,2 *Ishak*) un stabila (-0,1 *Metavir* un -0,3 *Ishak*) pacientiem bez atbildes reakcijas. Attiecībā uz aktivitāti apmēram 1/3 pacientu ar pastāvīgu atbildes reakciju bija uzlabošanās un nevienam nebija pasliktināšanās. Šajā pētījumā nenovēroja uzlabošanos, vērtējot fibrozi. Pacientiem, kas bija inficēti ar HCV 3. genotipu, uzlabojās stāvoklis steatozes gadījumā.

Iepriekš ieņemta/ribavirīna terapija bijusi neveiksmīga

Nesalīdzinošā pētījumā 2293 pacienti ar vidēji smagu vai smagu fibrozi, kuriem iepriekš bijusi neveiksmīga terapija ar alfa interferona/ribavirīna kombināciju, tika ārstēti atkārtoti ar PegIntronu, deva 1,5 mikrogrami/kg zemādā reizi nedēļā kombinācijā ar ķermeņa masai pielāgotu ribavirīna devu. Iepriekšējās terapijas neveiksme tika definēta kā recidīvs vai atbildreakcijas trūkums (HCV-RNS pozitīvs vismaz 12 nedēļu ilga ārstēšanas perioda beigās).

Pacientiem, kas ārstēšanas 12. nedēļā bija HCV-RNS negatīvi, turpināja ārstēšanu 48 nedēļas un novēroja 24 nedēļas pēc ārstēšanas. Atbildes reakcija uz ārstēšanu 12. ārstēšanas nedēļā tika definēta kā nenosakāms HCV-RNS līmenis pēc 12 ārstēšanas nedēļām. Noturīga virusoloģiska reakcija (IVR) tiek definēta kā nenosakāms HCV-RNS līmenis 24 nedēļas pēc ārstēšanas (**14. tabula**).

14. tabula. Atbildes reakcijas biežums uz atkārtotu ārstēšanu pacientiem, kuriem iepriekš bijusi neveiksmīga terapija

	Pacienti ar nenosakāmu HCV-RNS līmeni pēc 12 ārstēšanas	
--	---	--

	nedēļām un IVR uz atkārtotu ārstēšanu				
	Alfa interferons/ribavirīns		Alfa peginterferons/ribavirīns		Populācija kopumā*
	Reakcija 12. nedēļa % (n/N)	IVR % (n/N) 99 % TI	Reakcija 12. nedēļā % (n/N)	IVR % (n/N) 99 % TI	IVR % (n/N) 99 % TI
Kopumā	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2293) 19,5; 23,9
Iepriekš bijusi atbildes reakcija					
Recidīvs	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (242/643) 32,8; 42,6
1./4. genotips	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	38,6 (134/468) 33,3; 34,0
2./3. genotips	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,3 (50/77) 50,8; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	4,1 (26/39) 2,4; 8,7	13,6 (188/1385) 11,2; 15,9
1./4. genotips	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	18,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1242) 7,7; 12,1
2./3. genotips	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotips					
1.	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,5	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5; 16,7
2./3.	77,1 (185/240)	73,0 (35/135) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4.	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR fibrozes vērtējums					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Sākotnējā vīrusu slodze					
HVL (> 600 000 SV/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1; 19,1
LVL (< 600 000 SV/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: pacients bez atbildes reakcijas, kas definētas kā HCV-RNS pozitivitāte serumā/plazmā vismaz 12 nedēļas ilga ārstēšanas perioda beigās.

HCV-RNS serumā nosaka centrālā laboratorijā ar kvantitatīvu polimerāzes ķēdes reakciju, kas balstīta uz pētījumiem.

* Ārstēt paredzētā populācija ietver 7 pacientus, kuriem nevar apstiprināt vismaz 12 nedēļas ilgu iepriekš veiktu terapiju.

Kopumā aptuveni 36 % (821/2286) pacientu bija nenosakāms HCV-RNS līmenis plazmā ārstēšanas 12. nedēļā, nosakot ar testu, kas balstīts uz pētījumiem (noteikšanas robeža 125 SV/ml). Šajā apakšgrupā noturīgas virusoloģiskas atbildes reakcijas biežums bija 56 % (463/823). Pacienti, kuriem iepriekš bijusi neveiksmīga terapija ar nepegilētu interferonu vai pegilētu interferonu un negatīvs HCV-RNS rezultāts 12. nedēļā, noturīgas atbildes reakcijas biežums bija attiecīgi 59 % un 50 %. No 480 pacientiem ar vīrusu daudzuma samazināšanos par > 2 log, bet ar nosakāmu vīrusu daudzumu 12. nedēļā, terapiju turpināja kopumā 188 pacienti. Šiem pacientiem SVR bija 12 %.

Pacienti, kuriem nebija atbildes reakcijas uz iepriekšēju terapiju ar pegilētu alfa interferonu/ribavirīnu, bija mazāk raksturīga reakcija 12. nedēļā uz atkārtotu ārstēšanu nekā pacientiem bez atbildes reakcijas uz nepegilētu alfa interferonu/ribavirīnu (12,4 % salīdzinājumā ar 28,6 %). Taču, ja bija vērojama reakcija 12. nedēļā, noturīgas virusoloģiskās reakcijas atšķirības bija nelielas, neatkarīgi no iepriekš veiktās ārstēšanas vai iepriekš novērotās reakcijas.

Dati par ilgtermiņa efektivitāti-pieaugušiem

Lielā ilgstošā novērojumā tika iekļauti 567 pacienti pēc terapijas ar PegIntron (kopā ar ribavirīnu vai bez tā) iepriekš veiktā pētījumā. Šī pētījuma mērķis bija vērtēt ilgstošās virusoloģiskās reakcijas (IVR) ilgtermiņa stabilitāti, kā arī vērtēt Noturīgas vīrusa negativitātes ietekmi uz klīnisko iznākumu. Vismaz 5 gadus ilgo novērojamu periodu pabeidza 327 pacienti un tika 313 no 366 pacientiem ar ilgstošu atbildes reakciju pētījuma laikā tika novēroti slimības recidīvi.

Ilgstošās atbildes reakcijas vērtējums pēc Kaplāna–Meijera līknes visiem pacientiem laika posmā, kas pārsniedz 5 gadus, ir 99 % (95 % TI: 98 – 100 %). Pēc hroniska HCV terapijas ar PegIntron (kopā ar ribavirīnu vai bez tā) IVR rezultātā notiek noturīga atbrīvošanās no vīrusa, kas nodrošina aknu infekcijas izzušanu un klīnisku HCV “izārstēšanu”. Tomēr minētais neizslēdz aknu patoloģiju (arī aknu karcinomas) rašanos cirozes slimniekiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums – pediatriskā populācija

Bērnus un pusaudžus no 3 līdz 17 gadu vecumam ar kompensētu hronisku C hepatītu un nosakāmu HCV-RNS līmeni iesaistīja daudzcentru klīniskā pētījumā un, pamatojoties uz HCV genotipu un sākotnējo vīrusu slodzi, ārstēja ar ribavirīnu 15 mg/kg dienā un PegIntron 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ vienu reizi nedēļā 24 vai 48 nedēļas. Visus pacientus uztraudzīja 24 nedēļas pēc terapijas beigām. Kopā terapiju saņēma 107 pacienti, no kuriem 52 % bija sievietes, 89 % baltās rases, 67 % ar 1. genotipa HCV un 63 % jaunāki par 12 gadiem. Pētījumā iesaistītie pacienti bija bērni ar galvenokārt vieglu vai mērenu C hepatītu. Tā kā nav informācijas par bērniem, kuriem slimība smagi progresē, un datu par nevēlamo blakusparādību iespēju, PegIntron un ribavirīna kombinētās terapijas sniegtais ieguvums/radītais risks šai pacientu grupā rūpīgi jāapsver (skatīt 4.1., 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pētījumu rezultāti ir apkopoti 15. tabulā.

15. tabula. Noturīgas virusoloģiskas reakcijas biežums ($n^{a,b}$ (%)) iepriekš neārstētiem bērniem un pusaudžiem atkarībā no genotipa un terapijas ilguma – visi pētījuma dalībnieki $n = 107$

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

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

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

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

Ilgtermiņa efektivitātes dati - pediātriskā populācija

Piecu gadu ilgtermiņa novērojuma pētījumā piedalījās 94 bērnu vecuma pacienti ar hronisku C hepatītu pēc ārstēšanas daudzcentru pētījumā. No tiem sešdesmit trīs bija pacienti ar noturīgu atbildes reakciju. Pētījuma mērķis bija katru gadu novērtēt ilgstošās virusoloģiskās atbildes reakcijas (IVR) ilgumu, kā arī pastāvīgas vīrusu negativitātes iespaidu uz klīnisko iznākumu pacientiem, kuriem 24 nedēļas pēc 24 vai 48 nedēļu ārstēšanas ar alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu bija noturīga atbildes reakcija. 5. gada beigās 85 % (80/94) visu iekļauto pētāmo personu un 86 % (54/63) pacientu ar noturīgu atbildes reakciju pabeidza pētījumu. Nevienam bērnu vecuma pētāmajai personai ar IVR 5 gadu novērošanas laikā nebija recidīva.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

PegIntron ir labi raksturots alfa-2b interferons ar polietilēnglikolu modificēts (“pegilēts”) atvasinājums, kas pārsvarā ir monopegilētā veidā. PegIntron plazmas pusperiods ir garāks, salīdzinot ar nepegilētu alfa-2b interferonu. PegIntron piemīt spēja depegilēties par brīvu alfa-2b interferonu. Pegilēto izomēru bioloģiskā aktivitāte ir kvalitatīvi līdzīga, bet vājāka nekā brīvam alfa-2b interferonam.

Pēc subkutānas ievadīšanas minimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta pēc 15–44 h un saglabājas 48–72 h pēc devas ievadīšanas.

PegIntron C_{max} un AUC vērtības palielinās atkarā no devas. Šķietamais sadales tilpums vidēji ir 0,99 l/kg.

Lietojot vairākas devas, notiek imūnreaktīvu interferonu uzkrāšanās. Tomēr, veicot biotestus, konstatēta tikai neliela bioloģiskās aktivitātes palielināšanās.

PegIntron vidējais (SN) eliminācijas pusperiods ir aptuveni 40 h (13,3 h), šķietamais klīrenss ir 22,0 ml/h/kg. Interferonu izvadīšanas mehānisms cilvēkam vēl nav pilnībā noskaidrots. Tomēr izvadīšana caur nierēm veido PegIntron šķietamā klīrensa mazāko daļu (aptuveni 30 %).

Nieru funkcijas traucējumi

Nieru klīrenss veido 30 % no kopējā PegIntron klīrensa. Vienreizējas devas (1,0 mikrogrami/kg) pētījumā pacientiem ar pavājinātu nieru darbību C_{max} , AUC un pusperiods palielinājās atbilstoši nieru darbības pavājināšanās pakāpei.

Pēc vairākkārtējas PegIntron lietošanas (1,0 mikrogrami/kg subkutāni katru nedēļu 4 nedēļu laikā) PegIntron klīrenss samazinājās vidēji par 17 % pacientiem ar mēreniem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ir 30–49 ml/minūtē) un vidēji par 44 % pacientiem ar smagiem nieru darbības

traucējumiem (kreatinīna klīrenss ir 15-29 ml/minūtē) salīdzinājumā ar tiem pacientiem, kuriem ir normāla nieru darbības funkcija. Pamatojoties uz vienreizējās devas rezultātiem klīrenss bija līdzīgs pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kas netika pakļauti dialīzei un pacientiem, kuri saņēma hemodialīzi. Monoterapijā PegIntron deva ir jāsamazina pacientiem ar mēreniem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pacientus, kuriem kreatinīna klīrenss < 50 ml/minūtē, nedrīkst ārstēt vienlaicīgi ar PegIntron un ribavirīna kombināciju (divkārsā vai trīskārsā terapija) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pamatojoties uz to, ka dažiem iekļautajiem izmētajiem subjektiem bija nepastāvīga interferona farmakokinētika, tiek rekomendēts pacientus ar smagiem nieru darbības traucējumiem ļoti rūpīgi novērot terapijas laikā ar PegIntron (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu funkcijas traucējumi

PegIntron farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

Pacienta vecums neietekmēja PegIntron farmakokinētiku, vienreizēji subkutāni ievadot devu 1,0 mikrogramus/kg. Dati liecina, ka pieaugot pacienta vecumam, PegIntron deva nav jāsamazina.

Pediatriskā populācija

PegIntron un ribavirīna (kapsulu un šķiduma iekšķīgai lietošanai) daudzu gadu farmakokinētiskās īpašības bērniem un pusaudžiem ar hronisku C hepatītu tika vērtētas klīniskā pētījuma laikā. Tiek prognozēts, ka bērniem un pusaudžiem, kuriem pēc ķermeņa virsmas laukuma standartizētā PegIntron deva ir 60 µg/m² nedēļā, decimāllogaritmiski transformētās kopējās iedarbības attiecības aplēse dozēšanas intervālā ir par 58 % (90 % TI: 141-177 %) lielāka nekā novērotā kopējā iedarbība pieaugušajiem, kuriem zāļu deva ir 1,5 µg/kg nedēļā.

Interferonu neitralizējoši faktori

Interferonu neitralizējošu faktoru pētījumus veica ar pacientu, kuri klīniskā pētījumā saņēma PegIntron, seruma paraugiem. Interferonu neitralizējošie faktori ir antivielas, kas neitralizē interferona pretvīrusu darbību. Neitralizējošo faktoru klīniskā pastopamība pacientiem, kuri saņēma PegIntron 0,5 mikrogrami/kg, ir 1,1 %.

Izdalīšanās ar sēklas šķidrumu

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

PegIntron

Klīniskos pētījumos nekonstatētas blakusparādības nenovēroja arī toksicitātes pētījumos ar pērtiķiem. Šos pētījumus veikts bija ierobežots līdz četrām nedēļām, jo vairumam pērtiķu attīstījās antivielas pret interferonu.

Reprodukcijas pētījumi ar PegIntron nav veikti. Pierādīts, ka alfa-2b interferons primātiem izraisa abortus. Arī PegIntron piemīt šāda iedarbība. Ietekme uz auglību nav noteikta. Nav zināms, vai šī medikamenta sastāvdaļas izdalās ar eksperimentālo dzīvnieku vai cilvēku pienu (skatīt 4.6. apakšpunktā par attiecīgiem cilvēka grūtniecības un zīdīšanas perioda datiem). PegIntron neuzrāda genotoksisku ietekmi.

Monometoksi-polietilēnglikola (mPEG), kas atbrīvojas no PegIntron, metabolizējoties *in vivo*, relatīvais netoksiskums pierādīts preklīniskos akūta un subhroniska toksiskuma pētījumos ar grauzējiem un pērtiķiem, standarta embrija/augļa attīstības pētījumos un *in vitro* mutagēzes testos.

PegIntron plus ribavīrīns

Lietojot kombinācijā ar ribavīrīnu, PegIntron neizraisa reakcijas, kas jau nebūtu novērotas, lietojot katru vielu atsevišķi. Galvenā ar ārstēšanu saistītā pārmaiņa bija atgriezeniska, viegla vai mēreni izteikta anēmija. Tā bija izteiktākā nekā anēmija, kas attīstās lietojot katru aktīvo vielu atsevišķi.

Pētījumi par PegIntron ietekmi uz nenobriedušu dzīvnieku augšanu, attīstību, dzimumnobriešanu un uzvedību nav veikti. Preklīniskos toksicitātes pētījumos nenobriedušiem dzīvniekiem pierādīta neliela, devatkarīga kopējās augšanas samazināšanās jaundzimušām žurkām, šo līdzekli lietot kombinācijā ar ribavīrīnu (skatīt Rebetol zāļu apraksta 5.3. apakšpunktā, ja PegIntron tiek lietots kombinācijā ar ribavīrīnu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts
Nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts
Saharoze
Polisorbāts 80

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pirms izšķīdināšanas

3 gadi.

Pēc izšķīdināšanas

Pierādīts, ka lietošanas laikā preparāts ir ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas 2°C – 8°C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa preparāts jālieto nekavējoties. Ja tas netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanas brīdim atbildīgs ir lietotājs. Uzglabāšanas laikam parasti nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2°C – 8°C temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Sagatavotu zāļu uzglabāšanas nosacījumus skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pulveris un šķīdinātājs ir iepildīti divkameru (1. hidrolītiskās klases flintstikla) kārtidžā, kas nodalīts ar brombutila gumijas virzuli. Kārtidžs no viena gala ir noslēgts ar polipropilēna vāciņu, kas satur brombutila gumijas ieliktni, un no otra gala ar brombutila gumijas korķi.

PegIntron ir pieejams sekojošu iepakojumu veidā:

- 1 pildspalvveida pilnšīrce (CLEARCLICK), kas satur pulveri un šķīdinātāju injekciju šķīduma pagatavošanai, 1 adats („uzspiežamā adats”), 2 tīrīšanas tamponi;
- 4 pildspalvveida pilnšīrces (CLEARCLICK), kas satur pulveri un šķīdinātāju injekciju šķīduma pagatavošanai, 4 adatas („uzspiežamās adatas”), 8 tīrīšanas tamponi;

- 12 pildspalvveida pilnšļirces (CLEARCLICK), kas satur pulveri un šķīdinātāju injekciju šķīduma pagatavošanai, 12 adatas („uzspiežamās adatas”), 24 tīrīšanas tamponi.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms ievadīšanas PegIntron pildspalvveida pilnšļirces jāizņem no ledusskapja, lai šķīdinātājs varētu sasilt līdz istabas temperatūrai (ne vairāk kā 25°C).

PegIntron 50 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē

Katras pildspalvveida pilnšļirces (CLEARCLICK) saturs ir jāizšķīdina šķīdinātājā (ūdens injekcijām) divkameru kārtīdžā, līdz iegūst 0,5 ml šķīduma. Neliels tilpums tiek zaudēts, gatavojot PegIntron injekcijām, nomērot un injicējot devu. Tādēļ katrā pildspalvveida pilnšļircē ir lielāks šķīdinātāja un PegIntron pulvera daudzums, lai varētu ievadīt uz etiķetes norādīto 0,5 ml PegIntron injekciju šķīduma devu. Pagatavotā šķīduma koncentrācija ir 50 mikrogramu/0,5 ml.

PegIntron 80 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē

Katras pildspalvveida pilnšļirces (CLEARCLICK) saturs ir jāizšķīdina šķīdinātājā (ūdens injekcijām) divkameru kārtīdžā, līdz iegūst 0,5 ml šķīduma. Neliels tilpums tiek zaudēts, gatavojot PegIntron injekcijām, nomērot un injicējot devu. Tādēļ katrā pildspalvveida pilnšļircē ir lielāks šķīdinātāja un PegIntron pulvera daudzums, lai varētu ievadīt uz etiķetes norādīto 0,5 ml PegIntron injekciju šķīduma devu. Pagatavotā šķīduma koncentrācija ir 80 mikrogramu/0,5 ml.

PegIntron 100 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē

Katras pildspalvveida pilnšļirces (CLEARCLICK) saturs ir jāizšķīdina šķīdinātājā (ūdens injekcijām) divkameru kārtīdžā, līdz iegūst 0,5 ml šķīduma. Neliels tilpums tiek zaudēts, gatavojot PegIntron injekcijām, nomērot un injicējot devu. Tādēļ katrā pildspalvveida pilnšļircē ir lielāks šķīdinātāja un PegIntron pulvera daudzums, lai varētu ievadīt uz etiķetes norādīto 0,5 ml PegIntron injekciju šķīduma devu. Pagatavotā šķīduma koncentrācija ir 100 mikrogramu/0,5 ml.

PegIntron 120 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē

Katras pildspalvveida pilnšļirces (CLEARCLICK) saturs ir jāizšķīdina šķīdinātājā (ūdens injekcijām) divkameru kārtīdžā, līdz iegūst 0,5 ml šķīduma. Neliels tilpums tiek zaudēts, gatavojot PegIntron injekcijām, nomērot un injicējot devu. Tādēļ katrā pildspalvveida pilnšļircē ir lielāks šķīdinātāja un PegIntron pulvera daudzums, lai varētu ievadīt uz etiķetes norādīto 0,5 ml PegIntron injekciju šķīduma devu. Pagatavotā šķīduma koncentrācija ir 120 mikrogramu/0,5 ml.

PegIntron 150 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē

Katras pildspalvveida pilnšļirces (CLEARCLICK) saturs ir jāizšķīdina šķīdinātājā (ūdens injekcijām) divkameru kārtīdžā, līdz iegūst 0,5 ml šķīduma. Neliels tilpums tiek zaudēts, gatavojot PegIntron injekcijām, nomērot un injicējot devu. Tādēļ katrā pildspalvveida pilnšļircē ir lielāks šķīdinātāja un PegIntron pulvera daudzums, lai varētu ievadīt uz etiķetes norādīto 0,5 ml PegIntron injekciju šķīduma devu. Pagatavotā šķīduma koncentrācija ir 150 mikrogramu/0,5 ml.

PegIntron injicē subkutāni pēc pulvera izšķīdināšanas, kā tas ir norādīts, pievienojot adatu un iepildot parakstīto devu. Pilnīgs un ilustrēts pamācību izklāsts ir aprakstīts Lietošanas instrukcijas pielikumā.

Tāpat kā lietojot citas parenterāli ievadāmās zāles, pagatavotais šķīdums pirms ievadīšanas ir jāpārbauda vizuāli. Pagatavotajam šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam. Ja pagatavotais šķīdums ir mainījis krāsu vai ja tajā ir daļiņas, to nav atļauts lietot. Pēc devas ievadīšanas PegIntron pildspalvveida pilnšļirce un viss tajā esošais neizlietotais šķīdums jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

PegIntron 50 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē

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

PegIntron 80 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē

EU/1/00/131/035
EU/1/00/131/036
EU/1/00/131/038

PegIntron 100 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē

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

PegIntron 120 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē

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

PegIntron 150 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē

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

9. PIRMAJAS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 25. maijs
Pēdējais pārreģistrācijas datums: 2010. gada 25. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IERobežojumi
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS
- D. NOSACĪJUMI VAI IERobežojumi ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IERĒDZĪBĀS

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts 4.2. punkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

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

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības pasākumi jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināto RPP jāiesniedz:

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

50 mikrogrami, kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PegIntron 50 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
peginterferon alfa-2b

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

Viens flakons ar pulveri satur 50 mikrogramus alfa-2b peginterferona un izšķīdinot flakonā saturtā norādīts, iegūst alfa-2b peginterferona šķīdumu 50 mikrogrami/0,5 ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens nātrija hidroģēnfosfāts; nātrija dihidroģēnfosfāta dihidrāts, saharoze un polisorbāts 80. Viena ampula ar šķīdinātāju satur 0,7 ml ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons ar pulveri, 1 ampula ar šķīdinātāju

1 flakons ar pulveri, 1 ampula ar šķīdinātāju, 1 injekcijas šļirce, 2 injekcijas adatas un 1 tīrīšanas tampons

4 flakoni ar pulveri, 4 ampulas ar šķīdinātāju

4 flakoni ar pulveri, 4 ampulas ar šķīdinātāju, 4 injekcijas šļirces, 8 injekcijas adatas un 4 tīrīšanas tamponi

6 flakoni ar pulveri, 6 ampulas ar šķīdinātāju

12 flakoni ar pulveri, 12 ampulas ar šķīdinātāju, 12 injekcijas šļirces, 24 injekcijas adatas un 12 tīrīšanas tamponi

50 mikrogrami/0,5 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

Pēc pagatavošanas šķīdums jālieto nekavējoties vai 24 stundu laikā, ja tas uzglabāts ledusskapī (2°C - 8°C).

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Pēc devas izlietošanas, jebkurš pāri paliekošais šķīdums ir jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-i)

EU/1/00/131/001 (1 flakons ar pulveri, 1 ampula ar šķīdinātāju)

EU/1/00/131/002 (1 flakons ar pulveri, 1 ampula ar šķīdinātāju, 1 injekcijas šļirce, 2 injekcijas adatas un 1 tīrīšanas tampons)

EU/1/00/131/003 (4 flakoni ar pulveri, 4 ampulas ar šķīdinātāju)

EU/1/00/131/004 (4 flakoni ar pulveri, 4 ampulas ar šķīdinātāju, 4 injekcijas šļirces, 8 injekcijas adatas un 4 tīrīšanas tamponi)

EU/1/00/131/005 (6 flakoni ar pulveri, 6 ampulas ar šķīdinātāju)

EU/1/00/131/026 (12 flakoni ar pulveri, 12 ampulas ar šķīdinātāju, 12 injekcijas šļirces, 24 injekcijas adatas un 12 tīrīšanas tamponi)

13. SĒRIJAS NUMURS

Serijs

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

PegIntron 50 mcg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PegIntron 50 mikrogrami – flakons ar pulveri

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

PegIntron 50 mikrogrami pulveris injekcijām
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

50 µg/0,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

80 mikrogrami, kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PegIntron 80 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
peginterferon alfa-2b

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

Viens flakons ar pulveri satur 80 mikrogramus alfa-2b peginterferona un izšķīdinot flakonā saturtā norādīts, iegūst alfa-2b peginterferona šķīdumu 80 mikrogrami/0,5 ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens nātrija hidroģēnfosfāts; nātrija dihidroģēnfosfāta dihidrāts, saharoze un polisorbāts 80. Viena ampula ar šķīdinātāju satur 0,7 ml ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons ar pulveri, 1 ampula ar šķīdinātāju

1 flakons ar pulveri, 1 ampula ar šķīdinātāju, 1 injekcijas šļirce, 2 injekcijas adatas un 1 tīrīšanas tampons

4 flakoni ar pulveri, 4 ampulas ar šķīdinātāju

4 flakoni ar pulveri, 4 ampulas ar šķīdinātāju, 4 injekcijas šļirces, 8 injekcijas adatas un 4 tīrīšanas tamponi

6 flakoni ar pulveri, 6 ampulas ar šķīdinātāju

12 flakoni ar pulveri, 12 ampulas ar šķīdinātāju, 12 injekcijas šļirces, 24 injekcijas adatas un 12 tīrīšanas tamponi

80 mikrogrami/0,5 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

Pēc pagatavošanas šķīdums jālieto nekavējoties vai 24 stundu laikā, ja tas uzglabāts ledusskapī (2°C - 8°C).

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Pēc devas izlietošanas, jebkurš pāri paliekošais šķīdums ir jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-i)

EU/1/00/131/006 (1 flakons ar pulveri, 1 ampula ar šķīdinātāju)

EU/1/00/131/007 (1 flakons ar pulveri, 1 ampula ar šķīdinātāju, 1 injekcijas šļirce, 2 injekcijas adatas un 1 tīrīšanas tampons)

EU/1/00/131/008 (4 flakoni ar pulveri, 4 ampulas ar šķīdinātāju)

EU/1/00/131/009 (4 flakoni ar pulveri, 4 ampulas ar šķīdinātāju, 4 injekcijas šļirces, 8 injekcijas adatas un 4 tīrīšanas tamponi)

EU/1/00/131/010 (6 flakoni ar pulveri, 6 ampulas ar šķīdinātāju)

EU/1/00/131/027 (12 flakoni ar pulveri, 12 ampulas ar šķīdinātāju, 12 injekcijas šļirces, 24 injekcijas adatas un 12 tīrīšanas tamponi)

13. SĒRIJAS NUMURS

Serijs

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

PegIntron 80 mcg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PegIntron 80 mikrogrami – flakons ar pulveri****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

PegIntron 80 mikrogrami pulveris injekcijām
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĒBU DAUDZUMS

80 µg/0,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

100 mikrogrami, kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PegIntron 100 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
peginterferon alfa-2b

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

Viens flakons ar pulveri satur 100 mikrogramus alfa-2b peginterferona un izšķīdinot flakona saturu kā norādīts, iegūst alfa-2b peginterferona šķīdumu 100 mikrogrami/0,5 ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens nātrijs hidrogēnfosfāts; nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, saharoze un polisorbāts 80. Viena ampula ar šķīdinātāju satur 0,7 ml ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons ar pulveri, 1 ampula ar šķīdinātāju

1 flakons ar pulveri, 1 ampula ar šķīdinātāju, 1 injekcijas šļirce, 2 injekcijas adatas un 1 tīrīšanas tampons

4 flakoni ar pulveri, 4 ampulas ar šķīdinātāju

4 flakoni ar pulveri, 4 ampulas ar šķīdinātāju, 4 injekcijas šļirces, 8 injekcijas adatas un 4 tīrīšanas tamponi

6 flakoni ar pulveri, 6 ampulas ar šķīdinātāju

12 flakoni ar pulveri, 12 ampulas ar šķīdinātāju, 12 injekcijas šļirces, 24 injekcijas adatas un 12 tīrīšanas tamponi

100 mikrogrami/0,5 ml

5. LIETOŠANAS VEIDS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

Pēc pagatavošanas šķīdums jālieto nekavējoties vai 24 stundu laikā, ja tas uzglabāts ledusskapī (2°C - 8°C).

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Pēc devas izlietošanas, jebkurš pāri paliekošais šķīdums ir jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-i)

EU/1/00/131/011 (1 flakons ar pulveri, 1 ampula ar šķīdinātāju)

EU/1/00/131/012 (1 flakons ar pulveri, 1 ampula ar šķīdinātāju, 1 injekcijas šļirce, 2 injekcijas adatas un 1 tīrīšanas tampons)

EU/1/00/131/013 (4 flakoni ar pulveri, 4 ampulas ar šķīdinātāju)

EU/1/00/131/014 (4 flakoni ar pulveri, 4 ampulas ar šķīdinātāju, 4 injekcijas šļirces, 8 injekcijas adatas un 4 tīrīšanas tamponi)

EU/1/00/131/015 (6 flakoni ar pulveri, 6 ampulas ar šķīdinātāju)

EU/1/00/131/028 (12 flakoni ar pulveri, 12 ampulas ar šķīdinātāju, 12 injekcijas šļirces, 24 injekcijas adatas un 12 tīrīšanas tamponi)

13. SĒRIJAS NUMURS

Serijs

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

PegIntron 100 mcg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PegIntron 100 mikrogrami – flakons ar pulveri****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

PegIntron 100 mikrogrami pulveris injekcijām
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĒBU DAUDZUMS

100 µg/0,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

120 mikrogrami, kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PegIntron 120 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
peginterferon alfa-2b

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

Viens flakons ar pulveri satur 120 mikrogramus alfa-2b peginterferona un izšķīdinot flakona saturu kā norādīts, iegūst alfa-2b peginterferona šķīdumu 120 mikrogrami/0,5 ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens nātrija hidroģēnfosfāts; nātrija dihidroģēnfosfāta dihidrāts, saharoze un polisorbāts 80. Viena ampula ar šķīdinātāju satur 0,7 ml ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons ar pulveri, 1 ampula ar šķīdinātāju

1 flakons ar pulveri, 1 ampula ar šķīdinātāju, 1 injekcijas šļirce, 2 injekcijas adatas un 1 tīrīšanas tampons

4 flakoni ar pulveri, 4 ampulas ar šķīdinātāju

4 flakoni ar pulveri, 4 ampulas ar šķīdinātāju, 4 injekcijas šļirces, 8 injekcijas adatas un 4 tīrīšanas tamponi

6 flakoni ar pulveri, 6 ampulas ar šķīdinātāju

12 flakoni ar pulveri, 12 ampulas ar šķīdinātāju, 12 injekcijas šļirces, 24 injekcijas adatas un 12 tīrīšanas tamponi

120 mikrogrami/0,5 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

Pēc pagatavošanas šķīdums jālieto nekavējoties vai 24 stundu laikā, ja tas uzglabāts ledusskapī (2°C - 8°C).

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Pēc devas izlietošanas, jebkurš pāri paliekošais šķīdums ir jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-i)

EU/1/00/131/016 (1 flakons ar pulveri, 1 ampula ar šķīdinātāju)

EU/1/00/131/017 (1 flakons ar pulveri, 1 ampula ar šķīdinātāju, 1 injekcijas šļirce, 2 injekcijas adatas un 1 tīrīšanas tampons)

EU/1/00/131/018 (4 flakoni ar pulveri, 4 ampulas ar šķīdinātāju)

EU/1/00/131/019 (4 flakoni ar pulveri, 4 ampulas ar šķīdinātāju, 4 injekcijas šļirces, 8 injekcijas adatas un 4 tīrīšanas tamponi)

EU/1/00/131/020 (6 flakoni ar pulveri, 6 ampulas ar šķīdinātāju)

EU/1/00/131/029 (12 flakoni ar pulveri, 12 ampulas ar šķīdinātāju, 12 injekcijas šļirces, 24 injekcijas adatas un 12 tīrīšanas tamponi)

13. SĒRIJAS NUMURS

Šrīja

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

PegIntron 120 mcg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PegIntron 120 mikrogrami – flakons ar pulveri****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

PegIntron 120 mikrogrami pulveris injekcijām
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĒBU DAUDZUMS

120 µg/0,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

150 mikrogrami, kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PegIntron 150 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
peginterferon alfa-2b

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

Viens flakons ar pulveri satur 150 mikrogramus alfa-2b peginterferona un izšķīdinot flakona saturu kā norādīts, iegūst alfa-2b peginterferona šķīdumu 150 mikrogrami/0,5 ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens nātrija hidroģēnfosfāts; nātrija dihidroģēnfosfāta dihidrāts, saharoze un polisorbāts 80. Viena ampula ar šķīdinātāju satur 0,7 ml ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons ar pulveri, 1 ampula ar šķīdinātāju

1 flakons ar pulveri, 1 ampula ar šķīdinātāju, 1 injekcijas šļirce, 2 injekcijas adatas un 1 tīrīšanas tampons

4 flakoni ar pulveri, 4 ampulas ar šķīdinātāju

4 flakoni ar pulveri, 4 ampulas ar šķīdinātāju, 4 injekcijas šļirces, 8 injekcijas adatas un 4 tīrīšanas tamponi

6 flakoni ar pulveri, 6 ampulas ar šķīdinātāju

12 flakoni ar pulveri, 12 ampulas ar šķīdinātāju, 12 injekcijas šļirces, 24 injekcijas adatas un 12 tīrīšanas tamponi

150 mikrogrami/0,5 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

Pēc pagatavošanas šķīdums jālieto nekavējoties vai 24 stundu laikā, ja tas uzglabāts ledusskapī (2°C - 8°C).

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Pēc devas izlietošanas, jebkurš pāri paliekošais šķīdums ir jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-i)

EU/1/00/131/021 (1 flakons ar pulveri, 1 ampula ar šķīdinātāju)

EU/1/00/131/022 (1 flakons ar pulveri, 1 ampula ar šķīdinātāju, 1 injekcijas šļirce, 2 injekcijas adatas un 1 tīrīšanas tampons)

EU/1/00/131/023 (4 flakoni ar pulveri, 4 ampulas ar šķīdinātāju)

EU/1/00/131/024 (4 flakoni ar pulveri, 4 ampulas ar šķīdinātāju, 4 injekcijas šļirces, 8 injekcijas adatas un 4 tīrīšanas tamponi)

EU/1/00/131/025 (6 flakoni ar pulveri, 6 ampulas ar šķīdinātāju)

EU/1/00/131/030 (12 flakoni ar pulveri, 12 ampulas ar šķīdinātāju, 12 injekcijas šļirces, 24 injekcijas adatas un 12 tīrīšanas tamponi)

13. SĒRIJAS NUMURS

Serijs

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

PegIntron 150 mcg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PegIntron 150 mikrogrami – flakons ar pulveri****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

PegIntron 150 mikrogrami pulveris injekcijām
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĒBU DAUDZUMS

150 µg/0,5 ml

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PegIntron – ampula ar šķīdinātāju

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

PegIntron šķīdinātājs
Ūdens injekcijām

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,7 ml

6. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

50 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē, kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PegIntron 50 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē
peginterferon alfa-2b

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

Viena pildspalvveida pilnšļircē satur pietiekamu daudzumu alfa-2b peginterferona, lai pēc norādītās šķīdināšanas iegūtu alfa-2b peginterferona šķīdumu 50 mikrogrami/0,5 ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens nātrija hidroģēnfosfāts; nātrija dihidroģēnfosfāta dihidrāts, saharoze un polisorbāts 80. Šķīdinātājs: ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē
1 pilnšļircē (CLEARCLICK), 1 injekcijas adāta un 2 tīrīšanas tamponi
4 pilnšļircēs (CLEARCLICK), 4 injekcijas adātas un 8 tīrīšanas tamponi
12 pilnšļircēs (CLEARCLICK), 12 injekcijas adātas un 24 tīrīšanas tamponi
50 mikrogrami/0,5 ml

5. LIETOŠANAS UN IZDARĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz
Pēc pagatavošanas šķīdums jālieto nekavējoties vai 24 stundu laikā, ja tas uzglabāts ledusskapī (2°C – 8°C).

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Pēc devas injicēšanas pilnšļirce ir jāizmet piemērotā konteinerā.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/131/031 (1 pilnšļirce, 1 injekcijas adata un 2 tīrīšanas tamponi)
EU/1/00/131/032 (4 pilnšļirces, 4 injekcijas adatas un 8 tīrīšanas tamponi)
EU/1/00/131/034 (12 pilnšļirces, 12 injekcijas adatas un 24 tīrīšanas tamponi)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

PegIntron 50 mg

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

PegIntron 50 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē, pilnšļirces uzlīme

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

PegIntron 50 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekcijām
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAIDMĒNĒBU DAUDZUMS

50 µg/0,5 ml

6. CITA

Pilnšļirce (CLEARCLICK)

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

80 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē, kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PegIntron 80 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē
peginterferon alfa-2b

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

Viena pildspalvveida pilnšļircē satur pietiekamu daudzumu alfa-2b peginterferona, lai pēc norādītās šķīdināšanas iegūtu alfa-2b peginterferona šķīdumu 80 mikrogrami/0,5 ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens nātrija hidroģēnfosfāts; nātrija dihidroģēnfosfāta dihidrāts, saharoze un polisorbāts 80. Šķīdinātājs: ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē
1 pilnšļircē (CLEARCLICK), 1 injekcijas adatas un 2 tīrīšanas tamponi
4 pilnšļircēs (CLEARCLICK), 4 injekcijas adatas un 8 tīrīšanas tamponi
12 pilnšļircēs (CLEARCLICK), 12 injekcijas adatas un 24 tīrīšanas tamponi
80 mikrogrami/0,5 ml

5. LIETOŠANAS UN IZDARĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz
Pēc pagatavošanas šķīdums jālieto nekavējoties vai 24 stundu laikā, ja tas uzglabāts ledusskapī (2°C – 8°C).

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Pēc devas injicēšanas pilnšļirce ir jāizmet piemērotā konteinerā.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/131/035 (1 pilnšļirce, 1 injekcijas adata un 2 tīrīšanas tamponi)
EU/1/00/131/036 (4 pilnšļirces, 4 injekcijas adatas un 8 tīrīšanas tamponi)
EU/1/00/131/038 (12 pilnšļirces, 12 injekcijas adatas un 24 tīrīšanas tamponi)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

PegIntron 80 mg

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

PegIntron 80 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē, pilnšļirces uzlīme

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

PegIntron 80 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekcijām
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAIDMĒNĒBU DAUDZUMS

80 µg/0,5 ml

6. CITA

Pilnšļirce (CLEARCLICK)

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

100 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē, kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PegIntron 100 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē
peginterferon alfa-2b

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

Viena pildspalvveida pilnšļircē satur pietiekamu daudzumu alfa-2b peginterferona, lai pēc norādītās šķīdināšanas iegūtu alfa-2b peginterferona šķīdumu 100 mikrogrami/0,5 ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens nātrija hidroģēnfosfāts; nātrija dihidroģēnfosfāta dihidrāts, saharoze un polisorbāts 80. Šķīdinātājs: ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē
1 pilnšļircē (CLEARCLICK), 1 injekcijas adatas un 2 tīrīšanas tamponi
4 pilnšļircēs (CLEARCLICK), 4 injekcijas adatas un 8 tīrīšanas tamponi
12 pilnšļircēs (CLEARCLICK), 12 injekcijas adatas un 24 tīrīšanas tamponi
100 mikrogrami/0,5 ml

5. LIETOŠANAS UN IZDARĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz
Pēc pagatavošanas šķīdums jālieto nekavējoties vai 24 stundu laikā, ja tas uzglabāts ledusskapī (2°C – 8°C).

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Pēc devas injicēšanas pilnšļirce ir jāizmet piemērotā konteinerā.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/131/039 (1 pilnšļirce, 1 injekcijas adata un 2 tīrīšanas tamponi)
EU/1/00/131/040 (4 pilnšļirces, 4 injekcijas adatas un 8 tīrīšanas tamponi)
EU/1/00/131/042 (12 pilnšļirces, 12 injekcijas adatas un 24 tīrīšanas tamponi)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

PegIntron 100 mcg

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

**PegIntron 100 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
pildspalvveida pilnšļircē, pilnšļirces uzlīme**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

PegIntron 100 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekcijām
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAIDNIENŅU DAUDZUMS

100 µg/0,5 ml

6. CITA

Pilnšļirce (CLEARCLICK)

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

120 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē, kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PegIntron 120 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē
peginterferon alfa-2b

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

Viena pildspalvveida pilnšļircē satur pietiekamu daudzumu alfa-2b peginterferona, lai pēc norādītās šķīdināšanas iegūtu alfa-2b peginterferona šķīdumu 120 mikrogrami/0,5 ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens nātrija hidroģēnfosfāts; nātrija dihidroģēnfosfāta dihidrāts, saharoze un polisorbāts 80. Šķīdinātājs: ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē
1 pilnšļircē (CLEARCLICK), 1 injekcijas adatas un 2 tīrīšanas tamponi
4 pilnšļircēs (CLEARCLICK), 4 injekcijas adatas un 8 tīrīšanas tamponi
12 pilnšļircēs (CLEARCLICK), 12 injekcijas adatas un 24 tīrīšanas tamponi
120 mikrogrami/0,5 ml

5. LIETOŠANAS UN IZDARĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz
Pēc pagatavošanas šķīdums jālieto nekavējoties vai 24 stundu laikā, ja tas uzglabāts ledusskapī (2°C – 8°C).

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Pēc devas injicēšanas pilnšļirce ir jāizmet piemērotā konteinerā.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/131/043 (1 pilnšļirce, 1 injekcijas adata un 2 tīrīšanas tamponi)
EU/1/00/131/044 (4 pilnšļirces, 4 injekcijas adatas un 8 tīrīšanas tamponi)
EU/1/00/131/046 (12 pilnšļirces, 12 injekcijas adatas un 24 tīrīšanas tamponi)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

PegIntron 120 mcg

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

**PegIntron 120 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
pildspalvveida pilnšļircē, pilnšļirces uzlīme**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

PegIntron 120 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekcijām
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAIDĒNIEM VAI VIENĪBU DAUDZUMS

120 µg/0,5 ml

6. CITA

Pilnšļirce (CLEARCLICK)

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

150 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē, kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PegIntron 150 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē
peginterferon alfa-2b

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

Viena pildspalvveida pilnšļircē satur pietiekamu daudzumu alfa-2b peginterferona, lai pēc norādītās šķīdināšanas iegūtu alfa-2b peginterferona šķīdumu 150 mikrogrami/0,5 ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens nātrijs hidrogēnfosfāts; nātrijs dihidrogēnfosfāts hidrāts, saharoze un polisorbāts 80. Šķīdinātājs: ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē
1 pilnšļircē (CLEARCLICK), 1 injekcijas adats un 2 tīrīšanas tamponi
4 pilnšļircēs (CLEARCLICK), 4 injekcijas adatas un 8 tīrīšanas tamponi
12 pilnšļircēs (CLEARCLICK), 12 injekcijas adatas un 24 tīrīšanas tamponi
150 mikrogrami/0,5 ml

5. LIETOŠANAS UN IZDARĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz
Pēc pagatavošanas šķīdums jālieto nekavējoties vai 24 stundu laikā, ja tas uzglabāts ledusskapī (2°C – 8°C).

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Pēc devas injicēšanas pilnšļirce ir jāizmet piemērotā konteinerā.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/131/047 (1 pilnšļirce, 1 injekcijas adata un 2 tīrīšanas tamponi)
EU/1/00/131/048 (4 pilnšļirces, 4 injekcijas adatas un 8 tīrīšanas tamponi)
EU/1/00/131/050 (12 pilnšļirces, 12 injekcijas adatas un 24 tīrīšanas tamponi)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

PegIntron 150 mcg

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

PegIntron 150 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē, pilnšļirces uzlīme

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

PegIntron 150 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekcijām
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAIDMĒNĒBU DAUDZUMS

150 µg/0,5 ml

6. CITA

Pilnšļirce (CLEARCLICK)

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

PegIntron 50 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
PegIntron 80 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
PegIntron 100 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
PegIntron 120 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
PegIntron 150 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
peginterferon alfa-2b

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir PegIntron un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms PegIntron lietošanas
3. Kā lietot PegIntron
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt PegIntron
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir PegIntron un kādam nolūkam tās lieto

Šajās zālēs aktīvā viela ir proteīns, ko sauc par alfa-2b peginterferonu un kas pieder zāļu grupai, ko sauc par interferoniem. Interferonus sintezē mūsu organismā imūnsistēma, lai palīdzētu cīnīties pret infekcijām un smagām slimībām. Šīs zāles iedod Jūsu ķermenī, lai tās darbotos kopā ar Jūsu imūnsistēmu. Šīs zāles lieto hroniska C hepatīta (sauc arī par HCV infekciju), vīrusu izraisītas aknu infekcijas, ārstēšanai.

Pieaugušie

Šo zāļu, ribavirīna un bocepravīra kombināciju ieteicams lietot dažu hroniska C hepatīta vīrusa infekcijas veidu ārstēšanai pieaugušajiem vecumā no 18 gadiem. To var lietot pieaugušie, kuriem iepriekš nav ārstēta HCV infekcija vai kuri iepriekš lietojuši zāles, ko sauc par interferoniem un pegilētiem interferoniem.

Šo zāļu un ribavirīna kombinācija ieteicama ar šīm zālēm agrāk neārstētiem pieaugušajiem vecumā no 18 gadiem. Tas attiecas arī uz pieaugušajiem ar klīniski stabilu HIV (cilvēka imūndeficīta vīrusa infekciju). Šo kombināciju var lietot, arī lai ārstētu pieaugušos, kuri jau ir nesekmīgi ārstēti ar alfa interferonu vai alfa peginterferonu kombinācijā ar ribavirīnu vai tikai alfa interferonu.

Ja Jums ir kādi medicīniska rakstura traucējumi, kuru dēļ ribavirīns Jums ir bīstams vai ja Jums jau ir bijušas problēmas ar tā lietošanu, iespējams, ka Jūsu ārsts Jums nozīmēs tikai šīs zāles.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet ārstam vai farmaceitam.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles kombinācijā ar ribavirīnu lieto bērniem no 3 gadu vecuma un pusaudžiem ar iepriekš neārstētu hronisku C hepatītu.

2. Kas jāzina pirms PegIntron lietošanas

Nelietojiet PegIntron šādos gadījumos

Pirms ārstēšanas Jums **jāpastāsta savam ārstam**, ja Jums vai Jūsu bērnam, par ko rūpējaties:

- ir **alerģija** pret alfa-2b peginterferonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ir **alerģija** pret jebkuru interferonu.
- ir bijušas smagas **sirds problēmas**.
- ir pēdējo sešu mēnešu laikā vāji kontrolēta sirds slimība.
- ir smaga slimība, kas Jūs ļoti novājina.
- ir autoimūns hepatīts vai kāda cita problēma ar Jūsu **imūnsistēmu**.
- ja lietojat zāles, kas nomāc (novājina) Jūsu imūnsistēmu.
- ir progresējoša, neārstēta **aknu slimība** (izņemot C hepatītu).
- ir **vairogdziedzera slimība**, kas netiek labi kontrolēta ar zālēm.
- ir **epilepsija**, kas izraisa konvulsijas (krampjus vai lēkmes).
- tiek ārstēts ar **telbivudīnu** (skatīt punktu "Citas zāles un PegIntron").

Jūs **nedrīkstat lietot** PegIntron, ja jebkurš no minētiem stāvokļiem attiecas uz Jums vai Jūsu bērnu, par ko rūpējaties.

Turklāt, bērniem un pusaudžiem **nav atļauts lietot** šīs zāles, ja viņiem ir bijuši nopietni **nervu sistēmas darbības vai garīgie traucējumi**, piemēram, **smaga depresija** vai **domas par pašnāvību**.

Atgādinājums: Lūdzam pirms **ribavirīna** un **boceprevīra** lietošanas kombinācijā ar šīm zālēm izlasīt arī ribavirīna un boceprevīra lietošanas instrukcijas punktu "Nelietojiet ribavirīnu (boceprevīru) šādos gadījumos".

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Smagas alerģiskas reakcijas (piemēram, apgrūtināta elpošana, sēkšanas vai nātrenes) gadījumā nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību.

Pirms šo zāļu lietošanas Jums **jāpastāsta savam ārstam**, ja Jums vai Jūsu bērnam, par ko rūpējaties:

- ir bijuši smagi **nervu sistēmas darbības vai garīgie traucējumi**, vai **anamnēzē** ir **apreibinošu vielu lietošana** (piemēram, alkohols vai zāles).
Lietot šīs zāles bērniem un pusaudžiem, kuriem vai kuru slimības vēsturē ir smagi garīgie traucējumi, nav atļauts (skatīt iepriekšējo punktu "Nelietojiet PegIntron šādos gadījumos").
 - tiek ārstēta garīga saslimšana vai ir iepriekš bijusi ārstēta cita nervu vai psihiska slimība, ieskaitot depresiju (piemēram, skumju vai atstumtības sajūta u.t.t.), domas par pašnāvību vai slepkavnieciskas iekšas (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").
 - kādreiz ir bijusi **sirds slēkme** vai **sirds darbības traucējumi**.
 - ir **nieru slimība**, Jūsu ārsts var izrakstīt zemāku devu nekā parastā deva un regulāri novērot nieru asins rādītājus ārstēšanās laikā. Ja šīs zāles lieto kombinācijā ar ribavirīnu, Jūsu ārstam Jūs vai Jūsu bērns, par ko rūpējaties, rūpīgāk jākontrolē attiecībā uz eritrocītu skaita samazināšanos asinīs.
 - ir aknu ciroze vai citas **problēmas ar aknām** (izņemot C hepatītu).
 - ir **rodas saaukstēšanās** vai citas elpceļu infekcijas simptomi, piemēram, **drudzis, klepus** vai **apgrūtināta elpošana**, pastāstiet par to ārstam.
 - ir **diabēts** vai **augsts asinsspiediens**, Jūsu ārsts var lūgt Jums vai Jūsu bērnam, par ko rūpējaties, veikt acu izmeklējumus.
 - ir bijusi nopietna **slimība, kas ietekmē elpošanas sistēmu** vai **asins sastāvu**.
 - ir ādas bojājumi, **psoriāze** vai **sarkoidoze**, kas šo zāļu lietošanas laikā var pastiprināties.
 - plānojat **grūtniecību**, pirms sākat lietot šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.
 - ir **pārstādīts kāds orgāns** (aknas vai nieres), ārstēšana ar interferonu var palielināt tā atgrūšanas risku. Jums tas noteikti jāapspriež ar savu ārstu.
 - ārstējieties arī no **HIV** (skatīt punktu "Citas zāles un PegIntron").
 - ir vai ir bijusi B hepatīta vīrusa infekcija, jo iespējams, ka Jūsu ārsts vēlēšies Jūs rūpīgāk novērot.
- Atgādinājums: Lūdzam pirms **ribavirīna** lietošanas kombinācijā ar šīm zālēm izlasīt arī ribavirīna lietošanas instrukcijas apakšpunktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā".

Zobu un mutes dobuma patoloģijas

Pacientiem, kuri saņem šīs zāles kombinācijā ar ribavīrīnu, ir aprakstītas zobu un mutes patoloģijas. Jums var attīstīties **smaganu slimība**, kas var izraisīt zobu izkrišanu. Jums var attīstīties **mutes sausums** vai **vemšana**, un abas šīs parādības var bojāt Jūsu zobus. Ir svarīgi divas reizes dienā rūpīgi iztīrīt zobus, vemšanas gadījumā izskalot muti un regulāri pārbaudīties pie stomatologa.

Ārstēšanas laikā daži pacienti var rasties **acu bojājumi** vai (retos gadījumos) redzes zudums. Pirms sākt Jūsu ārstēšanu, ārstam jāizmeklē Jūsu acis. Jebkādu redzes izmaiņu gadījumā Jums par to jāpastāsta savam ārstam un nekavējoties jāveic pilnīgi acu izmeklējumi. Ja Jums ir slimība, kas nākotnē var izraisīt acu bojājumus (piemēram, diabēts vai paaugstināts asinsspiediens), Jums ārstēšanas laikā regulāri jāizmeklē acis. Ja Jūsu acu bojājumi pastiprinās vai ja Jums attīstās jauni acu bojājumi, Jūsu ārstēšana ir jāpārtrauc.

Ārstēšanas laikā ar PegIntron Jūsu ārsts var ieteikt, lai Jūs dzerat papildus šķidrumu, tādēļ Jūs palīdzot novērst zemu asinsspiedienu.

Lai nodrošinātu, ka Jūsu saņemtais ārstēšana ir droša un efektīva, pirms Jūsu ārstēšanas uzsākšanas un visā ārstēšanas laikā ārsts Jums veiks asins analīzes.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav ieteicams lietot pacientiem līdz 3 gadu vecumam.

Citas zāles un PegIntron

Lūdzu, pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs vai Jūsu bērns, par ko rūpējaties:

- lieto vai nesen ir lietojis kādas citas zāles vai vitamīnus/uzturu bagātinātājus, ieskaitot zāles, kuras var iegādāties bez receptes
- ir vienlaikus inficēts ar **cilvēka imūndeficīta vīrusu** (HIV pozitīvs) un **C hepatīta vīrusu** (HCV) un tiek ārstēts ar zālēm pret HIV – (nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (**NRTI**) un/vai ļoti aktīvām pretretrovīrusu zālēm (**HAART**)). Jūsu ārsts Jūs uztraudzīs, lai konstatētu šo traucējumu pazīmes un simptomus.
 - Šo zāļu lietošana kombinācijā ar ribavīrīnu un HIV infekcijas ārstēšanai paredzētajām zālēm var palielināt liktācidozes, aknu mazspējas un asins sastāva pārmaiņu risku: var samazināties eritrocītu, leikocītu un asins recēšanu nodrošinājošo šūnu (tās sauc par trombocītiem) skaits. Pacienti ar progresējošu aknu slimību, kurus ārstē ar HAART, var būt pakļauti lielākam aknu darbības pasliktināšanās riskam, tādēļ terapijas shēmas papildināšana ar šīm zālēm vien vai to kombināciju ar ribavīrīnu šo risku var palielināt.
 - **Zidovudīna** vai **stavudīna** gadījumā nav droši, ka ribavīrīns neizmainīs šo zāļu iedarbību. Tādēļ regulāri tiks veiktas Jūsu asins pārbaudes, lai būtu droši, ka HIV infekcija nepastiprinās. Ja tā pastiprināsies, Jūsu ārsts pieņems lēmumu par to, vai jāpārmaina Jūsu ārstēšana ar ribavīrīnu. Turklāt pacientiem, kurus ārstē ar šīm zālēm un ribavīrīna kombināciju un **zidovudīnu**, var būt palielināts anēmijas (maza eritrocītu skaita) attīstības risks. Tādēļ zidovudīna un šo zāļu un ribavīrīna kombinācijas lietošana nav ieteicama.

Atbaidinājums: Lūdzam pirms **ribavīrīna** lietošanas kombinācijā ar šīm zālēm izlasīt arī ribavīrīna lietošanas instrukcijas punktu "Citas zāles".

- lietojat **telbivudīnu**. Ja Jūs lietojat **telbivudīnu** kopā ar šīm zālēm vai kādu injicējamu interferona preparātu, perifēras neiropātijas (nejūtīgums, dursīšanas un/vai dedzināšanas sajūtas rokās un/vai kājās) risks ir lielāks. Šie traucējumi var būt arī smagāki. Tādēļ Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles vienlaikus ar telbivudīnu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

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.

Grūtniecība

Pētījumos ar grūšņiem dzīvniekiem, interferons dažreiz izraisīja spontānos abortus. Šo zāļu ietekme uz grūtniecību cilvēkam nav zināma. Meitenēm vai sievietēm fertīlā vecumā šo zāļu lietošanas laikā jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Ribavīrīns var būt ļoti kaitīgs nedzimušam bērnam. Tādēļ tad, ja pastāv jebkāda grūtniecības iestāšanās iespēja, Jums un Jūsu dzimumpartnerim dzimumdzīves laikā jāievēro **īpaša piesardzība**:

- ja esat **meitene** vai **sieviete** fertīlā vecumā un lietojat ribavīrīnu:

Jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanās, katru mēnesi ārstēšanās laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode ribavīrīna lietošanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanās. Tas Jums jāapspriež ar savu ārstu.

- ja Jūs esat **virietis**, kas lieto ribavīrīnu:

nestājieties ar grūtnieci dzimumattiecībās **bez prezervatīva**. Ja jūsu partnere nav grūtniece, bet ir reprodūktīvā vecumā, viņai jāveic grūtniecības tests katru mēnesi ārstēšanās laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanās. Jums vai Jūsu partnerei jālieto efektīva kontracepcijas metode ribavīrīna lietošanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanās. Tas Jums jāapspriež ar savu ārstu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai šīs zāles izdalās ar mātes pienu. Tādēļ šo zāļu lietošanas laikā Jūs nedrīkstiet **barot bērnu ar krūti**. Konsultējieties ar savu ārstu.

Atgādinājums: Lūdzam pirms **ribavīrīna** lietošanas kombinācijā ar PegIntron izlasīt ribavīrīna lietošanas instrukcijas punktu "Grūtniecība un barošana ar krūti".

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet iekārtas vai mehānismus, ja šo zāļu lietošanas laikā jūtaties noguris, miegains vai apjucis.

PegIntron satur saharozi

Šīs zāles satur saharozi. Ja Jums ir dažu cukuru nepieļaušana, pirms šo zāļu lietošanas sazinieties ar ārstu.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg)/0,7 ml, būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot PegIntron

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Vispārēja informācija par šo zāļu lietošanu

Pamatojoties uz Jūsu vai Jūsu bērna, par ko rūpējaties, ķermeņa masu, Jūsu ārsts ir noteicis pareizu šo zāļu devu. Ja nepieciešams, ārstēšanas laikā šo devu ir iespējams mainīt.

Šīs zāles paredzētas subkutānai lietošanai. Tas nozīmē, ka to caur īsu injekcijas adatu injicē taukaudos tieši zem ādas. Ja šīs zāles sev injicējat pats, Jūs saņemsiet norādījumus par injekcijas sagatavošanu un veikšanu. **Sīka informācija par ievadīšanu zem ādas ir sniegta šīs lietošanas instrukcijas beigās (skatīt apakšpunktu "Kā pašam sev injicēt PegIntron").**

Injekciju ūdens un PegIntron pulveris ir atsevišķās ampulās. Tieši pirms paredzētās injekcijas, pievienojot injekciju ūdeni PegIntron pulverim, sagatavojiet devu un to tūlīt izlietojiet. Pirms pagatavotā šķīduma lietošanas tas rūpīgi jāapskata. Šim šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam. Ja šķīdums ir mainījis krāsu (salīdzinot ar sākotnējo) vai ja tajā ir redzamas daļiņas, šķīdumu nelietojiet. Pēc tam, kad pats sev esat veicis injekciju, visu flakonā atlikušo šķīdumu iznīciniet. Norādījumus par iznīcināšanu skatīt punktu 5. "Kā uzglabāt PegIntron".

Injicējiet šīs zāles vienu reizi nedēļā vienā un tajā pašā dienā. Injicēšana katru nedēļu vienā un tajā pašā dienas laikā Jums palīdzēs par to neaizmirst.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Nepārsniedziet ieteikto devu un lietojiet PegIntron tik ilgi, cik noteikts.

Ja Jūsu ārsts paraksta šīs zāles lietot kopā ar ribavirīnu vai ar ribavirīnu un boceprevīru, lūdzu, pirms sākat kombinēto ārstēšanu, izlasiet ribavirīna un boceprevīra lietošanas instrukcijas.

Lietošana pieaugušajiem – PegIntron kombinētā terapijā

Ja šīs zāles lieto kopā ar ribavirīna kapsulām, parastā deva ir 1,5 mikrogrami uz kilogramu ķermeņa masas vienu reizi nedēļā. Ja Jums ir nieru slimība, atkarībā no Jūsu nieru darbības deva var būt mazāka.

Lietošana pieaugušajiem – tikai PegIntron

Ja šīs zāles lieto atsevišķi, tā parastā deva ir 0,5 vai 1,0 mikrogrami uz kilogramu ķermeņa masas vienu reizi nedēļā no 6 mēnešiem līdz 1 gadam. Ja Jums ir nieru slimība, Jums iznāks deva var būt mazāka, tas ir atkarīgs no Jūsu nieru funkcionālā stāvokļa. Jūsu ārsts noteiks Jums piemērotu devu.

Lietošana bērniem no 3 gadu vecuma un pusaudžiem

PegIntron tiks lietots kombinācijā ar ribavirīnu. PegIntron devu aprēķinās pēc auguma garuma un ķermeņa masas. Jūsu ārsts noteiks piemērotu devu Jums vai Jūsu bērnam, par ko rūpējaties. Pamatojoties uz Jūsu ārsta vērtējumu, Jūsu vai Jūsu bērna, par ko rūpējaties, ārstēšanas ilgums ir līdz 1 gadam.

Visiem pacientiem

Ja pats sev injicējat šīs zāles, lūdzu, pārliecinieties, ka ordinētā deva skaidri redzama uz saņemto zāļu iesaiņojuma.

Ja esat lietojis PegIntron vairāk nekā noteikts

Pēc iespējas drīzāk pastāstiet par to savam vai sava bērna, par ko rūpējaties, ārstam vai veselības aprūpes speciālistam.

Ja esat aizmirsis lietot PegIntron

Ja vien ļoti drīz nav laiks nākamajai injekcijai, ievadiet šīs zāles tiklīdz par to atceraties, taču 1-2 dienu laikā pēc aizmirstās devas. Ja ļoti drīz ir laiks nākamajai injekcijai, nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu, bet turpiniet ārstēšanu kā parasti.

Ja neesat pārliecināts, pazinieties ar savu vai sava bērna, par ko rūpējaties, ārstu vai farmaceitu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lai gan ne visas minētās blakusparādības var attīstīties, taču, ja tās rodas, tām jāpievērš medicīniska uzmanība. Šīs zāles lietojot atsevišķi, dažas no šīm parādībām ir mazāk iespējamās, bet dažas nav novērotas vispār.

Psīkiski traucējumi un centrālā nervu sistēma:

Dažiem pacientiem lietojot terapijā tikai šīs zāles vai arī kombinācijā ar ribavirīnu radās domas par citu cilvēku dzīvības apdraudēšanu, domas par pašnāvību vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem). Daži pacienti ir izdarījuši pašnāvību. Ja Jūs pamanāt, ka kļūstat nomākts vai Jums ir domas par pašnāvību vai rodas uzvedības pārmaiņas, nekavējoties meklējiet palīdzību. Palūdziet ģimenes locekļus vai tuvus draugus, lai viņi Jums palīdz saglabāt modrību attiecībā uz depresijas pazīmēm vai Jūsu uzvedības pārmaiņām.

Bērniem un pusaudžiem ir īpaša nosliece uz depresijas rašanos šo zāļu un ribavirīna terapijas laikā. Nekavējoties meklējiet ārstu vai neatliekamo palīdzību, ja viņiem rodas neparasti uzvedības traucējumi, depresīvs noskaņojums vai vēlēšanās kaitēt sev vai citiem.

Augšana un attīstība (bērni un pusaudži):

Viena ārstēšanas gada laikā ar šīm zālēm kombinācijā ar ribavirīnu daži bērni un pusaudži neauga vai nepieņēma svarā tik daudz, cik cerēts. Daži bērni nerasniedza paredzamo auguma garumu 1 – 5,5 gadu laikā pēc ārstēšanas pabeigšanas.

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, ja ārstēšanās laikā ievērojat kādu no turpmāk minētajām būtiskām blakusparādībām:

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- elpošanas traucējumi (tostarp arī elpas trūkumu),
- depresijas sajūta,
- miega, domāšanas vai koncentrēšanās traucējumi;
- stipras sāpes vēderā vai vēdergriezēs;
- drudzis vai drebuļi, kas sākas pēc dažu nedēļu ilgas ārstēšanas,
- muskuļu sāpes vai iekaisums (dažkārt smags).

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- sāpes krūšu kurvī vai sirdsdarbības izmaiņas,
- apjukums,
- modrības saglabāšanas traucējumi, nejutīgums vai tirpšanas sajūta,
- sāpes muguras lejasdaļā vai sānos; urinācijas traucējumi vai nespēja urinēt,
- acu/redzes vai dzirdes traucējumi,
- smags vai sāpīgs ādas vai gļotādu apsarkums,
- spēcīga deguna, smaganu vai jebkuras citas ķermeņa daļas asiņošana.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- pašsāpju izraisītu ievainojumu risks,
- halucinācijas.

Retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- krampji („lēkmes”),
- asinis vai asins recekļi izkārnījumos (vai melni, darvai līdzīgi izkārnījumi).

Nezināma biežuma blakusparādības (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- citu cilvēku sakropļošanas tieksmes.

Citas blakusparādības, par kurām ziņots **pieaugušajiem**:

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- depresijas sajūta, aizkaitināmība, iemigšanas vai miega traucējumi, trauksmes vai nervozitātes sajūta, koncentrēšanās traucējumi, noskaņojuma maiņas,
- galvassāpes, reibonis, noguruma sajūta, drebuļi, drudzis, gripai līdzīgi simptomi, vīrusinfekcija, vājums,
- apgrūtināta elpošana, faringīts (rīkles iekaisums), klepus,
- sāpes vēderā, vemšana, slikta dūša, caureja, ēstgribas zudums, ķermeņa masas samazināšanās, mutes sausums,
- matu izkrišana, nieze, ādas sausums, izsitumi, kairinājums vai apsārtums un (reti) ādas bojājumi injekcijas vietā,
- eritrocītu skaita samazināšanās asinīs (var izraisīt nespēku, elpas trūkumu un reiboni), dažu veidu leukocītu skaita samazināšanās asinīs (tā pastiprina Jūsu uzņēmību pret dažādām infekcijām),
- locītavu un muskuļu vai muskuļu un kaulu sāpes.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- asins recēšanu nodrošinošo šūnu (tās sauc par trombocītiem) skaita samazināšanās asinīs, kas var izraisīt vieglu zilumu rašanos un spontānu asiņošanu, pārāk liels urīnskābes daudzums asinīs (tāpat kā podagras gadījumā), zema kalcija jonu koncentrācija asinīs,
- vairogdziedzerā aktivitātes samazināšanās (tā Jums var izraisīt noguruma sajūtu, depresiju, pastiprinātu jutību pret aukstumu un citus simptomus), vairogdziedzerā aktivitātes pastiprināšanās (tā Jums var izraisīt nervozitāti, karstuma nepanesību un pārmērīgu svīšanu, ķermeņa masas samazināšanos, sirdsklauves un trīci), limfmezglu palielināšanās, slāpes,
- uzvedības izmaiņas vai agresīva uzvedība (dažkārt vērsta pret citiem cilvēkiem), uzbudinājums, nervozitāte, miegainības sajūta, miega traucējumi, murgi, intereses trūkums pret apkārt notiekošo, dzimumtieksmes trūkums, erekcijas traucējumi, pastiprināta ēstgriba, apjukums, rokturīce, koordinācijas traucējumi, vertigo (griešanās sajūta), nejutīgums, sāpes vai tirpšanas sajūti, pastiprināta vai pavājināta jutība pret pieskārieniem, muskuļu saspringums, sāpes rokās un kājās, artrīts, migrēna un pastiprināta svīšana,
- acu sāpes vai infekcija, neskaidra redze, acu sausums vai asarošana, dzirdes izmaiņas/zudums, zvanīšana ausīs,
- sinusīts, elpceļu infekcijas, deguna aizlikums vai iesnas, runas traucējumi, deguna asiņošana, aukstumpumpas (*herpes simplex*), sēnīšu vai baktēriju infekcijas, ausu infekcijas/sāpes,
- gremošanas (kuņģa darbības) traucējumi, grēmas, apsārtums vai jēkumi mutē un dobumā, mēles dedzināšanas sajūta, sarkanas smaganas vai smaganu asiņošana, nīzais gāzu uzkrāšanās zarnās (meteorisms), vēdera uzpūšanās, hemoroīdi, jutīga mēle, garšas sajūtas izmaiņas, zobu bojājumi, pārmērīgs organisma šķidruma zudums, aknu palielināšanās,
- psoriāze, jutība pret saules gaismu, izsitumi ar piepaceltiem punktvienā bojājumiem, ādas apsārtums vai bojājumi, sejas tūska, plaukstu vai pēdu tūska, ekzēma (ādas iekaisums, apsārtums, nieze un sausums, iespējams, kopā ar sulojošiem bojājumiem), pinnes, nātrene, matu struktūras bojājumi, nagu bojājumi un sāpes injekcijas vietā,
- smagas vai neregulāras menstruācijas (vai to trūkums), patoloģiski smagas vai ilgstošas menstruācijas, olnīcu vai maksts patoloģijas, sāpes krūšu dziedzeros, dzimumfunkcijas traucējumi, prostatas iekaisums, pastiprināta urīnācijas nepieciešamība,
- sāpes krūšu kurvī, sāpes labajā parībā, sāpīga pašajūta, zems vai augsts asinsspiediens, ģīboņa sajūta, karstuma viļņi, sirdsklauves (sajūta par spēcīgu sirds darbību), ātra sirds darbība.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- pašnāvības, pašnāvības mēģinājumi, domas par pašsakropļošanos, panikas lēkmes, murgi un halucinācijas,
- paaugstināta jutības reakcijas pret preparātu, sirdslēkme, aizkuņģa dziedzera iekaisums, kaulu sāpes un cukura diabēts,
- balti izgulsnējumi uz tīklenes (vates plankumi).

Retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- diabētiska ketoacidoze (smags stāvoklis, ko nekontrolēta diabēta rezultātā izraisa ketonvielu veidošanās asinīs),
- krampji (krampju lēkmes) un bipolārie traucējumi (garastāvokļa traucējumi, kas raksturīgi ar mainīgu skumju un uzbudinājuma lēkmēm),
- acu bojājumi, tostarp arī redzes izmaiņas, tīklenes bojājumi, tīklenes artērijas aizsprostošanās, redzes nerva iekaisums un acu tūska,
- āsāstrīguma sirds mazspēja, sirds ritma traucējumi, perikardīts (sirds apvalka iekaisums), muskuļu audu un perifēro nervu šķiedru iekaisums un noārdīšanās, nieru darbības traucējumi, sarkoidoze (slimība, kas raksturīga ar nepārejošu drudzi, ķermeņa masas samazināšanos, locītavu sāpēm un tūsku, ādas bojājumiem un limfmezglu palielināšanos).

Ļoti retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- aplastiskā anēmija, insults (smadzeņu asinsrites traucējumi), toksiska epidermas nekrolīze/Stīvensa-Džonsona sindroms/multiformā eritēma (daudzveidīgi dažādas smaguma pakāpes (tostarp arī letāli) izsitumi, kas var būt saistīti ar pūslīšu veidošanos mutē, degunā, acīs un uz citām gļotādām, kā arī skarto ādas zonu atmiršana).
- ļoti retos gadījumos alfa interferonu lietošanas laikā aprakstīts samaņas zudums (galvenokārt ar lielām devām ārstētiem gados vecākiem pacientiem).

Nezināma biežuma blakusparādības (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- izolēta eritrocītu aplāzija (stāvoklis, kad organismā apstājas vai samazinās eritrocītu veidošanās) Tā izraisa smagu anēmiju (tās simptomi var būt neparasta noguruma sajūta un enerģijas trūkums);
- sejas paralīze (vienas sejas puses vājums un noslīdēšana), smagas alerģiskas reakcijas, piemēram, angioneirotiska tūska (alerģiska ādas slimība, kas raksturīga ar tūskas plankumiem, kas skar ādu un zemādas slāņus, gļotādas un dažkārt arī iekšējos orgānus), mānija (pārslēgta vai nepamatota pacilātība), perikarda izsvīdums (šķidruma uzkrāšanās telpā starp perikardu (sirds apvalku) un pašu sirdi), *Vogt-Koyanagi-Harada* sindroms (iekaisīga autoimūna slimība, kas skar acis, ādu un ausu membrānas, kā arī galvas un muguras smadzenes), mēles krāsas izmaiņas.
- domas par citu cilvēku dzīvības apdraudēšanu.
- plaušu fibroze (plaušu rētošanās).
- plaušu arteriālā hipertensija — slimība, kad rodas izteikta plaušu asinsvadu sašaurināšanās, kā rezultātā asinšvados, 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 Pegīntron uzsākšanas.
- B hepatīta reaktivācija pacientiem ar vienlaicīgu HCV/HBV infekciju (B hepatīta atsākšanās).

Ja esat ar **pieaudzis pacients ar vienlaicīgu HCV/HIV infekciju un saņem HAART**, ārstēšanas papildināšana ar šīm zālēm un ribavirīnu Jums var palīdzēt laktācidozes, aknu mazspējas un asins sastāva pārmaiņu (eritrocītu, kas pārnēsā skābekli, noteikta veida leikocītu, kas cīnās pret infekcijām, un asins recēšanu nodrošinošo šūnu, ko sauc par trombocītiem, skaita samazināšanās) risku.

Turpmāk minētās pārējās blakusparādības (iepriekš nav minētas) aprakstītas pieaugušiem ar HCV/HIV inficētiem pacientiem, kuri saņem HAART un lieto šo zāļu un ribavirīna kapsulu kombināciju:

- mutes dobuma kandidoze (mutes dobuma piena sēnīte),
- taukvielu metabolisma traucējumi,
- CD4 limfocītu skaita samazināšanās,
- vājāka ēstgriba,
- muguras sāpes,
- hepatīts,
- sāpes rokās un kājās,
- un dažādas laboratorisko asins analīžu rezultātu novirzes.

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Turpmāk minētās parādības novērotas **bērniem un pusaudžiem:**

Ļoti retas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- ēstgribas zudums, reibonis, galvassāpes, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, matu izkrišana, ādas sausums, locītavu un muskuļu sāpes, apsārtums injekcijas vietā,
- aizkaitināmība, noguruma sajūta, slikta pašsajūta, sāpes, drebuļi, drudzis, gripai līdzīgi simptomi, vājums, samazināts augšanas ātrums (vecumam neatbilstošs augums un svars),
- eritrocītu skaita samazināšanās, kas var izraisīt nespēku, elpas trūkumu un reiboni.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- sēnīšu infekcijas, saaukstēšanās, aukstumpumpas, faringīts (rīkles iekaisums), sinusīts, ausu infekcija, klepus, rīkles sāpes, aukstuma sajūta, acu sāpes,

- asins recēšanu nodrošinošo šūnu, ko sauc par trombocītiem, skaita samazināšanās, kas var izraisīt vieglu zilumu rašanos un spontānu asiņošanu, limfmezglu palielināšanās, vairogdziedzera darbību raksturojošo asins analīžu rezultātu novirzes, vairogdziedzera aktivitātes samazināšanās, kas var izraisīt noguruma sajūtu, depresiju, pastiprināt jutību pret aukstumu un citus simptomus,
- domas vai mēģinājums nodarīt kaitējumu sev, agresīva uzvedība, uzbudinājums, dusmas, noskaņojuma maiņas, nervozitāte vai nemiers, depresija, spriedzes sajūta, iemigšanas vai miega traucējumi, emocionāla nestabilitāte, slikta miega kvalitāte, miegainības sajūta, uzmanības traucējumi,
- garšas sajūtas izmaiņas, caureja, kuņģa darbības traucējumi, sāpes mutē,
- ģībonis, sirdsklauves (ātra un spēcīga sirdsdarbība), ātra sirdsdarbība, karstuma viļņi, deguna asiņošana,
- jēlumi mutē, lūpu un mutes kaktiņu sprēgāšana, izsitumi, ādas apsārtums, nieze, ekzēma (ādas iekaisums, apsārtums, nieze un sausums, iespējams, kopā ar sulojošiem bojājumiem), pinnes,
- muguras sāpes, muskuļu un kaulu sāpes, roku un kāju sāpes, sausums, sāpes, izsitumi, kairinājums vai nieze injekcijas vietā.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- sāpīga vai apgrūtināta urinācija, bieža urinācija, pārmērīgs olbaltumu daudzums urīnā, sāpīgas menstruācijas,
- nieze ap tūpli (spalīši vai cērmes), kuņģa un zarnu trakta gļotādas iekaisums, smaganu iekaisums, aknu palielināšanās,
- uzvedības traucējumi, emocionāla rakstura traucējumi, bailes, nārgi, trīce, vājāka jutība pret pieskārienu, nejutīgums vai tirpšanas sajūta, gar vienu vai vairākiem nerviem izstarojošas sāpes, miegainība,
- acu plakstiņu iekšējās virsmas gļotādas asiņošana, acu nieze, acu sāpes, neskaidra redze, gaismas nepanesība,
- zems asinsspiediens, bālums, nepatīkama sajūta degunā, iesnas, sēkšana, apgrūtināta elpošana un sāpes vai diskomforta sajūta krūšu kurvī,
- ādas sāpes, apsārtums, tūska, jostas roze, ādas jutība pret saules gaismu, izsitumi ar piepaceltiem punktveida bojājumiem, ādas krāsas pārmaiņas, ādas lobīšanās, muskuļu masas samazināšanās, muskuļu raustīšanās, sejas sāpes, zilumu rašanās.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, zīmējot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

Atgādinājums pieaugušajiem pacientiem, kuriem nozīmēta kombinēta terapija ar šīm zālēm, boceprevīru un ribavīnu: Lūdzu, izlasiet šo zāļu lietošanas instrukcijas.

3.2. Kā uzglabāt PegIntron

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „Der. līdz”.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Pēc pagatavošanas šķīdums (šķīdumu pagatavo, PegIntron pulverim pievienojot injekciju ūdeni) jālieto nekavējoties vai 24 stundu laikā, ja tas uzglabāts ledusskapī (2°C - 8°C).

Nelietojiet PegIntron, ja pamanāt pulvera krāsas pārmaiņas (tam jābūt baltam).

Pagatavotajam šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam. Nelietojiet šķīdumu, ja tas mainījis krāsu vai ja tajā ir redzamas daļiņas. PegIntron flakoni paredzēti tikai vienreizējai lietošanai. Iznīciniet jebkuru neizlietoto materiālu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko PegIntron satur

- Aktīvā viela ir alfa-2b peginterferons.

PegIntron 50 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur pulveri ar 50 mikrogramiem alfa-2b peginterferona (peginterferon alfa-2b), mērot pēc olbaltumu pamatvielas.

Šķīdinot flakona saturu, kā norādīts, iegūst alfa-2b peginterferona šķīdumu 50 mikrogrami/0,5 ml.

PegIntron 80 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur pulveri ar 80 mikrogramiem alfa-2b peginterferona (peginterferon alfa-2b), mērot pēc olbaltumu pamatvielas.

Šķīdinot flakona saturu, kā norādīts, iegūst alfa-2b peginterferona šķīdumu 80 mikrogrami/0,5 ml.

PegIntron 100 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur pulveri ar 100 mikrogramiem alfa-2b peginterferona (peginterferon alfa-2b), mērot pēc olbaltumu pamatvielas.

Šķīdinot flakona saturu, kā norādīts, iegūst alfa-2b peginterferona šķīdumu 100 mikrogrami/0,5 ml.

PegIntron 120 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur pulveri ar 120 mikrogramiem alfa-2b peginterferona (peginterferon alfa-2b), mērot pēc olbaltumu pamatvielas.

Šķīdinot flakona saturu, kā norādīts, iegūst alfa-2b peginterferona šķīdumu 120 mikrogrami/0,5 ml.

PegIntron 150 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur pulveri ar 150 mikrogramiem alfa-2b peginterferona (peginterferon alfa-2b), mērot pēc olbaltumu pamatvielas.

Šķīdinot flakona saturu, kā norādīts, iegūst alfa-2b peginterferona šķīdumu 150 mikrogrami/0,5 ml.

- Citas sastāvdaļas ir:

Pulveris: bezūdens nātrijs hidrogēnfosfāts; nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts; saharoze un polisorbāts 80.

Šķīdinātājs: ūdens injekcijām.

PegIntron ārējais izskats un iepakojums

Šīs zāles ir pulveris un šķīdinātājs (šķīdums) injekciju šķīduma pagatavošanai.

Balns pulveris, kas ir iepildīts 2 ml stikla flakonā, un caurspīdīgs, bezkrāsains šķīdinātājs, kas ir iepildīts 2 ml stikla ampulā.

PegIntron ir pieejami dažādos iepakojumos:

- 1 flakons ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai un 1 ampula ar šķīdinātāju injekciju šķīduma pagatavošanai;
- 1 flakons ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai, 1 ampula ar šķīdinātāju injekciju šķīduma pagatavošanai, 1 injekcijas šļirce, 2 injekcijas adatas un 1 tīrīšanas tampons;
- 4 flakoni ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai un 4 ampulas ar šķīdinātāju injekciju šķīduma pagatavošanai;

- 4 flakoni ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai, 4 ampulas ar šķīdinātāju injekciju šķīduma pagatavošanai, 4 injekcijas šļirces, 8 injekcijas adatas un 4 tīrīšanas tamponi;
- 6 flakoni ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai un 6 ampulas ar šķīdinātāju injekciju šķīduma pagatavošanai;
- 12 flakoni ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai, 12 ampulas ar šķīdinātāju injekciju šķīduma pagatavošanai, 12 injekcijas šļirces, 24 injekcijas adatas un 12 tīrīšanas tamponi.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nīderlande

Ražotājs:

SP Labo N.V.

Industriepark, 30

B-2220 Heist-op-den-Berg

Beļģija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)

dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel: +420 233 010 111

dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf: + 45 4482 4000

dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH

Tel: +49 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)

e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV

Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel.: +372 6144 200

msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@merck.com

France

MSD France

Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

IrelandMerck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: +39 06 361911

medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ.: 800 00 673 (+357 2 866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 7364224

msd_lv@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

clie@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme România S.R.L.

Tel: +40 21 529 2900

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 5204201

msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinsinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

Ši informacijos instrukcija pėdėjo reizi pėrskatėta MM/GGGG

Sėkāka informacėja par šėm zālēm ir pieejama Eiropas Zālų aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>.

Kā pašam sev injicēt PegIntron?

Norādījumus par to, kā pašam sev injicēt šīs zāles, Jums sniegs veselības aprūpes speciālists. Ja vien neesat drošs, ka saprotat procedūru un prasības attiecībā uz zāļu injicēšanu sev, nemēģiniet pats sev veikt injekciju. Tālāk sniegtie norādījumi paskaidro, kā pašam sev injicēt šīs zāles. Lūdzu, rūpīgi izlasiet norādījumus un ievērojiet tos visus pēc kārtas.

Sagatavošanās

Vispirms paņemiet nepieciešamos priekšmetus:

- flakonu ar PegIntron pulveri injekcijām;
- ampula ar injekciju ūdeni PegIntron injekcijas sagatavošanai
- 1 ml šļirci;
- garu adatu (piemēram, 0,8 x 40 mm [21 izmērs 1,5 collas]), kas tiks izmantota injekciju ūdens ievadīšanai PegIntron pulvera flakonā;
- īsu adatu (piemēram, 0,3 x 13 mm [30 izmērs 0,5 collas]) zāļu injicēšanai zem ādas
- tīrīšanas tamponu.

Rūpīgi nomazgājiet rokas.

PegIntron pulvera injekcijām šķīdināšana

Pirms izšķīdināšanas šīs zāles var izskatīties kā balta cieta veselas vai sadalītas tabletes formas masa vai kā balts pulveris.

Kad viss šķīdinātāja daudzums būs pievienots visam PegIntron pulvera daudzumam, šim šķīdumam būs Jūsu devas nomērīšanai atbilstoša koncentrācija (t.i., 0,5 ml satur daudzuma norādīto daudzumu).

Šo zāļu sagatavošanas, kā arī devas mērīšanas un injekcijas laikā tiek zaudēts neliels šķīduma tilpums. Tādēļ katrā flakonā ir papildu daudzums šķīdinātāja un PegIntron pulvera, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīta uz marķējuma norādītā PegIntron injekciju šķīduma deva – 0,5 ml.

- Noņemiet PegIntron flakona aizsargvāciņu.
- Notīriet flakona gumijas aizbāzni ar tīrīšanas tamponu. Tamponu varat saglabāt, lai notīrītu ādas apvidu injekcijai paredzētā vietā.
- **Nepieskaroties šļirces galam**, izņemiet šļirci no iepakojuma.
- Paņemiet garo adatu un to stingri pievienojiet šļircei.
- Noņemiet adatas aizsargvāciņu, nepieskaroties adatai, un turiet šļirci ar adatu rokā.
- Viegli piesitiet ampulas galu, lai pārlicinātos, ka viss šķīdums ir ampulas apakšdaļā.
- Nolauciet šķīdinātāja ampulas augšējo galu.
- Ievietojiet adatu šķīdinātāja ampulā un ievelciet šļircē visu šķīdinātāja daudzumu.
- Pēc tam adatu izvelciet ārā PegIntron flakona gumijas aizbāzni. Ar rokām nepieskaroties notīrītajai flakona augšējai daļai, uzmanīgi novietojiet adatas galu pret flakona stikla sienīņu.
- Flakonā **NEINJICĒJ**iet šķīdinātāju, tā strūklu virzot pret flakona stikla sienīņu. Nevirziet strūklu tieši pret baltu masu vai pulveri un neinjicējiet šķīdumu strauji, jo tas rada vairāk burbuļu. Šķīdums dažos minūtes var izskatīties duļķains vai burbuļains. Tas ir paredzams un par to nav jāuztraucas.
- Adatu, kam pievienota šļirce, atstājot flakonā, ar uzmanīgām aplveida kustībām saskalojot PegIntron flakonu, izšķīdiniet visu tā saturu.
- **Nekavējiet**, bet gan uzmanīgi apvēršiet flakonu, līdz viss pulveris, kas atrodas flakona augšdaļā, ir izšķīdis.
- Tagad flakona saturam jābūt pilnīgi izšķīdušam.
- Nolieciet flakonu taisni, ar vāciņu uz augšu un ļaujiet visiem šķīdumā esošajiem burbulīšiem uzpeldēt uz augšu. Pēc tam, kad visi burbulīši ir uzpeldējuši līdz šķīduma virsmai, Jūsu rīcībā jābūt dzidram šķīdumam ar sīku burbulīšu gredzenu ap tā virsmu. Šis šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja to nav iespējams izlietot nekavējoties, šķīdumu atļauts 24 stundas uzglabāt ledusskapī.

PegIntron devas nomērīšana no pagatavotā injekciju pulvera šķīduma

Vienā rokā pagrieziet flakonu un šļirci ar apakšu uz augšu. Pārlicinieties, ka adatas gals ir pagatavotā PegIntron šķīdumā. Otra roka būs brīva, lai varētu kustināt virzuli. Lēnām atvelciet virzuli, lai šļircē ievilkto nedaudz lielāku devu nekā ordinēts.

Turiet šļirci ar flakonā esošo adatu uz augšu. Nepieskaroties šļirces galam un atstājot garo adatu flakonā, atvienojiet šļirci no adatas. Paņemiet īso adatu un stingri pievienojiet šļircei. Noņemiet šļirces adatas aizsargvāciņu un pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja redzat burbuļus, nedaudz atvelciet virzuli; adatu turot uz augšu, viegli piesitiet šļircei, līdz burbuļi izzūd. Lēnām bīdiet virzuli atpakaļ līdz pareizai devai. Uzlieciet atpakaļ adatas aizsargvāciņu un novietojiet šļirci ar adatu uz līdzenas virsmas.

Pārliecinieties, ka šķīdums ir istabas temperatūrā (līdz 25 °C). Ja šķīdums ir auksts, sasildiet šļirci plaukstās. Pirms ievadīšanas vizuāli apskatiet pagatavoto šķīdumu; ja flakona saturs ir mainījis krāsu (ja mainījusies šķīduma sākotnējā krāsa) vai ja tajā ir redzamas daļiņas, to nelietojiet. Tagad Jūs varat injicēt devu.

Šķīduma injicēšana

Izvēlieties injekcijas vietu. Labākās injekcijas vietas ir audi ar tauku kārtu starp ādu un muskuļiem. Šādas vietas ir augšstilbi, augšdelmi (injekcijas veikšanai šajā zonā Jums var būt nepieciešama cita cilvēka palīdzība) un vēdera priekšējā siena (izņemot nabu vai vidukli). Ja esat ļoti kalns, injicijām izmantojiet tikai augšstilbu vai augšdelma ārpusi.

Katru reizi mainiet injekcijas vietu.

Injekcijas vietā notīriet un dezinficējiet ādu. Nogaidiet, līdz šis apvidus nožūst. Noņemiet adatas aizsargvāciņu. Ar vienu roku saņemiet pirkstos ādas kroku. Ar otru roku turiet šļirci kā zīmuli. Ievadiet adatu pirkstos saņemtajā ādas krokā aptuveni 45 ° leņķī. Pēc adatas ievadīšanas atlaidiet roku, ar kuru Jūs bijāt saņēmis ādas kroku, un izmantojiet to šļirces cilindra turēšanai. Ar vienu roku ļoti nedaudz atvelciet virzuli. Ja šļircē iekļūst asinis, adata ir iedurta asinsvada. Dezinficējiet zāles šai vietā; izvelciet adatu un atkārtojiet procedūru. Šķīdumu injicējiet, uzmanīgi bīdot virzuli uz leju līdz galam.

Izvelciet adatu no ādas. Nepieciešamības gadījumā dažas sekundes piespiediet injekcijas vietu ar nelielu saites vai sterilas marles gabaliņu. Nemasējiet injekcijas vietu. Ja injekcijas vieta asiņo, pārklājiet to ar leikoplastu.

Vienreizējam lietošanai paredzētais flakons, ampula un injekcijas materiāli jāiznīcina. Izmetiet šļirci un adatas drošā, slēgtā konteinerā.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

PegIntron 50 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē

PegIntron 80 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē

PegIntron 100 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē

PegIntron 120 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē

PegIntron 150 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē

peginterferon alfa-2b

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir PegIntron un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms PegIntron lietošanas
3. Kā lietot PegIntron
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt PegIntron
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir PegIntron un kādam nolūkam tās lieto

Šajās zālēs aktīvā viela ir proteīns, ko sauc par alfa-2b peginterferonu un kas pieder zāļu grupai, ko sauc par interferoniem. Interferons sintezē mūsu organisma imūnsistēma, lai palīdzētu cīnīties pret infekcijām un smagām slimībām. Šīs zāles injicē Jūsu ķermenī, lai tās darbotos kopā ar Jūsu imūnsistēmu. Šīs zāles lieto hroniska C hepatīta (sauc arī par HCV infekciju), vīrusu izraisītas aknu infekcijas, ārstēšanai.

Pieaugušie

Šo zāļu, ribavirīna un boceprevīra kombināciju ieteicams lietot dažu hroniska C hepatīta vīrusa infekcijas veidu ārstēšanai pieaugušajiem vecumā no 18 gadiem. To var lietot pieaugušie, kuriem iepriekš nav ārstēta HCV infekcija vai kuri iepriekš lietojuši zāles, ko sauc par interferoniem un pegilētiem interferoniem.

Šo zāļu un ribavirīna kombinācija ieteicama ar šīm zālēm agrāk neārstētiem pieaugušajiem vecumā no 18 gadiem. Tas attiecas arī uz pieaugušajiem ar klīniski stabilu HIV (cilvēka imūndeficīta vīrusa infekciju). Šo kombināciju var lietot, arī lai ārstētu pieaugušos, kuri jau ir nesekmīgi ārstēti ar alfa interferonu vai alfa peginterferonu kombinācijā ar ribavirīnu vai tikai alfa interferonu.

Ja Jums ir kādi medicīniska rakstura traucējumi, kuru dēļ ribavirīns Jums ir bīstams vai ja Jums jau ir bijušas problēmas ar tā lietošanu, iespējams, ka Jūsu ārsts Jums nozīmēs tikai šīs zāles.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet ārstam vai farmaceitam.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles kombinācijā ar ribavirīnu lieto bērniem no 3 gadu vecuma un pusaudžiem ar iepriekš neārstētu hronisku C hepatītu.

2. Kas jāzina pirms PegIntron lietošanas

Nelietojiet PegIntron šādos gadījumos

Pirms ārstēšanas Jums **jāpastāsta savam ārstam**, ja Jums vai Jūsu bērnam, par ko rūpējaties:

- ir **alerģija** pret alfa-2b peginterferonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ir **alerģija** pret jebkuru interferonu.
- ir bijušas smagas **sirds problēmas**.
- ir pēdējo sešu mēnešu laikā vāji kontrolēta sirds slimība.
- ir smaga slimība, kas Jūs ļoti novājina.
- ir autoimūns hepatīts vai kāda cita problēma ar Jūsu **imūnsistēmu**.
- ja lietojat zāles, kas nomāc (novājina) Jūsu imūnsistēmu.
- ir progresējoša, neārstēta **aknu slimība** (izņemot C hepatītu).
- ir **vairogdziedzera slimība**, kas netiek labi kontrolēta ar zālēm.
- ir **epilepsija**, kas izraisa konvulsijas (krampjus vai lēkmes).
- tiek ārstēts ar **telbivudīnu** (skatīt punktu "Citas zāles un PegIntron").

Jūs **nedrīkstat lietot** PegIntron, ja jebkurš no minētiem stāvokļiem attiecas uz Jums vai Jūsu bērnu, par ko rūpējaties.

Turklāt, bērniem un pusaudžiem **nav atļauts lietot** šīs zāles, ja viņiem ir bijuši **nopietni nervu sistēmas darbības vai garīgie traucējumi**, piemēram, **smaga depresija** vai domas par pašnāvību.

Atgādinājums: Lūdzam pirms **ribavirīna** un **boceprevīra** lietošanas kombinācijā ar šīm zālēm izlasīt arī ribavirīna un boceprevīra lietošanas instrukcijas, aļā punktā "Nelietojiet ribavirīnu (boceprevīru) šādos gadījumos".

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Smagas alerģiskas reakcijas (piemēram, angrūtinātas elpošanas, sēkšanas vai nātrenes) gadījumā nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību.

Pirms šo zāļu lietošanas Jums jāpastāsta savam ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam, par ko rūpējaties:

- ir bijuši smagi **nervu sistēmas darbības vai garīgie traucējumi**, vai **anamnēzē** ir **apreibinošu vielu lietošana** (piemēram, alkohols vai zāles).

Lietot šīs zāles bērniem un pusaudžiem, kuriem vai kuru slimības vēsturē ir smagi garīgie traucējumi, nav atļauts (skatīt iepriekšējo punktu "Nelietojiet PegIntron šādos gadījumos").

- tiek ārstēta garīga saslimšana vai ir iepriekš bijusi ārstēta cita nervu vai psihiska slimība, ieskaitot depresiju (piemēram, skumju vai atstumtības sajūta u.t.t.), domas par pašnāvību vai slepkavnieciskas tieksmes (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").
- ir bijusi **sirdslēkme** vai **sirdsdarbības traucējumi**.

Ja Jums vai Jūsu bērnam ir **nieru slimība**, Jūsu ārsts var izrakstīt zemāku devu nekā parastā deva un regulāri novērot nieru asins rādītājus ārstēšanās laikā. Ja šīs zāles lieto kombinācijā ar ribavirīnu, Jūsu ārstam Jūs vai Jūsu bērns, par ko rūpējaties, rūpīgāk jākontrolē attiecībā uz eritrocītu skaita samazināšanos asinīs.

- ir aknu ciroze vai citas **problēmas ar aknām** (izņemot C hepatītu).
- rodas **saaukstēšanās** vai citas elpceļu infekcijas simptomi, piemēram, **drudzis, klepus** vai **apgrūtināta elpošana**, pastāstiet par to ārstam.
- ir **diabēts** vai **augsts asinsspiediens**, Jūsu ārsts var lūgt Jums vai Jūsu bērnam, par ko rūpējaties, veikt acu izmeklējumus.
- bijusi nopietna **slimība, kas ietekmē elpošanas sistēmu** vai **asins sastāvu**.
- ir ādas bojājumi, **psoriāze** vai **sarkoidoze**, kas šo zāļu lietošanas laikā var pastiprināties.
- plānojat **grūtniecību**, pirms sākat lietot šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

- ir **pārstādīts kāds orgāns** (aknas vai nieres), ārstēšana ar interferonu var palielināt tā atgrūšanas risku. Jums tas noteikti jāapspriež ar savu ārstu.
- ārstējieties arī no **HIV** (skatīt punktu “Citas zāles un PegIntron”).
- ir vai ir bijusi B hepatīta vīrusa infekcija, jo iespējams, ka Jūsu ārsts vēlēšies Jūs rūpīgāk novērot.
- Atgādinājums: Lūdzam pirms **ribavirīna** lietošanas kombinācijā ar šīm zālēm izlasīt arī ribavirīna lietošanas instrukcijas apakšpunktu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”.

Zobu un mutes dobuma patoloģijas

Pacienti, kuri saņem šīs zāles kombinācijā ar ribavirīnu, ir aprakstītas zobu un mutes patoloģijas. Jums var attīstīties **smaganu slimība**, kas var izraisīt zobu izkrišanu. Jums var attīstīties **mutes sausums** vai **vemšana**, un abas šīs parādības var bojāt Jūsu zobus. Ir svarīgi divas reizes dienā rūpīgi iztīrīt zobus, vemšanas gadījumā izskalot muti un regulāri pārbaudīties pie stomatologa.

Ārstēšanas laikā dažiem pacientiem var rasties **acu bojājumi** vai (retos gadījumos) redzes zudums. Pirms sākt Jūsu ārstēšanu, ārstam jāizmeklē Jūsu acis. Jebkādu redzes izmaiņu gadījumā Jums par to jāpastāsta savam ārstam un nekavējoties jāveic pilnīgi acu izmeklējumi. Ja Jums ir slīpība, kas nākotnē var izraisīt acu bojājumus (piemēram, diabēts vai paaugstināts asinsspiediens), Jums ārstēšanas laikā regulāri jāizmeklē acis. Ja Jūsu acu bojājumi pastiprinās vai ja Jums attīstās jauni acu bojājumi, Jūsu ārstēšana ir jāpārtrauc.

Ārstēšanas laikā ar PegIntron Jūsu ārsts var ieteikt, lai Jūs dzerat papildus šķidrumu, tādējādi palīdzot novērst zemu asinsspiedienu.

Lai nodrošinātu, ka Jūsu saņemtais ārstēšana ir droša un efektīva, pirms Jūsu ārstēšanas uzsākšanas un visā ārstēšanas laikā ārsts Jums veiks asins analīzes.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav ieteicams lietot pacientiem līdz 3 gadu vecumam.

Citas zāles un PegIntron

Lūdzu, pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs vai Jūsu bērns, par ko rūpējaties:

- lieto vai nesen ir lietojis kādas citas zāles vai vitamīnus/uztura bagātinātājus, ieskaitot zāles, kuras var iegādāties bez receptes
- ir vienlaikus inficēts ar **cilvēka imūndeficīta vīrusu** (ir HIV pozitīvs) un **C hepatīta vīrusu** (HCV) un tiek ārstēts ar zālēm pret HIV – (nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (**NRTI**) un/vai ļoti aktīvu pretretrovīrusu zālēm (**HAART**)). Jūsu ārsts Jūs uztraudzīs, lai konstatētu šo traucējumu pazīmes un simptomus.
 - Šo zāļu lietošana kombinācijā ar ribavirīnu un HIV infekcijas ārstēšanai paredzētajām zālēm var palielināt laktācidozes, aknu mazspējas un asins sastāva pārmaiņu risku: var samazināties eritrocītu, leukocītu un asins recēšanu nodrošinājošo šūnu (tās sauc par trombocītiem) skaits. Pacienti ar progresējošu aknu slimību, kurus ārstē ar HAART, var būt pakļauti lielākam aknu darbības pasliktināšanās riskam, tādēļ terapijas shēmas papildināšana ar šīm zālēm vien vai to kombināciju ar ribavirīnu šo risku var palielināt.
 - **Zidovudīna** vai **stavudīna** gadījumā nav droši, ka ribavirīns neizmainīs šo zāļu iedarbību. Tādēļ regulāri tiks veiktas Jūsu asins pārbaudes, lai būtu droši, ka HIV infekcija nepastiprinās. Ja tā pastiprināsies, Jūsu ārsts pieņems lēmumu par to, vai jāmaina Jūsu ārstēšana ar ribavirīnu. Turklāt pacientiem, kurus ārstē ar šīm zālēm un ribavirīna kombināciju un **zidovudīnu**, var būt palielināts anēmijas (maza eritrocītu skaita) attīstības risks. Tādēļ zidovudīna un šo zāļu un ribavirīna kombinācijas lietošana nav ieteicama.

Atgādinājums: Lūdzam pirms **ribavirīna** lietošanas kombinācijā ar šīm zālēm izlasīt arī ribavirīna lietošanas instrukcijas punktu “Citas zāles”.

- lietojat **telbivudīnu**. Ja Jūs lietojat **telbivudīnu** kopā ar šīm zālēm vai kādu injicējamu interferona preparātu, perifēras neiropātijas (nejūtīgums, durstīšanas un/vai dedzināšanas sajūtas rokās un/vai kājās) risks ir lielāks. Šie traucējumi var būt arī smagāki. Tādēļ Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles vienlaikus ar telbivudīnu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

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.

Grūtniecība

Pētījumos ar grūšņiem dzīvniekiem, interferons dažreiz izraisīja spontānos abortus. Šo zāļu ietekme uz grūtniecību cilvēkam nav zināma. Meitenēm vai sievietēm fertīlā vecumā šo zāļu lietošanas laikā jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Ribavirīns var būt ļoti kaitīgs nedzimušam bērnam. Tādēļ tad, ja pastāv jebkāda grūtniecības iestāšanās iespēja, Jums un Jūsu dzimumpartnerim dzimumdzīves laikā jāievēro **īpaša piesardzība**:

- ja esat **meitene** vai **sieviete** fertīlā vecumā un lietojat ribavirīnu:

Jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanās, katru mēnesi ārstēšanās laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode ribavirīna lietošanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanās. Tas Jums jāapspriež ar savu ārstu.

- ja Jūs esat **vīrietis**, kas lieto ribavirīnu:

nestāties ar grūtnieci dzimumattiecībās **bez prezervatīva**. Ja jūsu partnere nav grūtniece, bet ir reproduktīvā vecumā, viņai jāveic grūtniecības tests katru mēnesi ārstēšanās laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas. Jums vai Jūsu partnerei jālieto efektīva kontracepcijas metode ribavirīna lietošanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanās. Tas Jums jāapspriež ar savu ārstu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai šīs zāles izdalās ar mātes pienu. Tādēļ šo zāļu lietošanas laikā Jūs nedrīkstiet **barot bērnu ar krūti**. Konsultējieties ar savu ārstu.

Atgādinājums: Lūdzam pirms **ribavirīna** lietošanas kombinācijā ar PegIntron izlasīt ribavirīna lietošanas instrukcijas punktu “Grūtniecība un barošana ar krūti”.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet iekārtas vai mehānismus, ja šo zāļu lietošanas laikā jūtaties noguris, miegains vai apjucis.

PegIntron satur saharozi

Šīs zāles satur saharozi. Ja Jums ir ogļūdeņskābes nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas sazinieties ar ārstu.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg)/0,7 ml, būtībā tās ir nātrija nesaturošas.

3. Kā lietot PegIntron

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Vispārējā informācija par šo zāļu lietošanu:

Pamatojoties uz Jūsu vai Jūsu bērna, par ko rūpējaties, ķermeņa masu, Jūsu ārsts ir noteicis pareizu šo zāļu devu. Ja nepieciešams, ārstēšanas laikā šo devu ir iespējams mainīt.

Šīs zāles paredzētas subkutānai lietošanai. Tas nozīmē, ka to caur īsu adatu injicē taukaudos tieši zem ādas. Ja šīs zāles sev injicējat pats, Jūs saņemsiet norādījumus par injekcijas sagatavošanu un veikšanu.

Sīka informācija par ievadīšanu zem ādas ir sniegta šīs lietošanas instrukcijas beigās (skatīt LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS PIELIKUMU “Kā lietot PegIntron pildspalvveida pilnšļirci”).

Tieši pirms paredzētās injekcijas sagatavojiet devu un to tūlīt izlietojiet. Pirms pagatavotā šķīduma lietošanas tas rūpīgi jāapskata. Šim šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam. Ja šķīdums ir mainījis krāsu (salīdzinot ar sākotnējo) vai ja tajā ir redzamas daļiņas, šķīdumu nelietoiet. Pēc tam, kad pats

sev esat veicis PegIntron injekciju, pildspalvveida pilnšļirci (CLEARCLICK) ar visu tajā atlikušo šķīdumu iznīciniet. Norādījumus par iznīcināšanu skatīt punktu 5. "Kā uzglabāt PegIntron".

Injicējiet šīs zāles vienu reizi nedēļā vienā un tajā pašā dienā. Injicēšana katru nedēļu vienā un tajā pašā dienas laikā Jums palīdzēs par to neaizmirst.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Nepārsniedziet ieteikto devu un lietojiet PegIntron tik ilgi, cik noteikts.

Ja Jūsu ārsts paraksta šīs zāles lietot kopā ar ribavirīnu vai ar ribavirīnu un boceprevīru, lūdzu, pirms sākat kombinēto ārstēšanu, izlasiet ribavirīna un boceprevīra lietošanas instrukcijas.

Lietošana pieaugušajiem – PegIntron kombinētā terapijā

Ja šīs zāles lieto kopā ar ribavirīna kapsulām, parastā deva ir 1,5 mikrogrami uz kilograma ķermeņa masas vienu reizi nedēļā. Ja Jums ir nieru slimība, atkarībā no Jūsu nieru darbības deva var būt mazāka.

Lietošana pieaugušajiem – tikai PegIntron

Ja šīs zāles lieto atsevišķi, tā parastā deva ir 0,5 vai 1,0 mikrogrami uz kilograma ķermeņa masas vienu reizi nedēļā no 6 mēnešiem līdz 1 gadam. Ja Jums ir nieru slimība, Jūs izrakstītā deva var būt mazāka, tas ir atkarīgs no Jūsu nieru funkcionālā stāvokļa. Jūsu ārsts noteiks Jums piemērotu devu.

Lietošana bērniem no 3 gadu vecuma un pusaudžiem

PegIntron tiks lietots kombinācijā ar ribavirīnu. PegIntron devu aprēķin pēc auguma garuma un ķermeņa masas. Jūsu ārsts noteiks piemērotu devu Jums vai Jūsu bērnam, par ko rūpējaties. Pamatojoties uz Jūsu ārsta vērtējumu, Jūsu vai Jūsu bērna par ko rūpējaties, ārstēšanas ilgums ir līdz 1 gadam.

Visiem pacientiem

Ja pats sev injicējat šīs zāles, lūdzu, pārliecinieties, ka ievadītā deva skaidri redzama uz saņemto zāļu iesaiņojuma.

Ja esat lietojis PegIntron vairāk nekā noteikts

Pēc iespējas drīzāk pastāstiet par to savam vai sava bērna, par ko rūpējaties, ārstam vai veselības aprūpes speciālistam.

Ja esat aizmirsis lietot PegIntron

Ja vien ļoti drīz nav laiks nākamajai injekcijai, ievadiet šīs zāles tiklīdz par to atceraties, taču 1-2 dienu laikā pēc aizmirstās devas. Ja ļoti drīz ir laiks nākamajai injekcijai, nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu, bet turpiniet ārstēšanu kā parasti.

Ja neesat pārliecināts, sazinieties ar savu vai sava bērna, par ko rūpējaties, ārstu vai farmaceitu.

Ārstējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lai gan ne visas minētās blakusparādības var attīstīties, taču, ja tās rodas, tām jāpievērš medicīniska uzmanība. Šīs zāles lietojot atsevišķi, dažas no šīm parādībām ir mazāk iespējamās, bet dažas nav novērotas vispār.

Psihiski traucējumi un centrālā nervu sistēma:

Dažiem pacientiem lietojot terapijā tikai šīs zāles vai arī kombinācijā ar ribavirīnu radās domas par citu cilvēku dzīvības apdraudēšanu, domas par pašnāvību vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem). Daži pacienti ir izdarījuši pašnāvību. Ja Jūs pamanāt, ka kļūstat nomākts vai Jums ir domas par pašnāvību vai rodas uzvedības pārmaiņas, nekavējoties meklējiet palīdzību. Palūdziet ģimenes locekļus vai tuvus draugus, lai viņi Jums palīdz saglabāt modrību attiecībā uz depresijas pazīmēm vai Jūsu uzvedības pārmaiņām.

Bērniem un pusaudžiem ir īpaša nosliece uz depresijas rašanos šo zāļu un ribavirīna terapijas laikā. Nekavējoties meklējiet ārstu vai neatliekamo palīdzību, ja viņiem rodas neparasti uzvedības traucējumi, depresīvs noskaņojums vai vēlēšanās kaitēt sev vai citiem.

Augšana un attīstība (bērni un pusaudži):

Viena ārstēšanas gada laikā ar šīm zālēm kombinācijā ar ribavirīnu daži bērni un pusaudži neauga vai nepieņēmas svarā tik daudz, cik cerēts. Daži bērni nesasniedza paredzamo auguma garumu 1–5 gadu laikā pēc ārstēšanas pabeigšanas.

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, ja ārstēšanās laikā ievērojat kādu no turpmāk minētajām būtiskām blakusparādībām:

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- elpošanas traucējumi (tostarp arī elpas trūkumu),
- depresijas sajūta,
- miega, domāšanas vai koncentrēšanās traucējumi;
- stipras sāpes vēderā vai vēdergriauzes;
- drudzis vai drebuļi, kas sākas pēc dažu nedēļu ilgas ārstēšanas,
- muskuļu sāpes vai iekaisums (dažkārt smags).

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- sāpes krūšu kurvī vai sirdsdarbības izmaiņas,
- apjukums,
- modrības saglabāšanas traucējumi, nejutīgums vai tirpšanas sajūta,
- sāpes muguras lejasdaļā vai sāpīga urinācijas traucējumi vai nespēja urinēt,
- acu/redzes vai dzirdes traucējumi,
- smags vai sāpīgs ādas vai gļotādu apsarkums,
- spēcīga deguna, smaganu vai iekšējās citas ķermeņa daļas asiņošana.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- pašsākropļošanas tieksmes,
- halucinācijas.

Retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- krampji ("lēkmes"),
- asinis vai asins recekļi izkārnījumos (vai melni, darvai līdzīgi izkārnījumi).

Nezināma biežuma blakusparādības (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- citu cilvēku sakropļošanas tieksmes.

Citas blakusparādības, par kurām ziņots **pieaugušajiem**:

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- depresijas sajūta, aizkaitināmība, iemigšanas vai miega traucējumi, trauksmes vai nervozitātes sajūta, koncentrēšanās traucējumi, noskaņojuma maiņas,
- galvassāpes, reibonis, noguruma sajūta, drebuļi, drudzis, gripai līdzīgi simptomi, vīrusinfekcija, vājums,
- apgrūtināta elpošana, faringīts (rīkles iekaisums), klepus,

- sāpes vēderā, vemšana, slikta dūša, caureja, ēstgribas zudums, ķermeņa masas samazināšanās, mutes sausums,
- matu izkrišana, nieze, ādas sausums, izsitumi, kairinājums vai apsārtums un (reti) ādas bojājumi injekcijas vietā,
- eritrocītu skaita samazināšanās asinīs (var izraisīt nespēku, elpas trūkumu un reiboni), dažu veidu leukocītu skaita samazināšanās asinīs (tā pastiprina Jūsu uzņēmību pret dažādām infekcijām),
- locītavu un muskuļu vai muskuļu un kaulu sāpes.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- asins recēšanu nodrošinošo šūnu (tās sauc par trombocītiem) skaita samazināšanās asinīs, kas var izraisīt vieglu zilumu rašanos un spontānu asiņošanu, pārāk liels urīnskābes daudzums asinīs (tāpat kā podagras gadījumā), zema kalcija jonu koncentrācija asinīs,
- vairogdziedzera aktivitātes samazināšanās (tā Jums var izraisīt noguruma sajūtu, depresiju, pastiprinātu jutību pret aukstumu un citus simptomus), vairogdziedzera aktivitātes pastiprināšanās (tā Jums var izraisīt nervozitāti, karstuma nepanesību un pārmērīgu svīšanu, ķermeņa masas samazināšanos, sirdsklauves un trīci), limfmezglu palielināšanās, slāpes,
- uzvedības izmaiņas vai agresīva uzvedība (dažkārt vērsta pret citiem cilvēkiem), uzbudinājums, nervozitāte, miegainības sajūta, miega traucējumi, murgi, intereses trūkums pret apkārt notiekošo, dzimumtieksmes trūkums, erekcijas traucējumi, pastiprināta ēstgriba, apjukums, roku trīce, koordinācijas traucējumi, vertigo (griešanās sajūta), nejutīgums sāpes vai tirpšanas sajūta, pastiprināta vai pavājināta jutība pret pieskārieniem, muskuļu sāpīgums, sāpes rokās un kājās, artrīts, migrēna un pastiprināta svīšana,
- acu sāpes vai infekcija, neskaidra redze, acu sausums vai asiņošana, dzirdes izmaiņas/zudums, zvanīšana ausīs,
- sinusīts, elpceļu infekcijas, deguna aizlikums vai ieplūšana, roku traucējumi, deguna asiņošana, aukstumpumpas (*herpes simplex*), sēnīšu vai baktēriju infekcijas, ausu infekcijas/sāpes,
- gremošanas (kuņģa darbības) traucējumi, grēmas, apsārtums vai jēlumi mutes dobumā, mēles dedzināšanas sajūta, sarkanas smaganas vai smaganu asiņošana, aizcietējums, gāzu uzkrāšanās zarnās (meteorisms), vēdera uzpūšanās, nemotilitāte, jutīga mēle, garšas sajūtas izmaiņas, zobu bojājumi, pārmērīgs organisma šķidrums, zudums, aknu palielināšanās,
- psoriāze, jutība pret saules gaismu, izsitumi ar piepaceltiem punktveida bojājumiem, ādas apsārtums vai bojājumi, sejas tūska, plaukstu vai pēdu tūska, ekzēma (ādas iekaisums, apsārtums, nieze un sausums, iespējams, kopā ar sulojošiem bojājumiem), pinnes, nātrene, matu struktūras bojājumi, nagu bojājumi un sāpes injekcijas vietā,
- smagas vai neregulāras menstruācijas (vai to trūkums), patoloģiski smagas vai ilgstošas menstruācijas, olnīcu vai olnīcu patoloģijas, sāpes krūšu dziedzeros, dzimumfunkcijas traucējumi, prostatas iekaisums, pastiprināta urinācijas nepieciešamība,
- sāpes krūšu kaulā, sāpes labajā paribē, slikta pašsajūta, zems vai augsts asinsspiediens, ģīboņa sajūta, karstuma viļņi, sirdsklauves (strauja un spēcīga sirdsdarbība), ātra sirdsdarbība.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- pašnāvības, pašnāvības mēģinājumi, domas par pašsāpīgāšanos, panikas lēkmes, murgi un halucinācijas,
- paaugstinātas jutības reakcijas pret preparātu, sirdslēkme, aizkuņģa dziedzera iekaisums, kaulu sāpes un cukura diabēts,
- balti izgulsnējumi uz tīklenes (vates plankumi).

Retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- diabētiska ketoacidoze (smags stāvoklis, ko nekontrolēta diabēta rezultātā izraisa ketonvielu veidošanās asinīs),
- krampji (krampju lēkmes) un bipolārie traucējumi (garastāvokļa traucējumi, kas raksturīgi ar mainīgām skumju un uzbudinājuma lēkmēm),
- acu bojājumi, tostarp arī redzes izmaiņas, tīklenes bojājumi, tīklenes artērijas aizsprostošanās, redzes nerva iekaisums un acu tūska,
- sastrēguma sirds mazspēja, sirds ritma traucējumi, perikardīts (sirds apvalka iekaisums), muskuļu audu un perifēro nervu šķiedru iekaisums un noārdšanās, nieru darbības traucējumi,

- sarkoidoze (slimība, kas raksturīga ar nepārejošu drudzi, ķermeņa masas samazināšanos, locītavu sāpēm un tūsku, ādas bojājumiem un limfmezglu palielināšanos).

Ļoti retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- aplastiskā anēmija, insults (smadzeņu asinsrites traucējumi), toksiska epidermas nekrolīze/Stīvensa-Džonsona sindroms/multiformā eritēma (daudzveidīgi dažādas smaguma pakāpes (tostarp arī letāli) izsitumi, kas var būt saistīti ar pūslīšu veidošanos mutē, degunā, acīs un uz citām gļotādām, kā arī skarto ādas zonu atmiršana).
- ļoti retos gadījumos alfa interferonu lietošanas laikā aprakstīts samaņas zudums (galvenokārt ar lielām devām ārstētiem gados vecākiem pacientiem).

Nezināma biežuma blakusparādības (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- izolēta eritrocītu aplāzija (stāvoklis, kad organismā apstājas vai samazinās eritrocītu veidošanās). Tā izraisa smagu anēmiju (tās simptomi var būt neparasta noguruma sajūta un enerģijas trūkums);
- sejas paralīze (vienas sejas puses vājums un noslīdēšana), smagas alerģiskas reakcijas, piemēram, angioneirotiska tūska (alerģiska ādas slimība, kas raksturīga ar tūskas plankumiem, kas skar ādu un zemādas slāņus, gļotādas un dažkārt arī iekšējos orgānus), mātēja (pārmērīga vai nepamatota pacilātība), perikarda izsvīdums (šķidruma uzkrāšanās telpā starp perikardu (sirds apvalku) un pašu sirdi), *Vogt-Koyanagi-Harada* sindroms (iekaisīga autoimūna slimība, kas skar acis, ādu un ausu membrānas, kā arī galvas un muguras smadzenes), nēļas krāsas izmaiņas.
- domas par citu cilvēku dzīvības apdraudēšanu.
- plaušu fibroze (plaušu rētošanās).
- plaušu arteriālā hipertensija — slimība, kad rodas izteiktas 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 PegIntron uzsākšanas.
- B hepatīta reaktivācija pacientiem ar vienlaicīgu HCV/HBV infekciju (B hepatīta atsākšanās).

Ja esat ar **pieaudzis pacients ar vienlaicīgu HCV/HIV infekciju un saņem HAART**, ārstēšanas papildināšana ar šīm zālēm un ribavīrīnu Jums var palielināt laktātācidozes, aknu mazspējas un asins sastāva pārmaiņu (eritrocītu, kas pārnēsā skābekli, noteikta veida leikocītu, kas cīnās pret infekcijām, un asins recēšanu nodrošinošo šūnu, ko sauc par trombocītiem, skaita samazināšanās) risku.

Turpmāk minētās pārējās blakusparādības (iepriekš nav minētas) aprakstītas pieaugušiem ar HCV/HIV inficētiem pacientiem, kuri saņem HAART un lieto šo zāļu un ribavīrīna kapsulu kombināciju:

- mutes dobuma kanāliņi (mutes dobuma piena sēnīte),
- taukvielu metabolismā traucējumi,
- CD4 limfocītu skaita samazināšanās,
- vājāka ēstgriba,
- muguras sāpes,
- hepatīts,
- sāpīgas rokās un kājās,
- un dažādas laboratorisko asins analīžu rezultātu novirzes.

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Turpmāk minētās parādības novērotas **bērniem un pusaudžiem:**

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- ēstgribas zudums, reibonis, galvassāpes, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā,
- matu izkrišana, ādas sausums, locītavu un muskuļu sāpes, apsārtums injekcijas vietā,
- aizkaitināmība, noguruma sajūta, slikta pašsajūta, sāpes, drebuļi, drudzis, gripai līdzīgi simptomi, vājums, samazināts augšanas ātrums (vecumam neatbilstošs augums un svars),
- eritrocītu skaita samazināšanās, kas var izraisīt nespēku, elpas trūkumu un reiboni.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- sēnīšu infekcijas, saaukstēšanās, aukstumpumpas, faringīts (rīkles iekaisums), sinusīts, ausu infekcija, klepus, rīkles sāpes, aukstuma sajūta, acu sāpes,
- asins recēšanu nodrošinošo šūnu, ko sauc par trombocītiem, skaita samazināšanās, kas var izraisīt vieglu zilumu rašanos un spontānu asiņošanu, limfmezglu palielināšanās, vairogdziedzeru darbību raksturojošo asins analīžu rezultātu novirzes, vairogdziedzeru aktivitātes samazināšanās, kas var izraisīt noguruma sajūtu, depresiju, pastiprināt jutību pret aukstumu un citus simptomus,
- domas vai mēģinājums nodarīt kaitējumu sev, agresīva uzvedība, uzbudinājums, dusmas, noskaņojuma maiņas, nervozitāte vai nemiers, depresija, spriedzes sajūta, iemigšanas vai miega traucējumi, emocionāla nestabilitāte, slikta miega kvalitāte, miegainības sajūta, uzmanības traucējumi,
- garšas sajūtas izmaiņas, caureja, kuņģa darbības traucējumi, sāpes mutē,
- ģībonis, sirdsklauves (ātra un spēcīga sirdsdarbība), ātra sirdsdarbība, karstuma viļņi, deguna asiņošana,
- jēlumi mutē, lūpu un mutes kaktiņu sprēgāšana, izsitumi, ādas apsārtums, nieze, iekaisma ādas iekaisums, apsārtums, nieze un sausums, iespējams, kopā ar sulojošiem bojājumiem), pinnes,
- muguras sāpes, muskuļu un kaulu sāpes, roku un kāju sāpes, sausums, sāpes, izsitumi, kairinājums vai nieze injekcijas vietā.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- sāpīga vai apgrūtināta urinācija, bieža urinācija, pārmērīgs olbaltumu daudzums urīnā, sāpīgas menstruācijas,
- nieze ap tūpli (spalīši vai cērmes), kuņģa un zarnu trakta gļotādas iekaisums, smaganu iekaisums, aknu palielināšanās,
- uzvedības traucējumi, emocionāla rakstura traucējumi, bailes, murgi, trīce, vājāka jutība pret pieskārienu, nejutīgums vai tirpšanas sajūta, gar vienu vai vairākiem nerviem izstarojošas sāpes, miegainība,
- acu plakstiņu iekšējās virsmas gļotādas asiņošana, acu nieze, acu sāpes, neskaidra redze, gaismas nepanesība,
- zems asinsspiediens, bālums, nepatīkama sajūta degunā, iesnas, sēkšana, apgrūtināta elpošana un sāpes vai diskomforta sajūta krūšu kurvī,
- ādas sāpes, apsārtums, tūska, jostas roze, ādas jutība pret saules gaismu, izsitumi ar piepacceltiem punktveida bojājumiem, ādas krāsas pārmaiņas, ādas lobīšanās, muskuļu masas samazināšanās, muskuļu raustīšanās, sejas sāpes, zilumu rašanās.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. 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.

Atgādinājums pieaugušajiem pacientiem, kuriem nozīmēta kombinēta terapija ar šīm zālēm, kontracepciju un ribavirīnu: Lūdzu, izlasiet šo zāļu lietošanas instrukcijas.

5. Kā uzglabāt PegIntron

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „Der. līdz”.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Pagatavoto šķīdumu (šķīdumu, ko esat pagatavojis, samaisot pulveri un pilnšķīrē esošo šķīdumu) izlietojiet nekavējoties vai 24 stundu laikā pēc uzglabāšanas ledusskapī (2°C – 8°C temperatūrā).

Nelietojiet PegIntron, ja pamanāt pulvera krāsas pārmaiņas (tam jābūt baltam).
Pagatavotajam šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam. Nelietojiet šķīdumu, ja tas mainījis krāsu vai ja tajā ir redzamas daļiņas. Pēc devas ievadīšanas, iznīciniet PegIntron pildspalvveida pilnšļirci (CLEARCLICK) un jebkuru neizlietoto šķīdumu, kas tajā atrodas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko PegIntron satur

- Aktīvā viela ir alfa-2b peginterferons.

PegIntron 50 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 50 mikrogramus alfa-2b peginterferona (peginterferon alfa-2b), mērot pēc olbaltum pamatvielas.

Sajaucot, kā norādīts, katrā pildspalvveida pilnšļircē iegūst alfa-2b peginterferona šķīdumu 50 mikrogrami/0,5 ml.

PegIntron 80 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 80 mikrogramus alfa-2b peginterferona (peginterferon alfa-2b), mērot pēc olbaltum pamatvielas.

Sajaucot, kā norādīts, katrā pildspalvveida pilnšļircē iegūst alfa-2b peginterferona šķīdumu 80 mikrogrami/0,5 ml.

PegIntron 100 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 100 mikrogramus alfa-2b peginterferona (peginterferon alfa-2b), mērot pēc olbaltum pamatvielas.

Sajaucot, kā norādīts, katrā pildspalvveida pilnšļircē iegūst alfa-2b peginterferona šķīdumu 100 mikrogrami/0,5 ml.

PegIntron 120 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 120 mikrogramus alfa-2b peginterferona (peginterferon alfa-2b), mērot pēc olbaltum pamatvielas.

Sajaucot, kā norādīts, katrā pildspalvveida pilnšļircē iegūst alfa-2b peginterferona šķīdumu 120 mikrogrami/0,5 ml.

PegIntron 150 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 150 mikrogramus alfa-2b peginterferona (peginterferon alfa-2b), mērot pēc olbaltum pamatvielas.

Sajaucot, kā norādīts, katrā pildspalvveida pilnšļircē iegūst alfa-2b peginterferona šķīdumu 150 mikrogrami/0,5 ml.

- Citas sastāvdaļas ir:

Pulveris: bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts; nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts; saharoze un polisorbāts 80

Šķīdinātājs: ūdens injekcijām

PegIntron ārējais izskats un iepakojums

Šīs zāles ir pulveris un šķīdinātājs (šķidrums) injekciju šķīduma pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē (CLEARCLICK).

Balts pulveris un caurspīdīgs, bezkrāsains šķīdinātājs ir iepildīti divkameru stikla kārtidžā, kas ievietots vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļircē.

PegIntron ir pieejami dažādos iepakojumos:

- 1 pildspalvveida pilnšļircē, kas satur pulveri un šķīdinātāju injekciju šķīduma pagatavošanai, 1 adats („Uzspiežamā adats”), 2 tīrīšanas tamponi;
- 4 pildspalvveida pilnšļircēs, kas satur pulveri un šķīdinātāju injekciju šķīduma pagatavošanai, 4 adatas („Uzspiežamā adats”), 8 tīrīšanas tamponi;
- 12 pildspalvveida pilnšļircēs, kas satur pulveri un šķīdinātāju injekciju šķīduma pagatavošanai, 12 adatas („Uzspiežamā adats”), 24 tīrīšanas tamponi.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs:

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: 0800 38 693 (+32(0)27156211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 5737
info-mdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.p.A.
Tel: +39 02 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme Lda
Tel: +351 21 464700
clie@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG

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

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS PIELIKUMS

Kā lietot PegIntron pildspalvveida pilnšļirci

Šajā pamācībā paskaidrots, kā pašam veikt injekciju ar PegIntron pildspalvveida pilnšļirci. Lūdzu rūpīgi izlasiet pamācību un soli pa solim veiciet aprakstītās darbības. Veselības aprūpes speciālists Jums paskaidros, kā jāveic injekcijas. Nemēģiniet ievadīt injekciju, ja neesat pārliecināts kā lietot pildspalvveida pilnšļirci. Katra pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

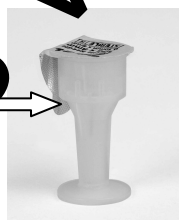
Sagatavošanās

- Atrodiet labi apgaismotu, tīru, gludu virsmu, kā piemēram, galdu.
- Izņemiet pildspalvveida pilnšļirci no ledusskapja. Pārbaudiet datumu, kas uzspiests uz kastītes pēc "Der. līdz", lai pārliecinātos, ka nav beidzies derīguma termiņš. Nelietojiet, ja beidzies derīguma termiņš.
- Izņemiet pildspalvveida pilnšļirci no kastītes.
- Nolieciet pildspalvveida pilnšļirci uz gludas, tīras virsmas un nogaidiet, līdz tā sasilst līdz istabas temperatūrai (bet ne vairāk kā 25°C). Tas var ilgt līdz 20 minūtēm.
- Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni. Saglabājiet tīru darba virsmu, rokas un injekcijas vietu, lai samazinātu infekcijas risku.

Jums būs nepieciešamas sekojošās lietas, kas atrodas iepakojumā:

- pildspalvveida pilnšļirce (CLEARCLICK)
- adata ("uzspiežamā adata")
- 2 spirta salvetes

"Uzspiežamā
adats"





1. attēls

- NEKRATIET, LAI SAMAIŠĪTU. Lai samaišītu, divas reizes uzmanīgi pagriežiet pildspalvveida pilnšļirci otrādi (skatīt 2. attēlu).



2. attēls

- Ieskatieties lodziņā. Pirms lietošanas šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam. Varētu būt dažī burbulīši, bet tas ir normāli. Nelietojiet, ja šķīdums mainījis krāsu vai satur redzamas daļiņas.

2. Pievienot adatu

- Pagriežiet apaļo dozatoru ar atzīmi pret ciparu 2 (skatīt 3. attēlu). Jūs varat dzirdēt klikšķi.



3. attēls

- Ar spirta salveti noslaukiet pildspalvveida pilnšļirci vietu, kur tiks pievienota adata (skatīt 4. attēlu)



4. attēls

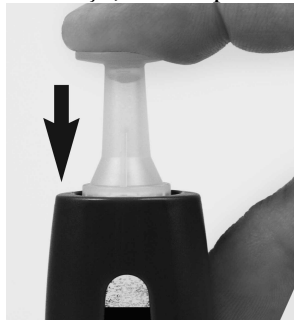
- Noņemiet dzelteno papīru pirms adatas (“uzspiežamās adatas”) pievienošanas pildspalvveida

pilnšļircei (skatīt 5. attēlu),



5. attēls

- Turiet pildspallveida pilnšļirci vertikāli uz augšu un pievienojiet adatu, stingri nospiežot to uz leju (skatīt 6. attēlu). Jūs varat dzirdēt kļušu skaņu, kad uzspiežat uz adatas.



6. attēls

- Noņemiet adatas vāciņu. Jūs varat redzēt dažus pilienus, kas izdalās no adatas (skatīt 7. attēlu). Tas ir normāli.



7. attēls

3. Izvēlēties devu

- Pagrieziet dozatoru, līdz tas sasniedz **jums nozīmētajai devai** (skatīt 8. attēlu). Jūs varat dzirdēt klikšķus, kamēr grozat apakšējo dozatoru. Uzmanību: kamēr grozat dozatoru, adatas aizsargs automātiski **IZBĪDĪSIES** (skatīt 9. attēlu) un nofiksēsies. Jūs varat izvēlēties lielāku vai mazāku devu, brīvi grozot dozatoru turp un atpakaļ.



8. attēls



9. attēls

Jūs esat gatavs veikt injekciju

- Izvēlaties injekcijas vietu uz vēdera vai augšstilba. Izvairieties no zonām nabas rajonā un tuvu jostas vietai. Ja esat ļoti tievs, injekcija jāievada tikai augšstilbos. Katru reizi, kad veiciet sev injekciju, jāizvēlas cita injekcijas vieta. Neinjicējiet PegIntron vietās, kur āda ir sakairināta, apsārtusi, ar hematomām vai inficēta, kā arī ar rētām, skrāpējumiem vai sacietējumiem.
- Notīriet injekcijas vietu ar jaunu spirta salveti. Ļaujiet ādai nožūt.
- Saspiežot izveidojiet ādas kroku vietā, kuru notīrījāt injekcijas ievadišanai.
- Piespiediet pildspalvveida pilnšļirci ādai, kā tas parādīts 10. attēlā. Aizsargs automātiski ieslīdēs atpakaļ, lai atļautu ar adatu injicēt zāles.
- **Turiet pildspalvveida pilnšļirci piespiestu ādai 15 sekundes.** Uzmanību: pildspalvveida pilnšļirce klikšķēs apmēram 10 sekundes – atkarībā no ievadāmās devas. Papildus 5 sekundes nodrošinās pilnīgu devas ievadišanu.
Uzmanību: Tiklīdz pildspalvveida pilnšļirce tiks noņemta no ādas, adatas aizsargs automātiski izbīdīsies atpakaļ vietā.



10. attēls: Injekcija augšstilbā

Injekcijas materiālu iznīcināšana

Pildspalvveida pilnšļirce, adata un visi pārējie injekcijas materiāli paredzēti vienreizējai lietošanai un pēc injekcijas jāiznīcina. Izmetiet lietoto pildspalvveida pilnšļirci drošā, noslēdzamā konteinerā. Par atbilstošu konteineru jautāiet veselības aprūpes speciālistam vai farmaceitam.