

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pildspalvveida pilnšļircē satur 50 mikrogramus alfa-2b peginterferona (peginterferon alfa-2b), 80 mikrogramus alfa-2b peginterferona (peginterferon alfa-2b), 100 mikrogramus alfa-2b peginterferona (peginterferon alfa-2b), 120 mikrogramus alfa-2b peginterferona (peginterferon alfa-2b), 150 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, 80 mikrogrami/0,5 ml, 100 mikrogrami/0,5 ml, 120 mikrogrami/0,5 ml, 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 apakšpunktā).

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

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra pildspalvveida pilnšļircē 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 Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie(trīskāršāterapija)

PegIntron kombinācijā ar ribavīrīnu 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 apakšpunktā).

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

Pieaugušie(divkāršāterapijaunmonoterapija)

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 stabili HIV infekciju (skatīt 4.4 apakšpunktā).

PegIntron kombinācija ar ribavīrīnu (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 ribavīrīna kombināciju vai alfa interferona monoterapiju (skatīt 5.1 apakšpunktā).

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.

Pediatrikāpopulācija (divkāršā 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.

Lemjot neatlikt ārstēšanu līdz pieaugušā vecumam, ir svarīgi ņemt vērā, ka kombinētā terapija izraisīja augšanas nomākumu. Nav skaidrs, vai augšanas nomākums ir atgriezenisks.

Lēmums par ārstēšanu jāpieņem individuāli (skatīt 4.4 apakšpunktā).

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 apakšpunktā).

- 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 apakšpunktā).
- 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 ribavīrīnu, bija 99 % (67/68; 1. pētījums) (skatīt 5.1 apakšpunktā). 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 apakšpunktā). 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.

Pediatrikā 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 µg/m²/nedēļā subkutāni kombinācijā ar ribavirīnu 15 mg/kg/dienā iekšķīgi divās dalītās devās ēdienreizes laikā (no rīta un vakarā).

Pediatrikā populācija (tikai divkāršā terapija) - Ārstēšanas ilgums

- 1. genotips:
ieteicamais divkāršās terapijas ilgums ir 1 gads. Ekstrapolējot klīniskos datus par pediatrikiem 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 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*	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5

89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

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.

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, 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 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.

Devas pielāgošanas vadlīnijas pie kombinētas terapijas

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

Laboratoriskie raksturlielumi	Jāsamazina tikai ribavirīna devas (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 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	-	≥ 1,0 x 10 ⁹ /l, un < 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1,0 x 10 ⁹ /l
Neitrofilie leikocīti	-	≥ 0,5 x 10 ⁹ /l, un < 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Trombocīti	-	≥ 25 x 10 ⁹ /l, un < 50 x 10 ⁹ /l (pieaugušajiem) ≥ 50 x 10 ⁹ /l, un < 70 x 10 ⁹ /l (bērniem un pusaudžiem)	< 25 x 10 ⁹ /l (pieaugušajiem) < 50 x 10 ⁹ /l (bērniem un pusaudžiem)
Tiešais bilirubīns	-	-	2,5 x 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 aspartāmamīnotransferāze (ASAT)	-	-	2 x sākotnējais līmenis un > 10 x NAR* 2 x sākotnējais līmenis un > 10 x 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 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 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	$\geq 0,5 \times 10^9/l$, 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
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

Minimālā izvade no pilnšīrtes 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 pieaugušiem 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 izvade no pilnšīrtes 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.

Īpašaspacientu 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 apakšpunktā). 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 uzmanīgāk attiecībā uz anēmijas rašanos.

Aknu funkcijas traucējumi

PegIntron terapijas drošība 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 apakšpunktā).

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 minētajām palīgvielām;
- Anamnēzē smaga sirds slimība, nestabila vai nekontrolēta sirds slimība pēdējo 6 mēnešu laikā (skatīt 4.4 apakšpunktā);
- 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 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 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, ieteicams pārtraukt PegIntron lietošanu, novērot pacientu un veikt atbilstošu psihiatrisku aprūpi.

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

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

- PegIntron lietošana kontraindicēta bērniem un pusaudžiem, kuriem anamnēzē ir smagi psihiski traucējumi (skatīt 4.3 apakšpunktā). 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 (skatīt 4.8 un 5.1 apakšpunktos). Dati par ilgāku laika periodu, kas pieejami par bērniem, ārstētiem ar kombinēto terapiju ar standarta interferonu/ribavirīnu, arī liecina par nozīmīgu augšanas aizturi (auguma procentīles samazināšanās par > 15 procentīlēm, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) 21 % bērnu, neskatoties uz to, ka pēc ārstēšanas pagājuši jau vairāk nekā 5 gadi.

Individuāls ieguvuma/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 apakšpunktos).

- Ir svarīgi ņemt vērā, ka kombinētā terapija izraisīja augšanas nomākumu, par kuras atgriezeniskumu nav pārliecības.
- 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. Nav datu par ilgtermiņa ietekmi uz dzimumnobriešanu.

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.

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.

Sirdsunasinsvadásistēma

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.

Aknudarbība

Tāpat kā lietojot visus interferonus, ārstēšana ar PegIntron jāpārtrauc pacientiem, kuriem paildzinās asinsreces raksturlielumi, kas var liecināt par aknu dekompensāciju

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 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.

Autoimūnas slimība

Ārstēšanas laikā ar alfa interferonu aprakstīti autoantiviēlu un 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 apakšpunktā).

Izmaiņas acīs

Pēc ārstēšanas ar alfa interferonu retos gadījumos novēroti oftalmoloģiski traucējumi, to vidū asinsizplūdumi tīklenē, eksudāti tīklenē un tīklenes artēriju vai vēnu aizsprostošanās (skatīt

4.8 apakšpunktā). 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/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).

Vielmaiņa 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 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 iznākumam. Papildus ārstēšana tikai ar alfa interferoniem vai kombinācijā ar ribavirīnu var izsaukt riska pieaugumu šādiem pacientiem. Pacienti 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, 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 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 ribavirīna kombināciju un zidovudīnu ārstētie pacienti ir pakļauti paaugstinātam anēmijas attīstības riskam, tādēļ šo kombināciju lietot vienlaikus ar zidovudīnu nav ieteicams (skatīt 4.5 apakšpunktā).

Pacienti ar mazu CD4 skaitu

Pacientiem ar vienlaikus esošām HCV/HIV infekcijām pieejams mazs datu par efektivitāti un drošību (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.

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 mutes 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.

Pacientu empēcorgāntransplantācijas

PegIntron drošība 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.

Citīnorādījumi

Saņēmti 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 $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
- Neitrofile leikocīti $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$
- 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 apakšpunktā).

Ilgtermiņa balstterapijas monoterapijas veidā

Klīniskā pētījumā pierādīts, ka alfa-2b peginterferons mazā devā (0,5 µg/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.

Svarīgā informācija par kāduno PegIntronsastāvdaļām

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

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

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vairāku devu pētījuma, kurā novērtēja P450 substrātus hroniska C hepatīta pacientiem, kas reizi nedēļā saņēma PegIntron (1,5 µg/kg) 4 nedēļas, rezultāti liecina par CYP2D6 un CYP2C8/9 aktivitātes pieaugumu. Netika novērotas aktivitātes izmaiņas CYP1A2, CYP3A4 vai N-acetiltransferāzei.

Alfa-2b peginterferons uzmanīgi jālieto vienlaikus ar medikamentiem, kuri metabolizē CYP2D6 un CYP2C8/9, īpaši ar tām, kam ir šaurs terapeitiskās darbības indekss, piemēram, varfarīnu, fenitoīnu (CYP2C9) un flekainīdu (CYP2D6).

Šos pētījumus daļēji var izmantot, lai uzlabotu samazinātās vielmaiņas funkcionālās aktivitātes, kas ir paredzamas pacientiem ar aknu iekaisumu un kuri ārstējas ar PegIntron. Tāpēc ir jāpievērš uzmanība,

nozīmējot PegIntron terapiju pacientiem ar hronisku hepatītu, kas ir ārstēti ar zālēm, kurām ir šaurs terapeitiskās darbības indekss un jutīgums pret viegliem aknu vielmaiņas traucējumiem.

Vairākdevu farmakokinētikas pētījumos nenovēroja farmakokinētisku mijiedarbību starp PegIntron un ribavirīnu.

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, kuri saņem lielu metadona devu.

Vienlaikus HCV/HIV infekcija

Nukleozīdu analogi: Lietojot nukleozīdu analogus vienus pašus vai kombinācijā ar citiem nukleozīdiem, var rasties laktātacidoze. Farmakoloģiskos pētījumos *in vitro* ribavirīns palielina purīna nukleozīdu fosforilizētos metabolītus. Šī darbība var radīt potenciālu laktātacidozes risku, kuru izraisa purīna nukleozīdu analogi (piem., didanozīns vai abakavīrs). Ribavirīna un didanozīna vienlaicīga lietošana netiek rekomendēta. Ir bijuši ziņojumi par mitohondriālo toksicitāti, īpaši laktātacidozi 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 apakšpunktā). 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.

Tebivudīns

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

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Sievietesreproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiemunsievietēm

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. Pacientiem vīriešiem vai viņu reproductīvā 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 reproductīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). 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.

Kombinēta 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 zīdāinim, 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

Drošuma 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 **4. 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 **4. tabulā**, sistematizējot pēc orgānu sistēmas un izmantojot šādus sastopamības biežuma apzīmējumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$), retāk ($\text{no } \geq 1/1\ 000 \text{ līdz } < 1/100$), reti ($\text{no } \geq 1/10\ 000 \text{ līdz } < 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) vai nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

4. 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 infekcijas, gripa, augšējo elpceļu infekcija, bronhīts, herpes simplex, sinusīts, vidusauss iekaisums, rinīts
Retāk	Infekcija injekcijas vietā, dziļo elpceļu infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Anēmija, neitropēnija

Bieži	Hemolītiskā anēmija, leikopēnija, 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
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	Disfonija, 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
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	Čūlainis kolīts
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	Sūtvensa-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)

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 apakšpunktā).

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

Lietojot alfa interferonus, reti tika novēroti oftalmoloģiski traucējumi, tajā skaitā retinopātijas (ieskaitot makulāro tūsku), 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 apakšpunktā).

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 apakšpunktā).

Vienlaikus ar HCV/HIV inficētiem pacientiem

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 laktācidozi HIV pozitīviem pacientiem, kas saņēma NRTI shēmu un ar to saistītu ribavirīnu vienlaikus esošas HCV infekcijas gadījumā (skatīt 4.4 apakšpunktā).

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 apakšpunktā). 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 leukocītu 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 ribavīrīnu 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 ribavīrīnu, netika novērota negatīva ietekme uz HIV virēmijas kontroli terapijas vai novērošanas laikā. Pieejams maz datu par drošību (N = 25) vienlaikus ar divām infekcijām inficētiem pacientiem ar CD4+ šūnu skaitu < 200/μl (skatīt 4.4 apakšpunktā).

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 ribavīrīna kombinētai toksiskai ietekmei.

Pediatrikāpopulācija

Drošuma profila apkopojums

Klīniskā pētījumā, kurā 107 bērni un pusaudži (no 3 līdz 17 gadu vecumam) tika ārstēti ar PegIntron un ribavīrīna 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 pediatrikiem pacientiem saistītas specifiskas bažas par aizkavētu augšanu. Līdz 48 nedēļas ilgā kombinētā terapijā ar PegIntron un ribavīrīnu tika novērota aizkavēta augšana, un tās atgriezeniskums nav zināms (skatīt 4.4 apakšpunktā). Terapijas laikā novājēšana un aizkavēta augšana tika novērota ļoti bieži (ārstēšanas beigās vidējais mazinājums, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, ķermeņa masas un auguma procentlēm bija attiecīgi par 15 un 8 procentlēm), 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 procentlēm, un 20 % bērnu aizvien bija nomākta augšana (augšanas ātrums < 3. procentīli). Pamatojoties uz šī pētījuma ilgāka laika novērošanas perioda starpposma analīzes datiem, 22 % (16/74) bērnu auguma procentīle samazinājās par > 15 procentlēm, un no tiem 3 (4 %) bērniem auguma procentīles samazinājums bija > 30 procentīles, neraugoties uz terapijas nelietošanu ilgāk nekā 1 gadu. Pēc ilgāka laika novērošanas pirmajā gada sevišķi izteiktas vidējās auguma procentīles mazinājums bija pirmspubertātes vecuma bērniem (skatīt 4.4 apakšpunktā).

Šajā pētījumā izplatītākās blakusparādības visiem pētījuma dalībniekiem bija drudzis (80 %), galvassāpes (62 %), neitropēnija (33 %), nespēks (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 levotiroksīnu hipotireozes/paaugstināta TSH līmeņa ārstēšanai.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulā

Pētījumā, kurā bērni un pusaudži tika ārstēti ar PegIntron un ribavīrīna kombināciju, ziņotas šādas ar terapiju saistītās blakusparādības. **5. tabulā** tās norādītas orgānu sistēmu klasifikācijas un sastopamības biežuma grupās (ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (no ≥ 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.

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

Infekcijas un infestācijas	
Bieži	Sēnīšinfekcija, gripa, mutes dobuma herpes infekcija, vidusauss

Retāk	iekaisums, streptokoku izraisīts faringīts, nazofaringīts, sinusīts Pneimonija, askaridoze, enterobioze, herpes zoster, 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 ^s , pašnāvības mēģinājums ^s , 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, letarģija, parestēzija, hipoestēzija, psihomotorā 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	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 ievadišanas 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	Pozitīvs rezultāts antitiroīdo 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 pārmaiņu 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 apakšpunktā). Lai arī dažiem pacientiem, kuri klīniskā pētījuma laikā tika ārstēti ar PegIntron un ribavirīna kombināciju, tika novērotas laboratorisko rādītāju pārmaiņas, tās atjaunojās sākotnējā līmenī dažu nedēļu laikā pēc terapijas beigām.

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 drošības 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, ATĶ 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 pērtiķu sugas, piemēram, Rēzus pērtiķi, ir jutīgi pret farmakodinamisko stimulāciju, lietojot cilvēka 1. tipa interferonu.

Pēc saistīšanās ar šūnas membrānu interferons 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 citotoksicitātes 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 veselīgiem cilvēkiem, vērtējot temperatūras pārmaiņas mutē, efektoro olbaltumu, piemēram, seruma neopterīna 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 neopterīna koncentrācija serumā palielinājās atkarā no devas. Neitrofilo leukocītu un leukocītu skaita samazināšanās 4. nedēļas beigās korelēja ar PegIntron devu.

Klīniskā efektivitāte un drošība – 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 neārstēti 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 **(6. 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 (**6. tabula**), īpaši ar 1. genotipa vīrusiem inficētiem pacientiem (**7. 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 (**7. tabula**), turklāt atbildreakcijas pakāpe pacientiem, kas saņēma ribavirīnu > 13,2 mg/kg, bija vēl augstāka.

6. tabula. Vēlino 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

7. 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	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 mikrograms/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) (**8. tabula**). Divdesmit četriem % pacientu bija tiltveida fibroze vai ciroze (*Knodell 3/4*).

8. 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 atkarība 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 starposmos 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 vēlīnās atbildreakcijas pakāpi (11/11) un zemāku recidīva riska pakāpi (0/11 salīdzinājumā ar 7/96 pēc 24 ārstēšanas nedēļām).

48 nedēļas ilgas terapijas drošība 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 9. tabulu).

9. 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 PKR, 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 $< 2 \log_{10}$).

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 %.

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 (10. tabula).

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

Līdz 4. nedēlai*** (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. nedēlai** * (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. nedēlai (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 vēlinai 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 **11. 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 (Amplivior), kas tika ārstēti 24 nedēļas ar 6 mēnešu ilgu turpmākas novērošanas periodu.

11. 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) ^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)	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, 1 000 mg pacientiem ar ķermeņa masu 60 – 75 kg un 1 200 mg pacientiem ar ķermeņa masu > 75 kg.

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

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

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 (**12. tabula**).

12. 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 (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)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	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 (50/77) 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	9,9 (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; 84,0	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; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5; 16,7
2./3.	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4.	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
META VIR 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). Pacientiem, 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 %.

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

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 tikai 3 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 drošība – pediatrikā 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 µg/m² 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 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 ir rūpīgi jāapsver (skatīt 4.1, 4.4 un 4.8 apakšpunktos). Pētījumu rezultāti ir apkopoti **13. tabulā**.

**13. 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.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

PegIntron ir labi raksturots alfa-2b interferona 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 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 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 %).

Nierufunkcijastraucējumi

Nieru klīrenss veido 30 % no kopējā PegIntron klīrensa. Vienreizējas devas (1,0 mikrograms/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 apakšpunktos). Pacientus, kuriem kreatinīna klīrenss < 50 ml/minūtē, nedrīkst ārstēt vienlaicīgi ar PegIntron un ribavirīna kombināciju (divkāršā vai trīskāršā terapija) (skatīt 4.3 apakšpunktā).

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 apakšpunktā).

Aknufunkcijastraucējumi

PegIntron farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

Gadosvecākiecilvēki(>65 gadus veci)

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

Pediatrikāpopulācija

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 standartizētā PegIntron deva ir 60 µg/m² nedēļā, decimālogaritmiski 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.

Interferonuneutralizējošifaktori

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

Izdalīšanāsarsēklasšķidrums

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

5.3 Preklīniskie dati par drošību

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 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* mutāģenēzes testos.

PegIntronplusribavirīns

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 ZA 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

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

6.3 Uzglabāšanas laiks

Pirmsizšķīdināšanas

3 gadi.

Pēcizšķīdināšanas

Pierādīts, ka lietošanas laikā preparāts ir ķīmiski un fizikāli stabils 24 h 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) kārtidzā, kas nodalīts ar brombutila gumijas virzuli. Kārtidzns no viena gala ir noslēgts ar polipropilēna vāciņu, kas satur bromobutila gumijas ieliktni, un no otra gala ar bromobutila gumijas korķi.

PegIntron ir pieejams sekojošu iepakojumu veidā:

- 1 pildspalvveida pilnšļirce (CLEARCLICK), kas satur pulveri un šķīdinātāju injekciju šķīduma pagatavošanai, 1 adata („uzspiežamā adata”), 2 tīrīšanas tamponi;
- 4 pildspalvveida pilnšļirces (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).

Katras pildspalvveida pilnšļirces (CLEARCLICK) saturs ir jāizšķīdina šķīdinātājā (ūdens injekcijām) divkameru kārtidzā, 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 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 Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/00/131/031
EU/1/00/131/032
EU/1/00/131/034
EU/1/00/131/035
EU/1/00/131/036
EU/1/00/131/038
EU/1/00/131/039
EU/1/00/131/040
EU/1/00/131/042
EU/1/00/131/043
EU/1/00/131/044
EU/1/00/131/046
EU/1/00/131/047
EU/1/00/131/048
EU/1/00/131/050

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās apstiprināšanas datums: 2000. gada 25. maijs
Atjaunošanas datums: 2010. gada 25. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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