

Ravimil on müügiluba lõppenud

ILISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PegIntron 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
PegIntron 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
PegIntron 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
PegIntron 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
PegIntron 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

PegIntron 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Iga viaal sisaldab valgu baasil mõõdetuna 50 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.
Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga viaal 50 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

PegIntron 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Iga viaal sisaldab valgu baasil mõõdetuna 80 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.
Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga viaal 80 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

PegIntron 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Iga viaal sisaldab valgu baasil mõõdetuna 100 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.
Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga viaal 100 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

PegIntron 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Iga viaal sisaldab valgu baasil mõõdetuna 120 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.
Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga viaal 120 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

PegIntron 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Iga viaal sisaldab valgu baasil mõõdetuna 150 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.
Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga viaal 150 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

Toimeaine on rekombinantse alfa-2b-interferooni* ja monometoksüpolüetüleenglükooli kovalentne konjugaat. Selle toote potentsust ei tohiks võrrelda teiste sama ravimirühma pegüleeritud või mittepegüleeritud valkudega (vt lõik 5.1).

* toodetud rDNA tehnoloogia abil *E. coli* rakkudes, milles on inimese leukotsüüdist pärineva alfa-2b-interferooni geeni kaudu geneetiliselt töödeldud plasmidi hübriid.

Teadaolevat toimet oma vabaltained

Iga viaal sisaldab 0,5 ml vett ja 40 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

valge pulber.

Selge ja värvitu lahusti.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Näidustused

Täiskasvanud (kolmikravi)

PegIntron kombinatsioonis ribaviriini ja botsepreviiriga (kolmikravi) on näidustatud kroonilise hepatiit C genotüüp 1 nakkuse raviks kompenseeritud maksahaigusega (18-aastastel ja vanematel) täiskasvanutel, kes ei ole eelnevalt ravi saanud või kelle eelnev ravi ebaõnnestunud (vt lõik 5.1).

Palun tutvuge ribaviriini ja botsepreviiri ravimi omaduste kokkuvõtetega, kui PegIntron'i hakatakse kasutama kombinatsioonis nende ravimitega.

Täiskasvanud (kaksik- ja monoravi)

PegIntron on näidustatud kroonilise hepatiit C raviks (18-aastastel ja vanematel) täiskasvanutel, kellel on hepatiit C viiruse RNA (HCV-RNA) positiivne, sealhulgas kompenseeritud tsirroosiga patsiendid, kes on koinfitseerunud kliiniliselt stabiilse HIV-ga (vt lõik 4.4).

PegIntron kombinatsioonis ribaviriiniga (kaksikravi) on näidustatud kroonilise hepatiit C nakkuse raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole eelnevalt ravi saanud, sealhulgas patsientidel, kellel esineb kliiniliselt stabiilne HIV koinfektsioon ja täiskasvanud patsientidel, kelle eelnev alfa-interferooni (pegüleeritud või mittepegüleeritud) ja ribaviriini kombinatsioonravi või alfa-interferooni monoravi on ebaõnnestunud (vt lõik 5.1).

Monoteraapia interferooni, sh PegIntron'iga, on näidustatud peamiselt ribaviriini talumatuse või vastunäidustuse puhul.

Palun tutvuge ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttega, kui PegIntron'i hakatakse kasutama kombinatsioonis ribaviriiniga.

Lapsed (kaksikravi)

PegIntron on näidustatud kombinatsioonravi koos ribaviriiniga kroonilise hepatiit C raviks eelnevalt ravimata 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui ei esine maksafunktsiooni dekompensatsiooni ja kui HCV-RNA on positiivne.

Kui otsustatakse ravi mitte edasi lükata täiskasvanueani, on tähtis arvestada, et kombinatsioonravi on põhjustanud kasvu pärssumist, mis mõnel patsiendil võib olla pöördumatu. Otsus ravi alustamiseks tuleb teha iga juhtumi korral eraldi (vt lõik 4.4).

Kasutades PegIntron'i kombinatsioonis ribaviriiniga, tutvuge ribaviriini kapslite või suukaudse lahuse ravimi omaduste kokkuvõttega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi võib alustada ja jälgida ainult arst, kellel on kogemusi C-hepatiidi patsientide ravimisel.

Annustamine

PegIntron'i manustatakse nahaaluse süstina üks kord nädalas. Täiskasvanutele manustatav annus sõltub sellest, kas seda kasutatakse kombinatsioon- (kaksik- või kolmikravina) või monoteraapiana.

PegIntron'i kombinatsioonravi (kaksik- või kolmikravi)

Kaksikravi (PegIntron ribaviriiniga): on näidustatud kõigil täiskasvanud patsientidel ning 3-aastastel ja vanematel lastel.

Kolmikravi (PegIntron ribaviriini ja botsepreviiriga): on näidustatud kroonilise hepatiit C genotüüp 1 nakkusega täiskasvanud patsientidel.

Täiskasvanud – manustatav annus

PegIntron 1,5 µg/kg/nädalas kombinatsioonis ribaviriini kapslitega.

PegIntron'i 1,5 µg/kg ja kombinatsioonis kasutatava ribaviriini annused võib manustada patsiendi kehakaalule vastavate PegIntron'i tugevuste kaupa kooskõlas tabeliga 1. Ribaviriini kapsleid manustatakse suukaudselt iga päev kaheks annuseks jagatuna koos toiduga (hommikul ja õhtul).

Tabel 1 Annustamine kombinatsioonravi korral*

Kehakaal (kg)	PegIntron		Ribaviriini kapslid	
	PegIntron'i tugevus (µg/0,5 ml)	Manustada 1 kord nädalas (ml)	Ribaviriini ööpäevane annus (mg)	Kapslite arv (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	1000	5 ^b
76-80	120	0,5	1000	5 ^b
81-85	120	0,5	1200	6 ^c
86-105	150	0,5	1200	6 ^c
> 105	150	0,5	1400	7 ^d

a: 2 hommikul, 2 õhtul

b: 2 hommikul, 3 õhtul

c: 3 hommikul, 3 õhtul

d: 3 hommikul, 4 õhtul

* Kolmikravis manustatava botsepreviiri täpse annuse osas tutvuge botsepreviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

Täiskasvanud – ravi kestus – eelnevalt ravimata patsiendid

Kolmikravi: tutvuge botsepreviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

Kaksikravi: püsiva viroloogilise ravivastuse eelnevalt ravimata patsiendid: genotüüp 1 viirusega infitseeritud patsientidel, kellel ei ole saavutatud HCV-RNA allpool määramispiiri või kellel ei avaldu adekvaatset viroloogilist ravivastust 4. või 12. ravinädalal, ei õnnestu püsivat viroloogilist ravivastust tõenäoliselt saavutada ja neil tuleks kaaluda ravi lõpetamist (vt ka lõik 5.1).

• Genotüüp 1:

- Patsientidel, kellel on HCV-RNA allpool määramispiiri 12. ravinädalal, jätkatakse ravi täiendavalt 9 kuu vältel (st kokku 48 nädalat).

- Patsientidel, kellel on 12. ravinädalal määratav, kuid algtasemega võrreldes ≥ 2 log võrra vähenenud HCV-RNA tase, peab seda uuesti määrama 24. ravinädalal ja juhul kui HCV-RNA on allpool määramispiiri, tuleb jätkata täieliku ravikuuriga (st kokku 48 nädalat). Kui HCV-RNA on 24. ravinädalal siiski veel määratav, peab kaaluma ravi lõpetamist.

- Genotüüp 1 viirusega infitseeritud ja madala viiruskoopiarte arvuga ($< 600\,000$ RÜ/ml) patsientide alagrupi, kelle HCV-RNA muutub negatiivseks 4. ravinädalal ja püsib HCV-RNA negatiivseks 24. nädalal, ravi võib peatada pärast 24. ravinädalat või jätkata täiendavalt 24 nädalat (st ravi kestab kokku 48 nädalat). 24 nädalat kestev ravi võib olla seotud suurema retsidiivide esinemise riskiga kui 48 nädalat kestev ravi (vt lõik 5.1).

Genotüübid 2 või 3:

soovitav on ravida kõiki patsiente kaksikraviga 24 nädalat, välja arvatud HCV/HIV koinfitseerunud patsiendid, kes peaksid saama ravi 48 nädalat.

• Genotüüp 4:

genotüüp 4 viirusega nakatunud patsiente on üldiselt raske ravida ja vähesed uuringuandmed (n = 66) viitavad, et sobivaim ravi kestus kaksikravi puhul on sarnane genotüübile 1.

Täiskasvanud – ravi kestus – HCV/HIV koinfektsioon

Kaksikravi: soovitav kaksikravi kuuri pikkus HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientide puhul on 48 nädalat, sõltumata genotüübist.

Ravivastuse saavutamise ja mittesaavutamise ennustatavus HCV/HIV koinfektsiooni korral – varane viroloogiline ravivastus 12. nädalaks, mis on defineeritud kui viiruskoopiate arvu vähenemine kahe astme võrra logaritmilisel skaalal või HCV-RNA muutumine negatiivseks (allpool määramispiiri), ennustab püsiva ravivastuse saamise tõenäosust. HIV/HCV-ga koinfitseerunud patsientidel, kes said PegIntron'i kombinatsioonis ribaviriiniga, oli püsiva ravivastuse negatiivne ennustatavuse määr 99% (67/68; Uuring 1) (vt lõik 5.1). HIV/HCV-ga koinfitseerunud patsientidel, kes said kaksikravi, täheldati positiivset ennustatavuse määra 50% (52/104; Uuring 1).

Täiskasvanud – ravi kestus – korduv ravi

Kolmikravi: tutvuge botsepreviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

Kaksikravi: püsiva viroloogilise ravivastuse ennustatavus – kõik patsiendid, sõltumata genotüübist, kelle seerumi HCV-RNA on allpool määramispiiri 12. nädalal, peavad saama kaksikravi 48 nädalast. Korduvat ravi saavatel patsientidel, kes ei ole saanud viroloogilist ravivastust (st HCV-RNA allpool määramispiiri) 12. ravinädalaks, tõenäoliselt ei õnnestu püsivat viroloogilist ravivastust saavutada pärast 48 nädalat (vt ka lõik 5.1).

Korduva ravi efektiivsust kestusega enam kui 48 nädalat pegüleeritud alfa-2b-interferooni ja ribaviriini kombinatsiooniga eelnevalt ravile mitteallunud genotüübiga 1 patsientidel ei ole uuritud.

Lapsed (ainult kaksikravi) – manustatav annus

PegIntroni annus 3-aastastele ja vanematele lastele ning noorukieas patsientidele määratakse keha pindala järgi ning ribaviriini annus kehakaalu järgi. PegIntron'i soovitatav annus on 60 µg/m²/nädalas subkutaanselt kombinatsioonis ribaviriini annusega 15 mg/kg/ööpäevas suu kaudu, manustatuna koos toiduga jagatuna kaheks annuseks (hommikul ja õhtul).

Lapsed (ainult kaksikravi) – ravi kestus

- Genotüüp 1:
Kaksikravi soovitatav kestus on 1 aasta. Kliiniliste andmete ekstrapolatsiooni järgi kombinatsioonravist lastel, kes said kombinatsioonravi standardinterferooniga (alfa-2b-interferooni/ribaviriini negatiivne ennustatav tulemus 96%), ei õnnestu patsientidel, kel ei ole saavutatud viroloogilist ravivastust 12. nädalaga, püsivat viroloogilist ravivastust tõenäoliselt saavutada. Seetõttu on soovitatav, et lapse- ja noorukieas patsientidel, kes saavad PegIntron'i/ribaviriini kombinatsiooni, katkestataks ravi, kui neil 12. ravinädalal HCV-RNA on langenud < 2 log₁₀ võrreldes ravielsega, või kui 24. ravinädalal on neil HCV-RNA tuvastatav.
- Genotüüp 2 või 3:
Kaksikravi soovitatav kestus on 24 nädalat.
- Genotüüp 4:
PegIntron'i/ribaviriini kliinilises uuringus said ravi ainult 5 last ja noorukit, kellel oli genotüüp 4. Kaksikravi soovitatav kestus on 1 aasta. On soovitatav, et lapse- ja noorukieas patsientidel, kes saavad PegIntron'i/ribaviriini kombinatsiooni, katkestataks ravi, kui neil 12. ravinädalal HCV-RNA on langenud < 2 log₁₀ võrreldes ravielsega, või kui 24. ravinädalal on neil HCV-RNA tuvastatav.

PegIntron'i monoterapia – täiskasvanud

Manustatav annus

Monoterapiana manustatakse PegIntron'i annuses 0,5 või 1,0 µg/kg/nädalas. Olemasolev väikseima tugevusega PegIntron on 50 µg/0,5 ml, seetõttu tuleb välja kirjutatud 0,5 µg/kg/nädalas annust kohandada vastavalt tabelile 2. Annusele 1,0 µg/kg/nädalas tuleb kohaldada samasugust muutmist või kasutada alternatiivseid tugevusi vastavalt tabelile 2. PegIntron'i monoterapiat HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientidel ei uuritud.

Tabel 2 Annustamine monoterapia korral

Kehakaal (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	PegIntron'i tugevus (µg/0,5ml)	Manustada 1 kord nädalas (ml)	PegIntron'i tugevus (µg/0,5ml)	Manustada 1 kord nädalas (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

Minimaalne süstlist väljastatav kogus on 0,2 ml.

* Peab kasutama viaali.

** Patsientidele > 120 kg tuleb PegIntron'i annus arvutada vastavalt individuaalse patsiendi kehakaalule. Vajalik võib olla erinevate PegIntron'i annuste tugevuste ja mahtude kombineerimine.

Ravi kestus

Patsientidel, kes said viroloogilise ravivastuse 12. ravinädalaks, jätkatakse ravi täiendava 3 kuu vältel (st ravi kestab kokku 6 kuud). Otsus ravi pikendamise kohta ühe aastani peaks põhinema teiste prognostilistel faktoritel (nt genotüüp, vanus > 40 aasta, meessugu, sildfibroos).

Annuse korrigeerimine kõigi patsientide puhul (mono- ja kombinatsioonravi)

Kui PegIntron'i monoterapia või kombinatsioonravi ajal ilmneb tõsiseid kõrvaltoimeid või kõrvalekaldeid laboratoorsetes näitajates, tuleb PegIntron'i ja/või ribaviriini annust korrigeerida kõrvaltoimete taandumiseni. Botsepreviiri annuse vähendamist ei soovitata. Botsepreviiri ei tohi manustada ilma PegIntron'i ja ribaviriinita.

Kuna ravivastuse saavutamisel võib olla oluline osa raviskeemist kinnipidamisel, peab PegIntron'i ja ribaviriini annus olema võimalikult sarnane soovitatud standardannusele. Juhendid annuse muutmiseks on välja töötatud kliinilistes uuringutes.

Annuse vähendamise juhend kombinatsioonravi korral

Tabel 2a Annuse korrigeerimise juhend kombinatsioonravi korral vastavalt laboratoorsetele parameetritele

Laboratoorsed näitajad	Vähendada ainult ribaviriini ööpäevast annust (vt märkus 1), kui	Vähendada ainult PegIntron'i annust (vt märkus 2), kui	Lõpetada kombinatsioonravi, kui
Hemoglobiin	$\geq 8,5$ ja < 10 g/dl	-	$< 8,5$ g/dl
Täiskasvanud: hemoglobiin püsiva südamehaigusega patsiendi puhul	≥ 2 g/dl alanemine hemoglobiini näidus ükaskõik millise 4-nädalase perioodi jooksul ravi käigus (püsiv annuse vähendamine)		< 12 g/dl pärast neljanädalast annuse vähendamist
Lapsed ja noorukid: ei ole kohaldatav			
Leukotsüüdid	-	$\geq 1,0 \times 10^9/l$ ja $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$
Neutrofiilid	-	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ ja $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombotsüüdid	-	$\geq 25 \times 10^9/l$ ja $< 50 \times 10^9/l$ (täiskasvanud) $\geq 50 \times 10^9/l$ ja $< 70 \times 10^9/l$ (lapsed ja noorukid)	$< 25 \times 10^9/l$ (täiskasvanud) $< 50 \times 10^9/l$ (lapsed ja noorukid)
Bilirubiin – otsene	-	-	$2,5 \times \text{ULN}^*$
Bilirubiin – kaudne	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (> 4 nädala jooksul)
Seerumi kreatiniin	-	-	$> 2,0$ mg/dl

Kreatiniini kliirens	-	-	Lõpetada ravi Rebetol'iga, kui CrCL < 50 ml/min
Alaniinaminotransferaas (ALAT) või aspartaataminotransferaas (ASAT)	-	-	2 x normaaltase ja > 10 x ULN* 2 x normaaltase ja > 10 x ULN*

* ULN – normaalse taseme ülemine piir.

Märkus 1: ribaviriini annust täiskasvanud patsientidele vähendatakse esimesel korral 200 mg võrra ööpäevas (välja arvatud patsientidel, kes saavad 1400 mg, kellel tuleb annust vähendada 400 mg võrra ööpäevas). Vajadusel vähendatakse ribaviriini teist annust täiendavalt 200 mg võrra ööpäevas. Patsiendid, kelle ribaviriini ööpäevane annus on vähendatud 600 mg-ni, saavad ühe 200 mg kapsli hommikul ja kaks 200 mg kapslit öhtul.

Lapse- ja noorukieas patsientidel vähendada ribaviriini annust 1. korral 12 mg-ni/kg/ööpäevas, 2. korral vähendada ribaviriini annust 8 mg-ni/kg/ööpäevas.

Märkus 2: PegIntron'i annust täiskasvanud patsientidele vähendatakse esimesel korral 1 µg-ni/kg/nädalas. Vajadusel vähendatakse PegIntron'i teist annust 0,5 µg-ni/kg/nädalas. PegIntron'i monoteeraapiat saavate patsientide jaoks: annuse vähendamise kohta vt lõiku annuse vähendamise juhendiga monoteeraapia korral.

Lapse- ja noorukieas patsientidel vähendada PegIntron'i annust 1. korral 40 µg-ni/m²/nädalas, 2. korral vähendada PegIntron'i annust 20 µg-ni/m²/nädalas.

Täiskasvanutel võib PegIntron'i annust alandada, vähendades valia kirjutatud annust või kasutades madalamat annust, nagu näidatud tabelis 2b. PegIntron'i annuse vähendamine lastel ja noorukitel saavutatakse, kohandades soovitatud annust kaheastmelises protsessis esialgselt algannuselt 60 µg/m²/nädalas kuni annuseni 40 µg/m²/nädalas ja siis vajadusel annuseni 20 µg/m²/nädalas.

Tabel 2b Kaheastmeline PegIntron'i annuse vähendamine kombinatsioonravi korral täiskasvanutel

Esimene annuse vähendamine PegIntron 1 µg/kg-le				Teine annuse vähendamine PegIntron 0,5 µg/kg-le			
Kehakaal (kg)	PegIntron'i tugevus (µg/0,5 ml)	Manustatav PegIntron'i kogus (µg)	Manustatav PegIntron'i maht (ml)	Kehakaal (kg)	PegIntron'i tugevus (µg/0,5 ml)	Manustatav PegIntron'i kogus (µg)	Manustatav PegIntron'i maht (ml)
< 40	50	50	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

Annuse vähendamise juhend PegIntron'i monoteeraapia korral täiskasvanutel

PegIntron'i monoteeraapiat saavate patsientide annuse korrigeerimise juhendid täiskasvanutel on näidatud tabelis 3a.

Tabel 3a Annuse korrigeerimise juhend PegIntron'i monoteeraapia korral täiskasvanutel vastavalt laboratoorsele parameetritele

Laboratoorsed näitajad	Vähendada PegIntron'i <u>annust poole võrra</u> , kui:	Lõpetada PegIntron'i ravi, kui:
Neutrofiidid	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ ja $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$

Trombotsüüdid	$\geq 25 \times 10^9/l$ ja $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$
---------------	---	----------------------

PegIntron'i monoterapiat annuses 0,5 µg/kg saavatel täiskasvanud patsientidel võib annust alandada, vähendades välja kirjutatud annust poole võrra, nagu näidatud tabelis 3b.

Tabel 3b PegIntron'i vähendatud annus (0,25 µg/kg) 0,5 µg/kg monoterapia korral täiskasvanutel

Kehakaal (kg)	PegIntron'i tugevus (µg/0,5 ml)	Manustatava PegIntron'i kogus (µg)	Manustatava PegIntron'i maht (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	0,32

Minimaalne süstlist väljastatav kogus on 0,2 ml.

* Peab kasutama viaali.

** Patsientidele > 120 kg tuleb PegIntron'i annus arvutada vastavalt individuaalse patsiendi kehakaalule. Vajalik võib olla erinevate PegIntron'i annuse tugevuste ja mahtude kombineerimine.

PegIntron'i monoterapiat annuses 1,0 µg/kg saavatel täiskasvanud patsientidel võib annust alandada välja kirjutatud annust poole võrra vähendades või kasutades mahtu poolt annust, nagu näidatud tabelis 3c.

Tabel 3c PegIntron'i vähendatud annus (0,5 µg/kg) 1,0 µg/kg monoterapia korral täiskasvanutel

Kehakaal (kg)	PegIntron'i tugevus (µg/0,5 ml)	Manustatava PegIntron'i kogus (µg)	Manustatava PegIntron'i maht (ml)
30–35	50*	15	0,15
36–45	50	20	0,20
46–56	50	25	0,25
57–72	80	32	0,2
73–88	50	40	0,4
89–106	50	50	0,5
> 107–120**	80	64	0,4

Minimaalne süstlist väljastatav kogus on 0,2 ml.

* Peab kasutama viaali.

** Patsientidele > 120 kg tuleb PegIntron'i annus arvutada vastavalt individuaalse patsiendi kehakaalule. Vajalik võib olla erinevate PegIntron'i annuse tugevuste ja mahtude kombineerimine.

Patsientide erisuhmad

Neerukahjustus

Monoterapia

PegIntron'i tuleb ettevaatusega kasutada mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidel.

Patsientidel, kellel esineb mõõdukas neeru funktsioonihäire (kreatiniini kliirens 30–50 ml/minutis), tuleb PegIntron'i algannust vähendada 25%. Raske neeru funktsioonihäirega patsientidel (kreatiniini kliirens 15–29 ml/minutis) tuleb PegIntron'i algannust vähendada 50%. Puuduvad andmed PegIntron'i kasutamise kohta patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 15 ml/minutis (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsiente, sealhulgas hemodialüüsil olevaid, tuleb hoolikalt jälgida. Juhul kui neerufunktsioon langeb ravi ajal, tuleb PegIntron'i ravi katkestada.

Kombinatsioonravi

Patsiente, kelle kreatiniini kliirens on < 50 ml/minutis, ei tohi ravida, kombineerides PegIntron'i ribaviriiniga (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõte). Manustamisel kombinatsioonravis tuleb neerukahjustusega patsiente hoolikamalt jälgida aneemia tekkimise suhtes.

Maksakahjustus

PegIntron'iga ravimise ohutust ja efektiivsust ei ole veel uuritud raske maksa düsfunktsiooniga patsientidel, seetõttu ei tohi PegIntron'i nende patsientide puhul kasutada.

Eakad (≥ 65 aasta vanused)

Ilmsed vanusest sõltuvad PegIntron'i farmakokineetika muutused puuduvad. Andmete põhjal, mis pärinevad PegIntron'i ühekordse annuse manustamisest eakatele inimestele, ei ole vaja PegIntron'i annust vanuse tõttu muuta (vt lõik 5.2).

Lapsed

PegIntron'i võib kasutada kombinatsioonis ribaviriiniga 3-aastastel ja vanematel lastel.

Manustamisviis

PegIntron'i tuleb manustada ühe subkutaanse süstena. Ravimpreparaadi käsitsemise juhised vt lõik 6.6. Patsiendid võivad endale PegIntron'i ise süstida, kui nende arst otsustab, et see on sobiv ja vastavalt vajadusele tehakse meditsiinilist järelevalvet.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, mis tahes interferooni või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.
- Eelnevalt esinenud raske südamehaigus, kaasa arvatud ebastabiilne või ravile allumatu südamehaigus viimase 6 kuu jooksul (vt lõik 4.1).
- Rasked ja nõrgendavad meditsiinilised seisundid.
- Autoimmuunne hepatiit või anamneesis esinenud autoimmuunne haigus.
- Raske maksafunktsiooni häire või dekompenseeritud maksatsirroos.
- Ravile allumatu kilpnäärme haigus.
- Epilepsia ja/või kesknärvisüsteemi (KNS) funktsioonihäire.
- HCV/HIV-ga patsiendid, kellel esineb tsirroos ja Child-Pugh' skoor on ≥ 6.
- PegIntron'i kombineerimine tebhivudiiniga.

Lapsed

- Raske psühhiaatiline haigus, eeskätt raske depressioon, enesetapumõtted või enesetapukatse (ka anamneesis).

Kombinatsioonravi

Kui PegIntron'i tuleb manustada kombinatsioonravina patsientidele, kellel on krooniline hepatiit C, tutvuge ka ribaviriini ja botsepreviiri ravimi omaduste kokkuvõtetega.

4.4 Ettehoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Psühhiaatrilised seisundid ja kesknärvisüsteem (KNS)

Mõnede patsientide puhul on PegIntron'iga ravimise ajal ning isegi pärast ravi katkestamist järgneva üldjuhul 6-kuulise perioodi jooksul täheldatud tõsiseid KNS-i häireid, eeskätt depressiooni, enesetapumõtteid ja enesetapukatseid. Alfainterferoonide kasutamisel on täheldatud ka teisi KNS-i häireid nagu agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu, näiteks mõrvamõtted), bipolaarsed häired, maania, segasusseisund, vaimse seisundi häired. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida psühhiaatriliste häirete sümptomite tekke suhtes. Selliste sümptomite ilmnemisel peab raviarst, võttes arvesse nende soovimatute kõrvaltoimete potentsiaalset ohtlikkust, kaaluma vajadusel ravi muutmist. Juhul kui psühhiaatrilised sümptomid on püsivad või süvenevad või kui on täheldatud enesetapu- või tapmismõtteid, on soovitatav ravi PegIntron'iga katkestada ning patsienti jälgida, vajadusel koos psühhiaatrilise sekkumisega.

Patsiendid, kellel esineb või anamnestiliselt on esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid

Kui ravi alfa-2b-peginterferooniga on osutunud vajalikuks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb või on varem esinenud raskekujulisi psühhiaatrilisi häireid, tohib seda alustada ainult pärast psühhiaatrilise häire individualiseeritud diagnoosimist ja ravi.

- PegIntron'i kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kellel esineb või on anamneesis raskeid psühhiaatrilisi seisundeid (vt lõik 4.3). Laste ja noorukite hulgas, keda raviti alfa-2b-interferooniga kombinatsioonis ribaviriiniga, teatati ravi jooksul ja 6-kuulise jälgimisperioodi jooksul pärast ravi enesetapumõtetest või -katsetest palju sagedamini, võrreldes täiskasvanud patsientidega (2,4% vs. 1%). Nagu täiskasvanud patsientidel, esines lastel ja noorukitel teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus).

Uimastavaid aineid kasutavad/kuritarvitavad patsiendid

HCV infektsiooniga patsientidel, kellel samaaegselt esineb uimastavate ainete (alkohol, kanepijõe) kasutamise häire, on alfainterferoonravi ajal suurem risk psühhiaatriliste häirete tekkeks või juba olemasolevate psühhiaatriliste häirete süvenemiseks. Kui neil patsientidel peetakse alfainterferoonravi vajalikuks, tuleb kaasuvate psühhiaatriliste haiguste olemasolu ja teiste uimastavate ainete kasutamise potentsiaali enne ravi alustamist hoolikalt hinnata ja sellega küllaldasel määral tegeleda. Vajadusel tuleb kaaluda interdistsiplinaarse lähenemise kasutamist, sealhulgas vaimsete tervise spetsialisti või sõltuvushäirete spetsialisti kaasamist patsiendi hindamisel, ravimisel ja jälgimisel. Patsiente peab ravi ajal ja ka pärast ravi lõppu tähelepanelikult jälgima. Psühhiaatriliste häirete ja uimastavate ainete kasutamise taastekkel või tekkel on soovitatav varane sekkumine.

Kasvamine ja areng (lapsed ja noorukid)

Ravikuuri jooksul 3- kuni 17-aastastel patsientidel, mis kestis kuni 48 nädalat, olid sagedased kaalu- ja kasvu pärssumine. Olemasolevad pikaajalised andmed laste kohta, keda raviti pegüleeritud interferooni ja ribaviriini kombinatsiooniga, viitavad olulisele kasvupeetusele. Kolmekümne kahel protsendil (30/94) uuritavatest on 15-protsentiiline langus vanuserühma pikkuse protsendiis 5 aastat pärast ravi lõpetamist (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Kasu/riski hindamine lastel iga juhtumi puhul eraldi

Ravist oodatavat kasu tuleb hoolikalt hinnata kliinilistes uuringutes lastel ja noorukitel täheldatud ohutuslaste andmete suhtes (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

- On tähtis arvestada, et kombinatsioonravi on põhjustanud kasvu pärssumist, mistõttu mõne patsiendi pikkus jäi lühemaks.
- Seda riski hinnates tuleb arvestada lapse haiguse iseloomuga, nt haiguse progresseerumise märkidega (märkimisväärtne fibroos), komorbiidsustega, mis võivad negatiivselt mõjutada haiguse progresseerumist (nt kaasnev HIV infektsioon), ja samuti ravivastuse prognostilisi faktoreid (HCV genotüüpi ja viiruskoopiate arvu).

Kui vähegi võimalik, tuleb last ravida pärast puberteedia kasvuspurti, et vähendada kasvu pidurdumise riski. Kuigi andmeid on piiratud ei leitud 5 aastat kestnud vaatlevas jätku-uuringus tõendeid pikaajaliste mõjude kohta sugulisele küpsemisele.

Tõsisemad teadvushäired ja koomat, sh entsefalopaatiat, on kirjeldatud mõnedel enamasti vanematel patsientidel, kes on saanud onkoloogilistel näidustustel ravi kõrgetes annustes. Kuigi need nähud on suuremas osas pöörduvad, võib mõnedel patsientidel sümptomite täielik kadumine võtta aega kuni kolm nädalat. Väga harvadel juhtudel on kõrgete alfainterferooni annuste tarvitamisel esinenud krampe.

Valitud kroonilise C-hepatiidi uuringutes tehti kõigile patsientidele enne uuringusse lülitumist maksa biopsia, kuid teatud juhtudel (sh patsiendid genotüübiga 2 ja 3) võib ravi olla näidustatud ka ilma histoloogilise kinnitusega. Vastavalt kehtivatele ravijuhenditele tuleks otsustada, kas maksa biopsia on enne ravi alustamist vajalik.

Äge ülitundlikkus

Ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (nt urtikaaria, angioödem, bronhospasm, anafülaksia) alfa-2b-interferooni suhtes on täheldatud harva. Sellise reaktsiooni ilmnemisel PegIntron'i ravi ajal tuleb ravi katkestada ja rakendada koheselt vastav meditsiiniline ravi. Mõõduv lööve ei vaja ravi katkestamist.

Südame-veresoonkond

Sarnaselt alfa-2b-interferoonile on vaja hoolikalt jälgida neid PegIntron'i ravi saavaid täiskasvanud patsiente, kellel on anamneesis südame paispuudulikkus, müokardiinfarkt ja/või varasemad või kestvad rütmihäired. Olemasolevate südamekahjustuste korral on soovitatav, et patsiendile teostataks enne ravikuuri ja selle ajal elektrokardiograafiline uuring. Südame rütmihäired (eriti supraventrikulaarsed) alluvad tavaliselt konventsionaalsele ravile, aga võivad vajada ka PegIntron-ravi lõpetamist. Puuduvad andmed kasutamise kohta lastel või noorukitel, kellel on anamneesis südamehaigus.

Maksapuudulikkus

PegIntron suurendab tsirroosiga patsientidel maksa dekompensatsiooni ja surma riski. Sarnaselt kõikide interferoonidega tuleb PegIntron'iga ravi katkestada nendel patsientidel, kellel tekib koagulatsioonimarkerite prolungeerumine, mis võib viidata maksa dekompensatsioonile. Tsirroosiga patsientidel tuleb tähelepanelikult jälgida maksaensüümide väärtusi ja maksa funktsiooni.

Pürektsia

Kuna pürektsiat saab seostada interferoonravi puhul sageli ette tulevate sümptomaatilise sündroomiga, tuleb välistada muud püsiva pürektsia põhjused.

Hüdreerimine

PegIntron-ravi ajal on oluline hoida adekvaatset vedelikuilaldust, kuna mõnedel alfainterferoonidega ravitud patsientidel on täheldatud vedelikukaotusest tingitud hüpotensiooni. Vajalikuks võib osutuda kaotatud vedelikumahu asendamine.

Muutused kopsudes

Kopsuinfiltreate, pneumoniiti ja mõnikord fataalset pneumooniat on alfainterferoonravi saavatel patsientidel täheldatud harva. Kõikidel patsientidel, kellel tekivad pürektsia, köha, hingeldus või muud hingamiseldkonnaga seotud sümptomid, tuleb teha röntgenülevõtte rindkerest. Kui röntgenoloogiliselt ilmnevad kopsuinfiltraadid või kui on märke kopsu funktsioonihäirest, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja vajadusel alfainterferoonravi katkestada. Kohene alfainterferooni manustamise katkestamine ja ravi kortikosteroididega viib kopsudes ilmnevate kõrvaltoimete kadumiseni.

Autoimmuunsed häired

Alfainterferooni raviga raviga on täheldatud autoantikehade teket ja autoimmuunseid häireid. Suurenenud oht selleks on patsientidel, kellel on eelsoodumus autoimmuunsete häirete tekkeks. Autoimmuunsete häirete viitavate sümptomitega patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja kaaluda interferooni jätkamise kasu ja võimalikku kaasuvat ohtu (vt ka lõik 4.4 Muutused kilpnäärmes ja lõik 4.8).

Kroonilise C-hepatiidiga patsientidel, kes said interferoonravi, täheldati Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sündroomi juhtude ilmnemist. See sündroom kujutab endast granulomatoosset põletikulist häiret, mis kahjustab silmi, kuulmiselundeid, ajukelmeid ja nahka. Kui on tekkinud VHK sündroomi kahtlus, tuleb antiviraalne ravi katkestada ning kaaluda kortikosteroidravi alustamist (vt lõik 4.8).

Muutused silmas

Harvadel juhtudel on pärast alfainterferoonravi täheldatud oftalmoloogilisi häireid, sh reetina hemorraagiat, reetina eksudaate, seroosset võrkkesta irdumist ja silma võrkkesta arteri või veeni oklusiooni (vt lõik 4.8). Kõigil patsientidel tuleb ravi alustades läbi viia silmade kontroll. Patsientidel, kes kaebavad silma sümptomeid, sh nägemisteravuse langust või muutusi nägemisväljas, tuleb läbida silmade täielik kontroll. PegIntron-ravi ajal on soovitatav perioodiliselt läbi viia silmade kontroll, eriti patsientidel, kes põevad haigusi, mis võivad retinopaatiat esile kutsuda, nagu diabeet või

hüpertensioon. Patsientidel, kellel tekib uus või halvneb olemasolev oftalmoloogiline kahjustus, tuleks kaaluda PegIntron-ravi katkestamist.

Muutused kilpnäärmes

Kilpnäärme funktsioonihäireid, kas hüpo- või hüpertüreoidismi, on alfainterferooni saavate kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud haigetel tekkinud harva. Ligikaudu 21%-l PegIntron'i/ribaviriini kombinatsiooniga ravitud lastest tekkis kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) taseme tõus. Ligikaudu 2%-l lastest esines TSH väärtuse ajutine langemine alla normaalse taseme piiri. Enne PegIntron'i ravi alustamist peab TSH tase olema määratud ja mistahes kõrvalekallet kilpnäärme normaalses talitluses tuleb konventsionaalselt ravida. TSH taset tuleb kontrollida, kui ravikuuri ajal tekivad patsiendil kilpnäärme talitlushäirele viitavad sümptomid. Kilpnäärme funktsioonihäire olemasolu korral võib PegIntron'iga ravimist jätkata juhul, kui TSH tase on ravimitega kontrollitav. Lapsi ja noorukeid tuleb kilpnäärme funktsiooni osas iga 3 kuu järel uurida (nt TSH).

Metaboolsed häired

Täheldatud on hüprtriiglütserideemia teket või ägenemist, mis võib vahel olla tõsine. Spetsiifilist ravi soovitatakse jälgida lipiidide taset.

HCV/HIV koinfektsioon

Mitokondriaalne toksilisus ja laktatsidoos

HIV-positiivsetel C-hepatiidi patsientidel, kes saavad HAART-ravi (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*), on kõrgenenud oht laktatsidoosi tekkeks. PegIntron'i ja ribaviriini lisamisel HAART-ravile tuleb olla ettevaatlik (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet).

Maksa dekompensatsioon laialdase tsirroosiga HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientidel

Koinfitseerunud patsiendid, kellel esineb laialdane maksatsirroos ning kes saavad kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (HAART), võib esineda kõrgenenud oht maksa dekompensatsiooni tekkeks ja surmaks. Ainult alfainterferooni või kombineerituna ribaviriini lisamine nende patsientide raviskeemi võib seda ohtu suurendada. Teised faktorid, mida koinfitseerunud patsientidel võib seostada kõrgenenud ohuga maksa dekompensatsiooni tekkeks, on ravi didanosiiniga ja bilirubiini kontsentratsiooni tõus seerumis.

Koinfitseerunud patsiente, kes saavad nii antiretroviraalset (ARV) kui ka hepatiidivastast ravi, tuleb hoolikalt jälgida, hinnates ravi käigus nende Child-Pugh' skoori. Patsientidel, kellel tekib maksa dekompensatsioon, tuleb hepatiidivastast ravi koheselt katkestada ning antiretroviraalne ravi ümber hinnata.

Hematoloogilised kõrvalekalded HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientidel

HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientidel, kes saavad alfa-2b-peginterferoon-/ribaviriinravi ning kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (HAART), võib esineda suurenenud oht hematoloogiliste kõrvalekallete (nägu neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia) tekkeks võrreldes ainult HCV-ga infitseerunud patsientidega. Kuigi enamus neist kõrvalekaltest taanduvad annuse vähendamise järgselt, tuleb sellisel patsientide rühmal hematoloogilisi parameetreid hoolikalt jälgida (vt lõik 4.2 ja allpool „Laboratoorsed uuringud” ning lõik 4.8).

Patsientidel, kes saavad PegIntron'i ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, esineb suurenenud oht aneemia tekkeks ning seetõttu ei ole sellise kombinatsiooni kooskasutamine zidovudiiniga soovitatav (vt lõik 4.5).

Patsiendid madala CD4-rakkude arvuga

HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientide puhul on efektiivsuse ja ohutuse andmed piiratud (N = 25) selliste patsientide kohta, kelle CD4-rakkude arv on vähem kui 200 rakku/ μ l. Seetõttu tuleb madala CD4-rakkude arvuga patsiente ravida ettevaatlikult.

Kui samaaegselt HCV raviga kasutatakse ka antiretroviraalseid ravimeid, vaadake palun lisainformatsiooni igale ravimile omase spetsiifilise toksilisuse kohta ravimi omaduste kokkuvõttest, et vältida toksilisuse kattumist PegIntron'i ja ribaviriiniga.

HCV/HBV koinfektsioon

B- ja C-viirushepatiidi koinfektsiooniga patsientidel, kes said ravi interferooniga, on teatatud B-hepatiidi reaktivatsiooni juhtudest (mõnikord raskete tagajärgedega). Reaktivatsiooni esinemissagedus on väike.

Kõiki patsiente tuleb skriinida B-hepatiidi suhtes enne C-hepatiidi vastase interferoonravi alustamist. Patsiente, kellel on B- ja C-hepatiidi koinfektsioon, tuleb seejärel jälgida ning ravida vastavalt kehtivatele ravijuhenditele.

Hamba ja hambajuureümbrise kahjustused

Patsientidel, kes on saanud PegIntron'i ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib PegIntron'i ja ribaviriini pikaajalise kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Patsiendid peavad oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui selline reaktsioon tekib, tuleb patsiente teavitada vajadusest loputada hoolikalt suu pärast oksendamist.

Organtransplantaadi retsiptendid

PegIntron'i ohutust ja efektiivsust C-hepatiidi raviks kas üksinda või kombinatsioonravi viisiga ei ole maksa või teiste organite transplantatsiooni läbinud patsientidel uuritud. Patsiendite andmed viitavad võimalusele, et alfainterferoonravi võib olla seotud neerude suurenenud äratõukefunktsiooniga. Teatatud on ka maksa äratõukereaktsioonidest.

Muu

Kuna psoriaasi- ja sarkoidoosihaigetel on kirjeldatud alfainterferooni toimel haiguse ägenemist, on PegIntron'i kasutamine psoriaasi ja sarkoidoosi korral soovitatav ainult siis, kui oodatav kasu õigustab potentsiaalset riski.

Laboratoorsed uuringud

Enne ravi alustamist peab kõikidel patsientidel teostama standardsed hematoloogilised uuringud, vere biokeemilise uuringu ja kilpnäärme funktsiooniuuringu. Juhtnõõridena aktsepteeritavad baasväärtused enne PegIntron'iga ravi alustamist on järgmised:

- Trombotsüüdid $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Neutrofiilid $\geq 1500/\text{mm}^3$
- TSH tase peab olema normi piires

Laboratoorsed uuringud tuleb teostada 2. ja 4. ravinädalal ning seejärel perioodiliselt vastavalt kliinilisele vajadusele. HCV-RNA tuleb määrata ravi jooksul perioodiliselt (vt lõik 4.2).

Pikaajaline säilitusravi monoteraapiana

Kliinilises uuringus on näidatud, et alfa-2b-peginterferooni kasutamine madalas annuses (0,5 µg/kg/ravikuur) ei ole efektiivne pikaajalises säilitusravis monoteraapiana (keskmine kasutamise kestus 2,5 aastat) haiguse progresseerumise vältimiseks ravivastust mittenäidanud kompenseeritud maksatsirroosiga patsientidel. Mitteravimisega võrreldes ei täheldatud statistiliselt suurt erinevust esimese kliinilise sündmuse (maksafunktsiooni dekompanseerumine, hepatotsellulaarne kartsinoom, surm või maksa transplantatsioon) ilmumise aja osas. Seetõttu ei tohi PegIntron'i kasutada pikaajalises säilitusravis monoteraapiana.

Oluline teave mõningate PegIntron'i koostisainete suhtes

Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga või sahharoos-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

See ravim sisaldab alla 1 mmol naatriumit (23 mg) 0,7 ml kohta, st on sisuliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Telbivudiin

Kliiniline uuring, mis uurib 600 mg telbivudiini ööpäevas kombinatsiooni 180 mikrogrammi pegüleeritud alfa-2a-interferooni subkutaanse manustamisega kord nädalas, näitab, et see kombinatsioon on seotud perifeerse neuropaatia tekke suurenenud riskiga. Nende juhtude tekkemehhanism on teadmata (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5 telbivudiini ravimi omaduste kokkuvõttest). Veel enam, telbivudiini ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis interferoonidega kroonilise B-hepatiidi ravis ei ole näidatud. Seetõttu on PegIntron'i kombinatsioon telbivudiiniga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Metadoon

Kroonilise C-hepatiidiga patsientidel, kes olid pideval metadooni asendusravil ja polnud varem kasutanud alfa-2b-peginterferooni, tõusis pärast PegIntron'i subkutaanset manustamist 1,5 mikrogrammi/kg/nädalas nelja nädala vältel R-metadooni AUC ligikaudu 15% (95% CI AUC prognoositava vahemiku 103...128% jaoks). Antud leiu kliiniline olulisus ei ole teada, siiski tuleb patsiente jälgida suurenenud sedatiivse toime ning respiratoorse depressiooni suhtes. Eriti suures annuses metadooni saavatel patsientidel tuleb arvestada QTc-intervalli piknemise riskiga.

Alfa-2b-peginterferooni toime koosmanustatavatele ravimitele

Alfa-2b-peginterferooni (PegIntron) võimalikku koostoimet metaboolsete ensüümide substraatidega hinnati kolmes mitmeannuselises kliinilise farmakoloogia uuringus. Nendes uuringutes hinnati alfa-2b-peginterferooni (PegIntron) mitmeannuselise raviskeemi C-hepatiidi patsientidel (1,5 mikrogrammi/nädalas) või tervetel isikutel (1 mikrogrammi/nädalas või 3 mikrogrammi/nädalas) (Tabel 4). Alfa-2b-peginterferooni (PegIntron) ja tolbutamiidi manustamisi või dapsooni vahel ei täheldatud kliiniliselt olulist farmakokineetilist koostoimet; seetõttu ei ole vaja annuseid korrigeerida, kui alfa-2b-peginterferooni (PegIntron) manustatakse koos ravimitega, mis metaboliseeruvad CYP2C9, CYP3A4 ja N-atsetültransferaasi abil. Samaaegne alfa-2b-peginterferooni (PegIntron) ja kofeiini või desipramiini manustamine suurendab mõeldavat kofeiini ja desipramiini toimet. Kui patsientidele manustatakse PegIntroni koos CYP1A2 või CYP2D6 abil metaboliseerivate ravimitega, siis tsütokroom P 450 aktiivsuse languse määr ei ole mõeldavalt kliinilist mõju, välja arvatud ravimite korral, millel on kitsas terapeutiline vahemik (Tabel 5).

Tabel 4 Alfa-2b-peginterferooni toime koosmanustatavatele ravimitele

Koosmanustatav ravim	Alfa-2b-peginterferooni annus	Uuringu populatsioon	Geomeetrilise keskmise suhtarv (suhtarv koos alfa-2b-peginterferooniga / ilma alfa-2b-peginterferoonita)	
			AUC (90% usaldusvahemik)	C _{max} (90% usaldusvahemik)
Kofeiin (CYP1A2 substraat)	1,5 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Kroonilise C-hepatiidiga isikud (N=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Terved isikud (N=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 µg/kg/nädalas (2 nädalat)	Terved isikud (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamiid (CYP2C9 substraat)	1,5 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Kroonilise C-hepatiidiga isikud (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	NA
	1 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Terved isikud (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	NA
	3 µg/kg/nädalas (2 nädalat)	Terved isikud (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Dekstrometorfaan-hüdrobromiid (CYP2D6 ja CYP3A4 substraat)	1,5 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Kroonilise C-hepatiidiga isikud (N=22)	0,96## (0,73; 1,26)	NA

Koosmanustatav ravim	Alfa-2b-peginterferooni annus	Uuringu populatsioon	Geomeetrilise keskmise suhtarv (suhtarv koos alfa-2b-peginterferooniga / ilma alfa-2b-peginterferoonita)	
			AUC (90% usaldusvahemik)	C _{max} (90% usaldusvahemik)
substraat)	1 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Terved isikud (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	NA
Desipramiin (CYP2D6 substraat)	3 µg/kg/nädalas (2 nädalat)	Terved isikud (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Midasolaam (CYP3A4 substraat)	1,5 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Kroonilise C-hepatiidiga isikud (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,35)
	1 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Terved isikud (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,35 (1,15; 1,53)
	3 µg/kg/nädalas (2 nädalat)	Terved isikud (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)
Dapsoon (N-atsetültransferaasi substraat)	1,5 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Kroonilise C-hepatiidiga isikud (N=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

arvutatud 48 tunni jooksul kogutud uriini andmete põhjal

arvutatud 24 tunni jooksul kogutud uriini andmete põhjal

Tabel 5 Ettevaatusabinõud koosmanustamisel (PegIntroni tuleb manustada ettevaatusega, kui manustatakse koos järgmiste ravimitega)

Ravimid	Tunnused, sümptomid ja ravi	Mehhanism ja riskitegurid
Teofülliin	Teofülliooni ja PegIntroni koosmanustamine võib tõsta teofülliooni kontsentratsiooni veres. Soovitatav on PegIntroni ja teofülliooni koos manustada ettevaatusega. PegIntroni ja teofülliooni koosmanustamisel tuleb järgida teofülliooni pakendi infolehel olevat teavet.	Teofülliooni metabolism on pärssitud PegIntroni inhibeeriva toime tõttu CYP1A2-le.
Tioridasiin	Tioridasiini ja PegIntroni koosmanustamine võib tõsta tioridasiini kontsentratsiooni veres. Soovitatav on PegIntroni ja tioridasiini koos manustada ettevaatusega. PegIntroni ja tioridasiini koosmanustamisel tuleb järgida tioridasiini pakendi infolehel olevat teavet.	Tioridasiini metabolism on pärssitud PegIntroni inhibeeriva toime tõttu CYP2D6-le.
Teofülliin, anaprüüin, varfariin	Täheldatud on nende ravimite kontsentratsiooni tõusu veres, kui neid on manustatud koos teiste interferoonipreparaatidega, seetõttu tuleb nende koosmanustamisel olla ettevaatlik.	Teiste ravimite metabolism maksas võib olla pärssitud.

Ravimid	Tunnused, sümptomid ja ravi	Mehhanism ja riskitegurid
Zidovudiin	Manustamine kombinatsioonis teiste interferoonipreparaatidega võib tugevdada zidovudiini pärssivat mõju luuüdi funktsioonile ja intensiivistada vererakkude vähenemist, näiteks võib ilmneda valgete vereliblede hulga vähenemine.	Toimemehhanism on teadmata, kuid arvatakse, et mõlemal ravimil on luuüdi funktsiooni pärssiv toime.
Immunosupressiivne ravi	Manustamisel koos teiste interferoonipreparaatidega võib transplantaadiga (neer, luuüdi jne) patsientidel immunosupresseeriva ravi toime nõrgeneda.	Arvatakse, et see võib põhjustada transplantaadi äratõukereaktsiooni.

Farmakokineetilises uuringus ei täheldatud mitmekordse annustamise korral PegIntron'i ja Ribaviriini vahel farmakokineetilisi koostoimeid.

HCV/HIV koinfektsioon

Nukleosiidide analoogid

Nukleosiidide analoogide kasutamine üksi või kombinatsioonis teiste nukleosiididega on põhjustanud laktatsidoosi teket. Farmakoloogiliselt suurendab ribaviriin *in vitro* puriini nukleosiidide fosforüleeritud metaboliitide hulka. Nimetatud aktiivsus võib suurendada puriini nukleosiidide analoogide (nt didanosiin või abakaviir) poolt indutseeritud laktatsidoosi tekke ohtu. Ribaviriini ja didanosiooni koosmanustamine ei ole soovitatav. On esinenud teateid mitokondriaalse toksilisuse tekkest, eriti laktatsidoosist ja pankreatiidist, mis on mõningatel juhtudel osutunud fataalseks (vaata ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet).

Aneemia ägenemist ribaviriini tõttu on täheldatud, kui zidovudiini on kasutatud HIV raviskeemis, kuigi täpne mehhanism on välja selgitamata. Ribaviriini kooskasutamine zidovudiiniga ei ole soovitatav suurenenud aneemia ohu tõttu (vt lõik 4.4). Tuleb kaaluda zidovudiini asendamist juba välja töötatud antiretroviraalse ravi (ART) skeemis. See on eriti oluline neil patsientidel, kellel on varasemalt esinenud zidovudiini poolt põhjustatud aneemiat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised (kontratseptsioon meestel ja naistel)

Fertiilses eas naised peavad PegIntron-ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga

Erilise ettevaatusega tuleb vältida rasedaks jäämist naispatsientidel või PegIntron'i ja ribaviriini kombinatsioonravi saavate meespatsientide partneritel. Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 4 kuud pärast ravi lõpetamist. Meespatsiendid või nende naissoost partnerid peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 7 kuud pärast ravi lõpetamist (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet).

Rasedus

Alfa-2b-interferooni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Primaatidel soodustab alfa-2b-interferoon abordi teket. On tõenäoline, et ka PegIntron võib sama toimet esile kutsuda.

Võimalik risk inimesele ei ole teada. PegIntron'i ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga

Ribaviriini kasutamine raseduse ajal põhjustab tõsiseid sünnidefekte, seetõttu ei tohi ribaviriinravi kasutada rasedatel naistel.

Imetamine

Andmed ravimi komponentide eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Võimalike kõrvaltoimete tõttu rinnaga toidetavale lapsele tuleks enne ravi alustamist rinnaga toitmine lõpetada.

Fertiilsus

Puuduvad andmed PegIntron-ravi võimalike mõjude kohta mehe või naise fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsientidel, kellel tekib PegIntron'iga ravimise ajal väsimus, unisus või segasusseisund, tuleks vältida autojuhtimist või masinate käsitsemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Täiskasvanud

Kolmikravi

Tutvuge botsepreviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

Kaksik- ja monoravi

Ohutusandmete kokkuvõte

PegIntron'i ja ribaviriini kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes täiskasvanutel olid kõige sagedamini esinevateks raviga seostatud kõrvaltoimeteks, mida täheldati enam kui pooltel uuringus osalejatel, väsimus, peavalu ja süstekoha reaktsioon. Teised kõrvaltoimed, mida täheldati enam kui 25%-l uuringus osalejatel, olid iiveldus, külmavärinad, unetus, aneemia, pürektsia, müalgia, asteenia, valu, alopeetsia, isutus, kehakaalu langus, depressioon, lõõge ja ärrituvus. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid enamasti kerge kuni mõõduka tugevusega ning kontrollitavad, mistõttu puudus vajadus annuste modifitseerimiseks või ravi katkestamiseks. Väsimus, alopeetsia, sügelus, iiveldus, isutus, kehakaalu langus, ärrituvus ja unetus ilanesid märkimisväärselt vähem neil patsientidel, kes said PegIntron'i monoterapiat, võrreldes patsientidega, kes said kombinatsioonravi (vt tabel 6).

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelis

Kliinilistes uuringutes või turustamisjärgse seire käigus täheldati alfa-2b-peginterferooniga, sh PegIntron'i monoterapiaga või PegIntron'/ribaviriiniga ravitud täiskasvanud patsientidel järgnevaid raviga seostatud kõrvaltoimeid. Toimed on loetletud tabelis 6 organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi (väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 6 Kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed täiskasvanud patsientidel, keda raviti alfa-2b-peginterferooniga, sealhulgas PegIntron'i monoterapiaga või PegIntron + ribaviriin

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage:	Viirusinfektsioon*, farüngiit*
Sage:	Bakteriaalne infektsioon (sh sepsis), seeninfektsioon, gripp, ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, herpes simplex, sinusiit, keskkõrvapõletik, riniit
Aeg-ajalt:	Süstekoha infektsioon, alumiste hingamisteede infektsioon
Teadmata:	B-hepatiidi reaktivatsioon HCV/HBV koinfektsiooniga patsientidel
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage:	Aneemia, neutropeenia
Sage:	Hemolüütiline aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia, lümfadenopaatia
Väga harv:	Aplastiline aneemia
Teadmata:	Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt:	Ülitundlikkus ravimi suhtes

Harv:	Sarkoidoos
Teadmata:	Ägedad ülitundlikkusreaktsioonid, sh angioödeem, anafülaksia ja anafülaktilised reaktsioonid, sh anafülaktiline šokk, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur, trombootiline trombotsütopeeniline purpur, süsteemne erütematoosne luupus
Endokriinsüsteemi häired	
Sage:	Hüpotüreoidism, hüpertüreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Isutus
Sage:	Hüpokaltseemia, hüperurikeemia, dehüdratsioon, suurenenud söögiisu
Aeg-ajalt:	Melliitdiabeet, hüpertriglütserideemia
Harv:	Diabeetiline ketoatsidoos
Psühhiaatrilised häired	
Väga sage:	Depressioon, ärevus*, emotsionaalne labiilsus*, halvenenud keskendumisvõime, unetus
Sage:	Agressiivne käitumine, agitatsioon, viha, meeleolu muutus, ebastabiilne käitumine, närvilisus, unehäire, libiido langus, apaatia, ebatahtlikud unenäod, nutmine
Aeg-ajalt:	Enesetapp, suitsiidikatse, suitsiidimõtted, psühhos, hüljesinatsioon, paanikahoog
Harv:	Bipolaarsed häired
Teadmata:	Mõrvamõtted, maania
Närvisüsteemi häired	
Väga sage:	Peavalu, pearinglus
Sage:	Amneesia, mäluhäired, minestus, migreen, ataksia, segasus, neuralgia, paresteesia, hüpesteesia, hüpesteesia, hüpertoonia, unisus, tähelepanu häire, treemor, düsgeusia
Aeg-ajalt:	Neuropaatia, perifeerne neuropaatia
Harv:	Konvulsioon
Väga harv:	Tserebrovaskulaarne verejooks, tserebrovaskulaarne isheemia, entsefalopaatia
Teadmata:	Näo halvatus, mõeloneuropaatiad
Silma kahjustused	
Sage:	Nägemishäire, hägune nägemine, fotofoobia, konjunktiviit, silma ärritus, pisarakanali häire, silma valu, kuiv silm
Aeg-ajalt:	Retina eksudaadid
Harv:	Nägemisteravuse või nägemisvälja kadu, võrkkesta verejooksud, retinopaatiad, võrkkesta arteri oklusioon, võrkkesta veeni oklusioon, optiline neuriiit, papillödeem, makulaarne ödeem
Teadmata:	Seroosne võrkkesta irdumine
Kõrva ja laupõhise kahjustused	
Sage:	Kuulmise kahjustus/kadu, tinnitus, peapööritus
Aeg-ajalt:	Kõrvavalu
Südame häired	
Sage:	Palpitatsioonid, tahhükardia
Aeg-ajalt:	Müokardi infarkt
Harv:	Südame paispuudulikkus, kardiomüopaatia, südame rütmihäire, perikardiit
Väga harv:	Südame isheemia
Teadmata:	Perikardi efusioon
Vaskulaarsed häired	
Sage:	Hüpotensioon, hüpertensioon, õhetus
Harv:	Vaskuliit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage:	Düspnoe*, kõha*

Sage:	Düsfoonia, ninaverejooks, hingamisraskused, hingamisteede turse, siinuste turse, ninakinnisus, rinorröa, suurenenud sekretsioon ülemistes hingamisteedes, neelu- ja kõripiirkonna valu
Väga harv:	Interstitsiaalne kopsuhaigus
Teadmata:	Kopsufibroos, pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon [#]
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Oksendamine*, iiveldus, kõhuvalu, kõhulahtisus, suukuivus*
Sage:	Düspepsia, gastroösofageaalne reflukshaigus, stomatiit, haavandid suus, keelevalu, igemete veritsus, kõhukinnisus, kõhupuhitus, hemorroidid, keeliit, pingetunde kõhus, gingiviit, glossiit, hamba kahjustus
Aeg-ajalt:	Pankreatiit, valu suus
Harv:	Isheemiline koliit
Väga harv:	Haavandiline koliit
Teadmata:	Keele pigmentatsioon
Maksa ja sapiteede häired	
Sage:	Hüperbilirubineemia, hepatomegalia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage:	Alopeetsia, kihelus*, nahakuivus*, lööve*
Sage:	Psoriaas, valgustundlikkusreaktsioon, makulopapuloosne lööve, dermatiit, erütematoosne lööve, ekseem, öine higistamine, herpesidroos, akne, furunkul, erüteem, urtikaaria, ebanormaalne juuste tekstuur, küüne kahjustus
Harv:	Naha sarkoidoos
Väga harv:	Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, multiformne erüteem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Väga sage:	Müalgia, aralgia, lihas-skeleti valu
Sage:	Artriit, seljavalu, lihasspasmid, valu jäseses
Aeg-ajalt:	Luuvalu, lihasnõrkus
Harv:	Rabdomüolüüs, müosiit, reumatoidartriit
Neerude ja kuseteede häired	
Sage:	Sagenenud urineerimine, polüuuria, muutused uriinis
Harv:	Neerupuudulikkus, neerufunktsiooni puudulikkus
Reproduktiivse süsteemi ja rindäärme häired	
Sage:	Amenorröa, valu rinnas, menorraagia, menstruaatsioonihäire, munasarjade kahjustus, tupe kahjustus, seksuaalfunktsiooni häire, prostatiit, erektsioonihäire
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage:	Süstekoha reaktsioon*, süstekoha põletik, väsimus, astenia, ärritus, külmavärinad, pürektsia, gripitaoline haigus, valu
Sage:	Valu rinnus, ebamugavustunde rinnus, valu süstekohal, halb enesetunne, näo ödem, perifeerne ödem, enesetunde muutused, janu
Harv:	Süstekoha nekroos
Uuringud	
Väga sage:	Kehakaalu langus

*Need kõrvaltoimed esinesid sageli ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) kliinilistes uuringutes osalenud patsientidel, kes said PegIntron'i monoterapiat.

[#]Interferoone sisaldavate ravimite klassile iseloomulik, vt allpool lõik „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon“.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus täiskasvanutel

Enam neutropeenia ja trombotsütopeenia juhte olid nõrgad (WHO astmed 1 või 2). Mõned raskemad neutropeenia juhud esinesid soovitatud annuses PegIntron'i ja ribaviirini kombinatsioonravi saanud patsientidel (WHO aste 3: 39 patsienti 186-st [21%] ja WHO aste 4: 13 patsienti 186-st [7%]).

Umbes 1,2% patsientidest, kes said PegIntron'i või alfa-2b-interferooni kombinatsioonravi ribaviriiniga, esines kliinilistes uuringutes ravi ajal eluohtlikke psühhiaatrilisi häireid, sh suitsiidimõtted ja enesetapukatsed (vt lõik 4.4).

Südame-veresoonkonna kõrvaltoimed, eriti rütmihäired, on olnud seoses eelnevalt olemasoleva südamehaigusega või kardiotoksiliste ravimite eelnenud kasutamisega (vt lõik 4.4). Eelneva südamehaigusega patsiendil on harva kirjeldatud kardiomiopaatiaid, mis võib alfainterferoonravi katkestamisel olla pöörduv.

Alfainterferoone sisaldavate ravimite kasutamisel teatati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) juhtudest eelkõige PAH riskiteguritega (nt portaalhüpertensioon, HIV-infektsioon, tsirroos) patsientidel. Juhtudest teatati erinevatel ajahetkedel, tavaliselt mitu kuud pärast ravi alustamist alfainterferooniga.

Alfainterferoonide kasutamise ajal on harva teatatud järgmistest oftalmoloogilistest häiretest: retinopaatiaid (sh makulaarne ödeem), võrkkesta hemorraagia, võrkkesta arteri või veeni oklusioon, reetina eksudaadid, nägemisteravuse langus või muutused nägemisväljas, optiline neuropaatia ja papillödeem (vt lõik 4.4).

Alfainterferoonide puhul on teatatud mitmetest autoimmuunsetest ja immuun-vahendatud häiretest, nagu kilpnäärme häired, dissemineerunud erütematoosne luupus, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), idiopaatiline ja trombootiline trombotsütopeeniline purpura, vaskuliit, neuropaatiad, sh mononeuropaatia ja Vogt-Koyanagi-Harada sündroom (vt ka lõik 4.4).

HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsiendid

Ohutusandmete kokkuvõte

HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientidel, kes said PegIntron'i kombineerituna ribaviriiniga, täheldati uuringutes esinemissagedusega > 5% teiste kõrvaltoimete (toimed, mida ei täheldatud monoinfitseeritud patsientide puhul) järgmisi toimeid: sugu kandidoos (14%), omandatud lipodüstroofia (13%), CD4 lümfotsüütide arvu langus (8%), söögisuu langus (8%), gammaglutamüültransferaasi sisalduse tõus (9%), seljavalu (5%), vereanüüria sisalduse tõus (6%), vere piimhappe sisalduse tõus (5%), tsütolüütiline hepatiit (6%), lipaasi sisalduse tõus (6%), jäsemevalu (6%).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Mitokondriaalne toksilisus

HIV-positiivsetel HCV-ga koinfitseerunud patsientidel, kes on NRTI-režiimil ning saavad lisaks ribaviriini, on täheldatud mitokondriaalset toksilisust ja laktatsidoosi (vt lõik 4.4).

Laboratoorsed näitajad HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientidel

Kuigi hematoloogilised toksilisused, nagu neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia, ilmsesid sagedamini HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientidel, taandus enamus neist annuse modifitseerimise järgselt ning ravi eelneagne katkestamine oli vajalik harva (vt lõik 4.4). Hematoloogilisi kõrvaltoimeid esines sagedamini patsientidel, kes said PegIntron'i kombinatsioonis ribaviriiniga, võrreldes patsientidega, kes said alfa-2b-interferooni kombinatsioonis ribaviriiniga. Uuringus 1 (vt lõik 5.4) täheldati absoluutse neutrofiilide arvu langust madalamale kui 500 raku/mm³ 4%-l (8/194) patsientidest ning trombotsüütide arvu langust madalamale kui 50 000/mm³ 4%-l (8/194) patsientidest, kes said PegIntron'i kombinatsioonis ribaviriiniga. Aneemiat (hemoglobiini < 9,4 g/dl) täheldati 12%-l (23/194) patsientidest, kes said PegIntron'i kombinatsioonis ribaviriiniga.

CD4 lümfotsüütide arvu langus

PegIntron'i ja ribaviriini kombinatsioonravi seostati CD4+ rakkude absoluutarvu vähenemisega esimese 4 nädala jooksul ilma CD4+ rakkude protsentuaalse vähenemiseta. CD4+ rakkude hulga langus oli pöörduv annuse vähendamise või ravi katkestamise järgselt. PegIntron'i kasutamine kombinatsioonis ribaviriiniga ei avaldanud negatiivset mõju HIV-vireemia seisundi kontrollile ravi käigus või ravi järgselt. Koinfitseerunud patsientide kohta, kelle CD4+ rakkude arv on < 200/μl, on ohutuse andmed piiratud (N = 25) (vt lõik 4.4).

Kui samaaegselt HCV raviga kasutatakse ka antiretroviraalseid ravimeid, vaadake palun lisainformatsiooni igale ravimile omase spetsiifilise toksilisuse kohta ravimi omaduste kokkuvõttest, et vältida toksilisuse kattumist PegIntron'iga kombinatsioonis ribaviriiniga.

Lapsed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kliinilises uuringus 107-l lapse- ja noorukieas patsiendil (vanuses 3 kuni 17 aastat), keda raviti PegIntron'i ja ribaviriini kombinatsioonraviga, oli 25%-l patsientidest vajalik annust kohandada, kõige sagedamini aneemia, neutropeenia ja kaalukaotuse tõttu. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanutel täheldatuga, kuigi lastele spetsiifilise mõõndusega kasvu pärssumise osas. Kuni 48 nädalat kestnud PegIntron'i ja ribaviriini kombinatsioonravi jooksul täheldati kasvu pärssumist, mistõttu mõne patsiendi pikkus jäi lühemaks (vt lõik 4.4). Ravi jooksul esines väga sageli kaalukaotust ja kasvu pärssumist (ravi lõpus oli ravieelsega võrreldes keskmine kehakaalu ja pikkuskasvu protsentiili vähenemine vastavalt 15 protsentiili ja 8 protsentiili) ja kasvukiiruse pärssumist (< 3. protsentiil 70%-l patsientidest).

24-nädalase ravijärgse jälgimisperioodi lõpuks olid keskmised kehakaalu ja pikkuse protsentiilised langused esialgsega võrreldes vastavalt 3 protsentiili ja 7 protsentiili ja 20%-l lastest jätkus kasvu langus (kasvukiirus < 3. protsentiili). 107-st uuritavast üheksakümmend nelj võttis osa 5 aastat kestnud pikaajalisest jätku-uuringust. Mõjud kasvule olid väiksemad nendel uuritavatel, kes said ravi 24 nädalat 48 asemel. Ravieelsest ajast kuni pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni vähenes vanuserühma pikkuse protsentiil 24 või 48 nädalat ravitud uuritavatel vastavalt 1,3 ja 9,0 protsentiili. 24 nädalat ravitud uuritavatest kahekümne neljal patsiendil (11/46) ja 48 nädalat ravitud uuritavatest 40%-l (19/48) oli vanuserühma pikkuse protsentiil vähenenud > 15 protsentiili ravieelsest ajast kuni 5-aastase pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni võrreldes ravieelse protsentiiliga. 24 nädalat ravitud uuritavatest üheteistkümmel patsiendil (5/46) ja 48 nädalat ravitud uuritavatest 13%-l (6/48) täheldati ravieelsest kuni 5 aastat kestnud pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni vanuserühma pikkuse protsentiili vähenemist > 30 protsentiili. Vanuserühma kehakaalu protsentiilid vähenesid ravieelsest kuni pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni 24 või 48 nädalat ravitud uuritavatel vastavalt 1,3 ja 5,5 protsentiili. Vanuserühma kehamassiindeksi protsentiilid vähenesid ravieelsest kuni pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni 24 või 48 nädalat ravitud uuritavatel vastavalt 1,8 ja 7,5 protsentiili. Keskmise pikkuse protsentiiline vähenemine pikaajalise jälgimisperioodi 1. aastal oli enim märgatav eeskätt puberteedieelses eas lastel. 48 nädalat ravitud lastel pikkuse, kehakaalu ja kehamassiindeksi z-skooride vähenemine ravi ajal võrreldes tavapopulatsiooniga ei taastunud pikaajalise jälgimisperioodi lõpuks täielikult (vt lõik 4.4).

Selle uuringu ravifaasis olid kõige valdavamad kõrvaltoimed kõigil uuritavatel pürekia (80%), peavalu (62%), neutropeenia (33%), väsimus (30%), isutus (29%) ja punetus süstekohas (29%). Ainult 1 uuritav katkestas ravi kõrvaltoime tõttu (trombotsütopeenia). Enamik selles uuringus teatatud kõrvaltoimetest olid taskuselt kerged või mõõdukad. Rasketest kõrvaltoimetest teatati 7%-l (8/107) kõigist uuritavast ja nende hulka kuulusid valu süstekohas (1%), valu jäsemetes (1%), peavalu (1%), neutropeenia (1%) ja pürekia (4%). Sellel patsientide populatsioonil ilmnunud tähtsad ravinõudvad kõrvaltoimed olid närvilisus (8%), agressioon (3%), viha (2%), depressioon/depressiivne meeleolu (4%) ja hüpotüreoidism (3%) ning 5 uuritavat said hüpotüreoidismi/tõusnud TSH taseme raviks levotüroosiinravi.

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelis

Järgmistest raviga seotud kõrvaltoimetest teatati uuringus lapse- või noorukieas patsientidel, keda raviti PegIntron'iga kombinatsioonis ribaviriiniga. Need kõrvaltoimed on loetletud **tabelis 7** organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi (väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aegajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 7 Kõrvaltoimed, millest teatati väga sageli, sageli või aeg-ajalt kliinilises uuringus lapse- või noorukieas patsientidel, keda raviti PegIntron'iga kombinatsioonis ribaviriiniga

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Sage:	Seeninfektsioon, gripp, suu herpes, keskkõrvapõletik, streptokokiline farüngiit, nasofarüngiit, sinusiit
Aeg-ajalt:	Pneumoonia, askariaas, enterobiaas, <i>herpes zoster</i> , tselluliit, kuseteede infektsioon, gastroenteriit
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage:	Aneemia, leukopeenia, neutropeenia
Sage:	Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia
Endokriinsüsteemi häired	
Sage:	Hüpotüreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Isutus, vähenenud söögiisu
Psühhiaatrilised häired	
Sage:	Enesetapumõtted [§] , enesetapukatse [§] , depressioon, ärritus, emotsionaalne labiilsus, viha, agitatsioon, ärevus, meeleolu muutus, rahutus, ärrituvus, unetus
Aeg-ajalt:	Ebatavaline käitumine, masendunud meeleolu, emotsionaalne häire, hirm, õudusunenägu
Närvisüsteemi häired	
Väga sage:	Peavalu, pearinglus
Sage:	Düsgeusia, minestus, tähelepanuhäire, unetus, halb unekvaliteet
Aeg-ajalt:	Neuralgia, letargia, paresteesia, hüpersteesia, psühhomotoorne hüperaktiivsus, treemor
Silma kahjustused	
Sage:	Silma valu
Aeg-ajalt:	Konjunktivi veritsus, silma kihelus, keratiit, hägune nägemine, fotofoobia
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage:	Peapööritus
Südame häired	
Sage:	Palpitatsioonid, tahükardia
Vaskulaarsed häired	
Sage:	Õhetus
Aeg-ajalt:	Hüpotensioon, kahvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage:	Köha, ninaverejooks, farüngolarüngeaalne valu
Aeg-ajalt:	Vilisev hingamine, ebamugavustunne ninas, rinorröa
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Kõhuvalu, ülakõhuvalu, oksendamise, iiveldus
Sage:	Kõhulahtisus, aftoosne stomatiit, keiloos, haavandid suus, ebamugavustunne maos, valu suus
Aeg-ajalt:	Düspepsia, gingiviit
Maksa ja sapiteede häired	
Aeg-ajalt:	Hepatomegalia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage:	Alopeetsia, naha kuivus
Sage:	Kihelus, lööve, erütematoosne lööve, ekseem, akne, erüteem
Aeg-ajalt:	Valgusülitundlikkusreaktsioon, makulopapuloosne lööve, nahaketendus, pigmentatsioonihäire, atoopiline dermatiit, naha värvuse muutus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Väga sage:	Müalgia, artralgia
Sage:	Lihaskoe valu, valu jäsemes, seljavalu
Aeg-ajalt:	Lihaskontraktuur, lihastõmbus

Neerude ja kuseteede häired	
Aeg-ajalt:	Proteinuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt:	Naistel: düsmenorröa
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage:	Süstekoha erüteem, väsimus, püreksia, külmavärinad, gripitaoline haigus, astenia, valu, halb enesetunne, ärrituvus
Sage:	Süstekoha reaktsioon, süstekoha kihelus, süstekoha lööve, süstekoha kuivus, süstekoha valu, külmatunne
Aeg-ajalt:	Valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, näo valu
Uuringud	
Väga sage:	Kasvukiiruse vähenemine (vanusele vastava kasvu ja/või kehakaalu vähenemine)
Sage:	Kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme tõus veres, türeoglobuliini taseme tõus
Aeg-ajalt:	Positiivsed kilpnäärmevastased antikehad
Vigastus ja mürgistus	
Aeg-ajalt:	Põrutus

§ Alfainterferooni sisaldavate ravimite klassiefekt – täheldatud interferoonravi korral nii täiskasvanutel kui ka lastel; PegIntron'i korral täheldatud ainult täiskasvanud patsientidel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus lastel ja noorukitel

PegIntron'i/ribaviriini kliinilises uuringus oli enamik muutusi laboratoorsetes väärtustes kerged või mõõdukad. Hemoglobiini, valgete vererakkude arvu, trombotsüütide ja neutrofiilide arvu vähenemise ja bilirubiini taseme tõusu tõttu võib olla vajalik annuse vähendamine või ravi püsiv lõpetamine (vt lõik 4.2). Kui mõnedel PegIntron'i ja ribaviriini kombinatsiooniga ravitud patsientidel täheldati kliinilises uuringus laboratoorsete väärtuste muutusi, taastati need väärtused esialgsele tasemele paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on õiguline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teatatud on kuni 10,5 korral soovitatud annuseid ületavatest annustest. Maksimaalne teatatud ööpäevane annus on 1200 mikrogrammi üheks ööpäevaks. Üldiselt vastavad PegIntron'iga seotud üleannustamise juhtudel nähtud kõrvaltoimed PegIntron'i teadaolevale ohutusprofiilile; siiski võib kõrvaltoimete raskusaste olla suurenenud. Standardmeetodid ravimi eliminatsiooni suurendamiseks, nt dialüüs, ei ole osutanud efektiivseks. PegIntron'ile ei ole saadaval ühtegi spetsiifilist antidooti; seetõttu on üleannustamise juhtude korral soovitatav sümptomaatiline ravi ja patsiendi hoolikas jälgimine. Ravimi vabatahtlike kirjutajatel on soovitatav pidada nõu mürgistuskontrolli keskusega (PCC), kui see on olemas.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, interferoonid, ATC-kood: L03AB10.

Rekombinantne alfa-2b-interferoon on kovalentselt konjugeeritud monometoksüpolüetüleenglükooliga, keskmise asendatusega 1 mool polümeeri/1 mool valku. Keskmise molekulmass on ligikaudu 31 300 daltonit, millest umbes 19 300 moodustab valguline koostisosa.

Toimemehhanism

In vitro ja *in vivo* uuringud näitavad, et PegIntron'i bioloogiline aktiivsus tuleneb preparaadi alfa-2b-interferooni osast.

Interferoonid toimivad rakuaktiivsusele, seondudes raku pinnal asetsevate spetsiifiliste membraanireseptoritega. Teiste interferoonidega läbi viidud uuringud on näidanud liigispetsiifilisuse olemasolu. Siiski on mõned ahviliigid, nt reesusahvid, vastuvõtlikud farmakodünaamilisele stimulatsioonile inimese I tüüpi interferoonidega.

Pärast seostumist rakumembraaniga algatab interferoon kompleksse intratsellulaarsete protsesside jada, mille hulka kuulub teatud ensüümide indutseerimine. Arvatakse, et see protsess on vähemalt osaliselt vastutav erinevate interferooni rakuliste vastuste eest, sh viiruse replikatsiooni inhibitsiooni viirusega nakatunud rakkudes, rakkude proliferaatsiooni pidurdumine ja selliseid immunomodulatsiooni protsesse nagu makrofaagide fagotsütoosivõime suurenemine ja lümfotsüütide spetsiifilise tsütotoksilisuse võimendumine sihtrakkude suhtes. Interferooni ravitoime võivad määrata kõik ülalnimetatud protsessid või ka üksainus neist.

Rekombinantne alfa-2b-interferoon inhibeerib viiruse replikatsiooni nii *in vitro* kui ka *in vivo*. Kuigi täpset rekombinantse alfa-2b-interferooni viirusevastast toimemehhanismi ei tunta, on see ilmselt seotud peremeesraku ainevahetuse muutmisega. See toime inhibeerib viiruse replikatsiooni ja isegi kui replikatsioon toimub, pole progeensed virioonid võimelised rakust lahkuma.

Farmakodünaamilised toimed

PegIntron'i farmakodünaamikat hinnati uuringus suurenevate annustega tervetel vabatahtlikel. Määrati suuõõne temperatuuri muutused, efekterproteiinide, nagu seerumi neopteriini ja 2'5'-oligoadenülaadi süntetaasi (2'5'-OAS) kontsentratsioon ning leukotsüütide ja neutrofiilide arv. PegIntron'iga ravitud patsientidel esines kerge annusest sõltuvalt kehatemperatuuri tõus. Pärast ühekordset PegIntron'i annust, mis oli vahemikus 0,25 ja 2,0 mikrogrammi/kg/nädalas, suurenes seerumi neopteriini kontsentratsioon annusest sõltuvalt. Nädala lõpus vähenes neutrofiilide ja leukotsüütide arv korrelatsioonis PegIntron'i annusega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus – täiskasvanud

Kolmikravi PegIntron'i, ribaviriini ja botsepreviiriga:
Tutvuge botsepreviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

Monoravi PegIntron'iga ja kolmikravi PegIntron'i ja ribaviriiniga

Eelnevalt ravimata patsiendid

On läbi viidud 2 olulist uuringut: üks (C/I97-010) PegIntron'i monoterapiaga ja teine (C/I98-580) PegIntron'i ja ribaviriini kombinatsiooniga. Nende uuringute jaoks valiti kroonilise C-hepatiidiga patsiendid, kelle HCV-RNA oli PCR-analüüsil (polümeraasi ahelreaktsioon) positiivne (> 30 RÜ/ml), maksabiopsia seisis kroonilise hepatiidi histoloogilise diagnoosiga ilma teiste kroonilise hepatiidi põhjusteta ja ALT väärtused ei olnud normis.

PegIntron'i monoterapiat uuringus raviti kokku 916 varem ravi mittesaanud kroonilise C-hepatiidi patsienti PegIntron'iga (0,5; 1,0 või 1,5 µg/kg/nädalas) ühe aasta jooksul, millele järgnes 6-kuuline järgneva periood. Lisaks said 303 patsienti võrdluseks alfa-2b-interferoonravi (3 miljonit rahvusvahelist toimeühikut (TÜ) 3 korda nädalas). See uuring näitas, et PegIntron oli efektiivsem kui alfa-2b-interferoon (**tabel 8**).

PegIntron'i kombinatsiooni uuringus raviti 1530 varem ravi mittesaanud patsienti 1 aasta jooksul ühega järgnevatest kombinatsioonidest:

- PegIntron (1,5 µg/kg/nädalas) + ribaviriin (800 mg/päevas), (n = 511).
- PegIntron (1,5 µg/kg/nädalas) ühe kuu jooksul, seejärel 0,5 µg/kg/nädalas 11 kuu jooksul + ribaviriin (1000/1200 mg/päevas), (n = 514).
- Alfa-2b-interferoon (3 miljonit TÜ 3 korda nädalas) + ribaviriin (1000/1200 mg/päevas) (n = 505).

Selles uuringus oli PegIntron'i (1,5 µg/kg/nädalas) kombinatsioon ribaviriiniga märkimisväärselt efektiivsem kui alfa-2b-interferooni ja ribaviriini kombinatsioon (**tabel 8**), eriti genotüüp 1 patsientide puhul (**tabel 9**). 6 kuud pärast ravi lõppu hinnati ravivastus püsivaks.

Ravivastust mõjutavateks ennustavateks teguriteks on HCV genotüüp ja algne viiruskoopiate hulk. Antud uuringus näidati, et ravivastus sõltub ka PegIntron'i või alfa-2b-interferooniga kombinatsioonis manustatud ribaviriini annusest. Patsientidel, kes said ribaviriini annuses > 10,6 mg/kg (800 mg-ne annus tüüpilisele 75 kg patsiendile), oli sõltumata genotüübist või viiruskoopiate arvust märgatavalt parem ravivastus võrreldes patsientidega, kes said ribaviriini annuses ≤ 10,6 mg/kg (**tabel 9**). Annuses > 13,2 mg/kg ribaviriiniga ravitud patsiendid said veelgi kõrgema ravivastuse.

Tabel 8 Püsiv viroloogiline ravivastus (HCV-negatiivsete patsientide %)

Ravirežiim	PegIntron monoterapiana				PegIntron + ribaviriin		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Patsientide arv	304	297	315	303	511	514	504
Vastus ravi lõpus	49%	41%	33%	24%	65%	58%	54%
Püsiv ravivastus	23%*	25%	18%	12%	54%**	47%	47%

P 1,5 PegIntron 1,5 µg/kg

P 1,0 PegIntron 1,0 µg/kg

P 0,5 PegIntron 0,5 µg/kg

I Alfa-2b-interferooni 3 miljonit TÜ

P 1,5/R PegIntron (1,5 µg/kg) + ribaviriin (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 kuni 0,5 µg/kg) + ribaviriin (1000/1200 mg)

I/R Alfa-2b-interferoon (3 miljonit TÜ) + ribaviriin (1000/1200 mg)

* p < 0,001 P 1,5 vs. I

** p = 0,0143 P 1,5/R vs. I/R

Tabel 9 Püsiv ravivastus PegIntron + ribaviriini kombinatsioonraviga (ribaviriini annuse, genotüübi ja viiruskoopiate arvu järgi)

HCV genotüüp	Ribaviriini annus (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Kõik genotüübid	Kõik	54%	47%	47%
	≤ 10,6	50%	41%	27%
	> 10,6	61%	48%	47%
Genotüüp 1	Kõik	42%	34%	33%
	≤ 10,6	38%	25%	20%
	> 10,6	48%	34%	34%
Genotüüp 1 ≤ 600 000 RÜ/ml	Kõik	73%	51%	45%
	≤ 10,6	74%	25%	33%
	> 10,6	71%	52%	45%
Genotüüp 1 > 600 000 RÜ/ml	Kõik	30%	27%	29%
	≤ 10,6	27%	25%	17%
	> 10,6	37%	27%	29%
Genotüüp 2/3	Kõik	82%	80%	79%
	≤ 10,6	79%	73%	50%
	> 10,6	88%	80%	80%

P 1,5/R PegIntron (1,5 µg/kg) + ribaviriin (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 kuni 0,5 µg/kg) + ribaviriin (1000/1200 mg)

I/R Alfa-2b-interferoon (3 miljonit TÜ) + ribaviriin (1000/1200 mg)

PegIntron'i monoterapia uuringus mõjutas elukvaliteeti üldiselt vähem PegIntron 0,5 µg/kg kui PegIntron 1,0 µg/kg 1 kord nädalas või alfa-2b-interferooni 3 miljonit TÜ kolm korda nädalas.

Eraldi uuringus said 224 patsienti, genotüübiga 2 või 3, PegIntron'i 1,5 mikrogrammi/kg subkutaanselt üks kord nädalas, kombinatsioonis ribaviriiniga 800–1400 mg suukaudselt 6 kuud (vastavalt kehakaalule, kusjuures ainult 3 patsienti kehakaaluga > 105 kg said 1400 mg) (**tabel 10**). 24% patsientidest olid sildfibroosi või tsirroosiga (Knodell 3/4).

Tabel 10 Viroloogiline ravivastus ravi lõpus, püsiv viroloogiline ravivastus ja retsidiiv HCV genotüübi ja viiruskoopiate arvu järgi*

	PegIntron 1,5 µg/kg üks kord nädalas + ribaviriin 800–1400 mg/päevas		
	Ravivastus ravi lõpus	Püsiv viroloogiline ravivastus	Retsidiiv
Kõik uuritavad	94% (211/224)	81% (182/224)	12% (27/224)
HCV 2	100% (42/42)	93% (39/42)	7% (3/42)
≤ 600 000 RÜ/ml	100% (20/20)	95% (19/20)	5% (1/20)
> 600 000 RÜ/ml	100% (22/22)	91% (20/22)	9% (2/22)
HCV 3	93% (169/182)	79% (143/182)	14% (24/166)
≤ 600 000 RÜ/ml	93% (92/99)	86% (85/99)	8% (7/91)
> 600 000 RÜ/ml	93% (77/83)	70% (58/83)	23% (17/75)

* Püsiva ravivastuse saavutamaks loeti kõik patsiendid, kelle HCV-RNA oli 12. nädalal pärast ravi lõppu allpool määramispiiri ja kelle andmed 24. nädalal pärast ravi lõppu puudusid. Kõik patsiendid, kelle andmed 12. nädalal pärast ravi lõppu ja hiljem puudusid, loeti 24. nädalal pärast ravi lõppu ravivastust mittenäidanuteks.

6-kuuline ravi pikkus selles uuringus oli paremini talutav kui 1-aastane ravi peamiselt kombinatsioonravi uuringus; ravi katkestas 5% vs. 14%, annust oli vaja muuta 18% vs. 49%.

Mittevõrdlevas uuringus said 235 patsienti genotüübiga 1 ning madala viiruskoopiate arvuga (< 600 000 RÜ/ml) PegIntron'i 1,5 mikrogrammi/kg subkutaanselt üks kord nädalas, kombinatsioonis kehakaalule kohandatud ribaviriiniga. Üldine püsiva ravivastuse määr pärast 24. ravinädalat oli 50%. Neljakümne ühel protsendil patsientidest (97/235) oli HCV-RNA 4. ja 24. ravinädalal allpool määramispiiri. Selle alarupi patsientidel oli püsiva viroloogilise ravivastuse määr 92% (89/97). Kõrge püsiva ravivastuse määr nimetatud patsientide grupis tehti kindlaks vaheanalüüsi käigus (n = 49) ning see leidis oodatud kinnitust (n = 48).

Limiteeritud ajaloolised andmed näitavad, et 48 nädalat kestev ravi võib olla seotud kõrgema püsiva ravivastuse määraga (11/11) ning madalama retsidiivide esinemise riskiga (0/11 võrreldes 7/96 pärast 24. ravinädalat).

Laiulatuslikus randomiseeritud uuringus võrreldi 48-nädalase ravi ohutust ja efektiivsust kahe PegIntron'i/ribaviriini raviskeemi [PegIntron 1,5 µg/kg ja 1 µg/kg subkutaanselt üks kord nädalas, mõlemad kombinatsioonis 800 kuni 1400 mg ribaviriiniga ööpäevas suu kaudu (jagatuna kaheks annuseks)] ja alfa-2a-peginterferooni 180 µg subkutaanselt üks kord nädalas koos 1000 kuni 1200 mg ribaviriiniga ööpäevas suu kaudu (jagatuna kaheks annuseks) raviskeemi korral 3070-l varem ravi mitte saanud täiskasvanul, kellel oli 1. genotüübiga krooniline hepatiit C. Ravi tulemuslikkust mõõdeti püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) abil, mis on defineeritud kui HCV-RNA allpool määramispiiri 24 nädalat pärast ravi lõppu (tabel 11).

Tabel 11 Viroloogiline ravivastus 12. ravinädalal, vastus ravi lõpus, retsidiivide määr* ja püsiv viroloogiline ravivastus (PVR)

Ravigrupp	Patsientide % (arv)		
	PegIntron 1,5 µg/kg + ribaviriin	PegIntron 1 µg/kg + ribaviriin	alfa-2a-peginterferoon 180 µg + ribaviriin
HCV-RNA 12. ravinädalal allpool määramispiiri	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
Ravivastus ravi lõpul	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Retsidiiv	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
PVR	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
PVR patsientidel, kellel HCV-RNA on 12. ravinädalal allpool määramispiiri	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (HCV-RNA PCR-analüüs, alumise määramispiiriga 27 RÜ/ml)

Ravi katkestamise kriteeriumiks oli varajase viroloogilise vastuse puudumine 12. ravinädalal (määratav HCV-RNA koos $< 2 \log_{10}$ vähenemisega esialgselt).

Kõigis kolmes ravigrupis olid püsiva viroloogilise ravivastuse näitajad sarnased. Ühine ameerika päritolu patsientidel (mis on teadaolevalt halb prognostiline tingimus HCV-ravi katkestamiseks) viis ravi PegIntron'i (1,5 µg/kg)/ribaviriini kombinatsiooniga suuremate püsiva viroloogilise ravivastuse näitajateni võrreldes PegIntron'i annusega 1 µg/kg. PegIntron'i 1,5 µg/kg pluss ribaviriini annuse korral olid püsiva viroloogilise ravivastuse näitajad madalamad tsirkooniaga patsientidel, normaalse ALAT tasemega patsientidel, patsientidel, kelle esialgne viiruskoopiate arv oli $> 600\,000$ RÜ/ml, ja > 40 -aastastel patsientidel. Valge rassi patsientidel olid kõrgemad püsiva viroloogilise ravivastuse näitajad võrreldes afroameeriklastega. Patsientide hulgas, kelle HCV-RNA oli ravi lõpus allpool määramispiiri, oli retsidiivide määr 24%.

Püsiva viroloogilise ravivastuse ennustatavus – esialgselt ravimata patsiendid: Viroloogiline ravivastus 12. nädalal on defineeritud kui viiruskoopiate arvu vähenemine vähemalt kahe astme võrra logaritmilisel skaalal või HCV-RNA allpool määramispiiri. Viroloogiline ravivastus 4. nädalal on defineeritud kui viiruskoopiate arvu vähenemine vähemalt ühe astme võrra logaritmilisel skaalal või HCV-RNA allpool määramispiiri. Need ajapunktid (4. ravinädal ja 12. ravinädal) on osutunud ennustuslikuks püsiva ravivastuse saamise tõenäosuse osas (**tabel 12**).

Tabel 12 Ennustatav viroloogilise ravivastuse väärtus (ravi ajal) PegIntron 1,5 µg/kg/ribaviriin 800–1400 mg kombinatsioonravi korral

	Negatiivne			Positiivne		
	Puudub ravivastus ravinädalal	Puudub püsiv ravivastus	Negatiivne ennustatav väärtus	Ravivastus ravinädalal	Püsiv ravivastus	Positiivne ennustatav väärtus
Genotüüp 1*						
4. nädalaks*** (n = 950)						
HCV-RNA negatiivne	834	539	65% (539/834)	116	107	92% (107/116)
HCV-RNA negatiivne või viiruskoopiate arvu langus ≥ 1 log	220	210	95% (210/220)	730	392	54% (392/730)
12. nädalaks*** (n = 915)						
HCV-RNA negatiivne	508	433	85% (433/508)	407	328	81% (328/407)
HCV-RNA negatiivne või viiruskoopiate arvu langus ≥ 2 log	206	205	N/A [†]	709	402	57% (402/709)
Genotüüp 2, 3**						
12. nädalaks (n = 215)						
HCV-RNA negatiivne või viiruskoopiate arvu langus ≥ 2 log	2	1	50% (1/2)	213	177	83% (177/213)

* Genotüüp 1 saab ravi 48 nädalat

** Genotüüp 2, 3 saab ravi 24 nädalat

*** Toodud tulemused on üksikustajahetkest. Patsient võib puududa või võib esineda erinev tulemus 4. nädalal või 12. nädalal.

[†] Neid kriteeriume kasutati protokollis: kui 12. nädalal on HCV-RNA positiivne ja on saavutatud $< 2 \log_{10}$ langus esialgselt tasemest, peavad patsiendid ravi lõpetama. Kui 12. nädalal on HCV-RNA positiivne ja on langenud $\geq 2 \log_{10}$ võrra esialgselt tasemest, tuleb HCV-RNA uuesti määrata ja positiivse tulemuse korral peavad patsiendid ravi lõpetama.

PegIntron'i monoterapiat saavatel patsientidel oli negatiivse püsiva ravivastuse saamise ennustatavuse määr 98%.

HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsiendid

HIV- ja HCV-ga koinfitseerunud patsientidel on läbiviidud kaks kliinilist uuringut. Ravivastus, mida täheldati mõlemas uuringus, on toodud tabelis 13. Uuring 1 (RIBAVIC; P01017) oli randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati 412 eelnevalt ravi mittesaanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas PegIntron'i (1,5 µg/kg/nädalas) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) või alfa-2b-interferooni (3 miljonit RÜ kolm korda nädalas) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) 48 nädala jooksul, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Uuring 2 (P02080) oli randomiseeritud ühekeskuseline uuring, kuhu kaasati 95 eelnevalt ravi mittesaanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas PegIntron'i (100 või 150 µg/nädalas sõltuvalt kehakaalust) pluss ribaviriini (800–1200 mg/ööpäevas sõltuvalt

kehakaalust) või alfa-2b-interferooni (3 miljonit RÜ kolm korda nädalas) pluss ribaviriini (800–1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust). Ravi kestus oli 48 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood, välja arvatud patsiendid genotüüpidega 2 või 3 ja viiruskoopiate arvuga < 800 000 RÜ/ml (Amplivir), keda raviti 24 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood.

Tabel 13 Püsiv viroloogiline ravivastus genotüübi järgi HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel pärast PegIntron'i manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga

	Uuring 1 ¹			Uuring 2 ²		
	PegIntron (1,5 µg/kg/nädalas) + ribaviriin (800 mg)	Alfa-2b-interferoon (3 miljonit RÜ TIW) + ribaviriin (800 mg)	p-väärtus ^a	PegIntron (100 või 150 ^c µg/nädalas) + ribaviriin (800–1200 mg) ^d	Alfa-2b-interferoon (3 miljonit RÜ TIW) + ribaviriin (800–1200 mg)	p-väärtus ^b
Kõik	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotüüp 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotüüp 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (16/19)	47% (7/15)	0,730

RÜ = rahvusvaheline ühik; TIW = kolm korda nädalas.

a: p-väärtus põhineb Cochran-Mantel Haenszel Chi ruudu testil.

b: p-väärtus põhineb chi-ruudu testil.

c: patsiendid < 75 kg said PegIntron'i 100 µg/nädalas ja patsiendid ≥ 75 kg said PegIntron'i 150 µg/nädalas.

d: ribaviriini annus oli 800 mg < 60 kg patsiendi kohta, 1000 mg 60–75 kg patsiendi kohta ja 1200 mg > 75 kg patsiendi kohta.

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): 1271–1276.

Histoloogiline ravivastus: uuringus 1 võeti maksaproopsiad enne ja pärast ravi 210-lt patsiendilt 420-st (51%). Nii Metaviri skoor kui ka Ishaki aste vähenesid patsientidel, kes said PegIntron'i kombinatsioonis ribaviriiniga. Langus oli märkimisväärne ravivastuse saavutanud patsientidel (–0,3 Metavir ja –1,2 Ishak) ning stabiilne (0,1 Metavir ja –0,2 Ishak) ravivastust mittesaavutanud patsientide seas. Umbes ühel kolmandikul püsiva ravivastuse saanutel täheldati seisundi paranemist ning seisundi halvenemist ei täheldatud kellelgi. Fibroosi osas selles uuringus paranemist ei täheldatud. HCV genotüüpiga koinfitseerunud patsientidel täheldati steatoosi märkimisväärset paranemist.

PegIntron/ribaviriini korduv ravi patsientidel, kellel eelnev ravi on ebaõnnestunud

Mittevõrdlivas uuringus, kus osales 2293 mõõduka kuni raskekujulise fibroosiga patsienti, kellel eelnev ravi alfa-interferooni/ribaviriiniga oli ebaõnnestunud, manustati patsientidele korduva ravi käigus üks kord nädalas subkutaanselt PegIntron'i 1,5 mikrogrammi/kg kohta, kombineerituna kehakaalu järgi kohandatud ribaviriiniga. Eelneva ravi ebaõnnestumist defineeriti kui retsidiivi või ravivastuse mittesaavutamist (HCV-RNA positiivne minimaalselt 12-nädalase ravikuuri lõpuks).

Patsiendid, kelle HCV-RNA oli negatiivne 12. ravinädalaks, jätkasid ravi kuni 48 nädalani ning neid jälgiti 24 nädalat pärast ravi lõppu. 12. ravinädala vastusena defineeriti olukord, kus HCV-RNA oli allpool määramispiiri pärast 12. ravinädalat. Püsiva viroloogilise ravivastusena (PVR) defineeritakse olukord, kus HCV-RNA on allpool määramispiiri 24. nädalaks pärast ravi lõppu (tabel 14).

Tabel 14 Ravivastuse määrad korduva ravi korral, juhul kui eelnev ravi on ebaõnnestunud

	Patsiendid, kellel HCV-RNA oli allpool määramispiiri 12. ravinädalal ja PVR korduva ravi korral				Üld- populatsioon*
	alfainterferoon/ribaviriin		alfaPEGinterferoon/ribaviriin		
	Vastus 12. nädal % (n/N)	PVR % (n/N) 99% CI	Vastus 12. nädal % (n/N)	PVR % (n/N) 99% CI	PVR % (n/N) 99% CI
Üldine	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
Eelnev vastus					
Retsidiiv	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 (213/564) 32,8; 42,6
Genotüüp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,8; 34,0
Genotüüp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 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
Genotüüp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	33,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1242) 7,7; 12,1
Genotüüp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotüüp					
1	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,2	23,0 (112/704)	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) 44,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR Fibroosi skoor					
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
Viruskoopiate arv enne ravi algust					
HVL (> 600 000 RÜ/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 RÜ/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: ravivastuse puudumiseks loetakse olukorda, kus seerumi/plasma HCV-RNA on positiivne minimaalselt 12-nädalase ravi lõpuks. Seerumi HCV-RNA-d mõõdetakse tsentraalses laboratooriumis teadusliku kvantitatiivse polümeraasi ahelreaktsiooni analüüsil

* Ravi sihtpopulatsioon hõlmab 7 patsienti, kellel ei suudetud tõestada, et nad said eelnevat vähemalt 12-nädalast ravi.

Teadusliku analüüsi tulemusena (tuvastamise piir 125 RÜ/ml) leiti, et kokkuvõttes oli ligikaudu 36%-l (821/2286) patsientidest 12. ravinädalaks plasma HCV-RNA tase allpool määramispiiri. Selles alagrupis oli püsiva viroloogilise ravivastuse määr 56% (463/823). Patsientidel, kellel eelnev ravi mittepegüleeritud interferooniga või pegüleeritud interferooniga oli ebaõnnestunud ja kelle seerumi HCV-RNA oli negatiivne 12. nädalaks, olid püsiva ravivastuse määrad vastavalt 59% ja 50%. 480 patsiendist, kellel esines viiruskoopiate arvu vähenemine > 2 log astme võrra, kuid kellel oli 12. nädalal määratavas koguses viiruskoopiaid, jätkas ravi kokku 188 patsienti. Nendel patsientidel oli SVR 12%.

Eelnenud pegüleeritud alfainterferooni/ribaviriini ravile mittevastanud patsientide puhul oli ravivastuse saavutamine korduva ravi 12. ravinädalal vähem tõenäoline kui mittepegüleeritud alfainterferooni/ribaviriini ravile mittevastanud patsientide puhul (12,4% vs. 28,6%). Kui siiski saavutati vastus 12. ravinädalal, oli erinevus PVR-is väike, sõltumata eelnevast ravist või eelnevast vastusest.

Pikaajalise efektiivsuse andmed – täiskasvanud

Laiaulatuslikku pikaajalisse ravijärgsesse jälgimisuuringusse kaasati 567 patsienti, kes olid eelnevas uuringus saanud PegIntron-ravi (koos ribaviriiniga või ilma). Uuringu eesmärgiks on jälgida püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) kestust ning hinnata jätkuva negatiivse viiruskoopia mõju kliinilisele ravivastusele. Vähemalt 5 aastat kestnud pikaajaline ravijärgne jälgimisperiod viidi läbi 327 patsiendil ning 366-st püsiva ravivastusega patsiendist ainult 3-eesimes uuringu jooksul retsidiiv. Kaplan-Meieri hinnang üle 5 aasta kestva püsiva ravivastuse kohta kõikidel patsientidel on 99% (95% CI: 98–100%). Kroonilise HCV ravi järgselt PegIntron'iga (koos ribaviriiniga või ilma) saavutatud püsiva viroloogilise ravivastusega kaasneva pikaajalise viiruseta perioodi tulemusena paraneb maks infektsioonist ning täheldatakse kliinilist „paranemist“ kroonilisest HCV-st. Siiski, see ei välista maksanähtude ilmnemist tsirroosiga patsientidel (sealhulgas hepatokartsinoom).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus – lapsed

Kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV-RNA-ga 3- kuni 17-aastased lapsed ja noorukid osalesid mitmekeskuselises uuringus ja said HCV genotüübi ja esialgse viiruskoormuse alusel 24 või 48 nädala jooksul ravi ribaviriiniga 15 mg/kg ööpäevas pluss PegIntron'iga 60 µg/m² üks kord nädalas. Kõiki patsiente jälgiti pärast ravi 24 nädala jooksul. Ravi sai kokku 107 patsienti, kellest 52% olid naissoost, 89% valgenahalised, 67%-l oli HCV genotüüp 1 ja 63% olid < 12-aastased. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge kuni mõõduka C-hepatiidiga lastest. Kuna puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste ja võimalike kõrvaltoimete kohta, tuleb selle populatsiooni puhul PegIntron' ja ribaviriini kombinatsiooni kasu ja ohu vahelkorda hoolikalt hinnata (vt lõigud 4.1, 4.4 ja 4.8). Uuringu tulemused on kokku võetud tabelis 15.

Tabel 15 Püsiv viroloogiline ravivastus (n^{a,b} (%)) eelnevalt ravi mittesaanud lastel ja noorukitel genotüübi ja ravi kestuse järgi – kõik isikud n = 107

	24 nädalat	48 nädalat
Kõik genotüübid	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotüüp 1	-	38/72 (53%)
Genotüüp 2	14/15 (93%)	-
Genotüüp 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotüüp 4	-	4/5 (80%)

a: ravivastus oli defineeritud kui mittemääratav HCV-RNA 24. ravijärgsel nädalal, alumine määramispiir = 125 RÜ/ml.

b: n = ravivastuse saavutanud/antud genotüübiga isikute arv ja määratud ravi kestus.

c: 3. genotüübiga ja madala viiruskoopiate arvuga (< 600 000 RÜ/ml) patsiendid pidid saama ravi 24 nädalat, samas kui 3. genotüübiga ja kõrge viiruskoopiate arvuga (≥ 600 000 RÜ/ml) patsiendid pidid saama ravi 48 nädalat.

Pikaajalise efektiivsuse andmed – lapsed

Viieaastane pikaajaline vaatlev jätku-uuring hõlmas 94 last kroonilise hepatiit C-ga pärast ravi ühes mitmekeskuselises uuringus. Neist kuuekümne kolmel oli püsiv ravivastus. Selle uuringu eesmärk oli

kord aastas määrata PVR-i kestust ning hinnata jätkuva virooloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele patsientidel, kellel säilis püsiv ravivastus 24. ravijärgsel nädalal pärast 24 või 48-nädalast ravi alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriiniga. 5 aasta möödumisel lõpetas uuringu kõigist uuringuga liitunudest 85% (80/94) ja püsisid ravivastust omanutest 86% (54/63). 5-aastase jälgimisperioodi jooksul ei tekkinud retsidiivi ühelgi PVR-iga lapsel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

PegIntron on hästi kirjeldatud polüetüleenglükool-modifitseeritud („pegüleeritud“) alfa-2b-interferooni derivaat, mis koosneb peamiselt monopegüleeritud elementidest. PegIntron'i plasma poolväärtusaeg on võrreldes mittepegüleeritud alfa-2b-interferooniga pikem. PegIntron'il on võime depegüleeruda vabaks alfa-2b-interferooniks. Pegüleeritud isomeeride bioloogiline aktiivsus on kvalitatiivselt sarnane, ent nõrgem kui vabal alfa-2b-interferoonil.

Pärast subkutaanset manustamist saavutab ravim maksimaalse seerumikontsentratsiooni 1–4 tunniga ja püsib 48–72 annustamisjärgse tunni.

PegIntron'i C_{max} ja AUC tasemete tõus on annusest sõltuvad. Keskmiseks jaotusvoluminaals on 0,99 l/kg.

Mitmekordse annuse järgselt tekib immunoreaktiivsete interferoonide kumulatsioon. Bioloogilise aktiivsuse tõus on vastavalt biomaterjalil uuritule siiski mõõdukas.

PegIntron'i eliminatsiooni keskmine (SD) poolväärtusaeg on ligikaudu 40 tundi (13,3 tundi), sedastatav kliirens on 22,0 ml/h/kg. Interferooni kliirensiga seotud mehhanismid inimesel ei ole veel täielikult selged. Neerude kaudu eritumine moodustab siiski väiksema osa (ligikaudu 30%) PegIntron'i sedastatavast kliirensist.

Neerukahjustus

Renaalne kliirens moodustab ilmselt 30% kogu PegIntron'i kliirensist. Üksikannusel (1,0 µg/kg) põhineval ja kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel läbi viidud uuringus olid C_{max} , AUC ja poolväärtusaja suurenemine sõltuvalt neerukahjustuse astmest.

PegIntron'i mitmekordse annuse järgselt (manustatuna 1,0 mikrogrammi/kg subkutaanselt kord nädalas nelja nädala vältel) vähenes PegIntron'i kliirens 17% võrra mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30–49 ml/minutis) ning 44% võrra raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 15–29 ml/minutis) võrrelduna normaalse neerufunktsiooniga isikutega. Üksikannusel põhinevate andmete põhjal oli kliirens sarnane nii neil raske neerukahjustusega patsientidel, kellel hemodialüüs ei teostatud, kui ka neil, kellel seda tehti. PegIntron'i annust monoteeraapia korral tuleb mõõduka või raske neerukahjustusega patsientide puhul vähendada (vt lõik 4.2 ja 4.4). Patsiente, kelle kreatiniini kliirens on < 50 ml/minutis, ei tohi ravida kombineerides PegIntron'i ribaviriiniga (kaksik- või kolmikravi) (vt lõik 4.3).

Kuna interferooni farmakokineetika omab märkimisväärset individuaalset variaablust, on soovitatav, et PegIntron'i ravil olevaid raske neerukahjustusega patsiente jälgitaks ravi käigus hoolikalt (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Raske maksa funktsioonihäirega patsientidel ei ole PegIntron'i farmakokineetikat uuritud.

Eakad (≥ 65-aastased)

Subkutaanselt manustatud ühekordse PegIntron'i annuse 1,0 µg/kg farmakokineetikat vanus ei mõjutanud. Andmed näitavad, et PegIntron'i annuse reguleerimine vastavalt vanuse tõusule ei ole vajalik.

Lapsed

PegIntron'i ja ribaviriini (kapslid ja suukaudne lahus) mitmeannuselise farmakokineetilise profiili kroonilise C-hepatiidiga lastel ja noorukitel on hinnatud ühe kliinilise uuringu käigus. Lapse- ja

noorukieas patsientidel, kes saavad keha pindala järgi kohandatud PegIntron'i annuseid 60 µg/m²/nädalas, on annustamisintervalli jooksul oodata 58% (90% usaldusvahemik: 141...177%) suuremat logaritmiliselt teisendatud ekspositsiooni teguri väärtust, kui täheldati täiskasvanutel, kes said 1,5 µg/kg/nädalas.

Interferooni neutraliseerivad faktorid

Kliiniliste uuringute käigus PegIntron'i saanud patsientide seerumiproove testiti ka interferooni neutraliseerivate faktorite suhtes. Interferooni neutraliseerivateks faktoriteks on antikehad, mis neutraliseerivad interferooni viirusevastase toime. Neutraliseerivate faktorite esinemissagedus oli 1,1% nendel patsientidel, kes said PegIntron'i annuses 0,5 µg/kg.

Ülekandumine seemnevedelikku

Ribaviriini ülekandumist seemnevedelikku on uuritud. Ribaviriini kontsentratsioon on umbes kolm korda suurem seemnevedelikus kui vereseerumis. Siiski on ribaviriini süsteemset toimet naissoost partnerile pärast suguühet ravitud patsiendiga hinnatud ja see jääb väga piiratuks võrreldes ribaviriini terapeutilise plasmakontsentratsiooniga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

PegIntron

Ahvidel läbi viidud toksilisuse uuringutes ei ilmnenud kõrvaltoimeid, mida ei täheldatud kliinilistes uuringutes. Need uuringud piirdusid 4 nädalaga, sest enamikul ahvidest tekkisid interferoonivastased antikehad.

Reproduktiooniuringuid ei ole PegIntron'iga teostatud. Alfa-2-interferoon kutsub primaatidel esile aborti. PegIntron on tõenäoliselt sama toimega. Toime fertiilsusele ei ole kindlaks määratud. Ei ole teada, kas selle preparaadi koostisained erituvad lakteerivate loomade piima või inimese rinnapiima (vt lõik 4.6, vastavad andmed inimese kohta kasutamisel raseduse ja imetamise ajal). Genotoksilist potentsiaali ei ole PegIntron'i puhul täheldatud.

Närilistel ja ahvidel läbi viidud prekliinilistes annuse ja subkroonilise toksilisuse uuringutes on selgunud PegIntron'ist *in vivo* ainevahetuse käigus vabaneva monometoksüpolüetüleenglükooli (mPEG) suhteline mittetoksilisus. Sama tulemust on näidanud ka standardsed embrüofetaalse arengu uuringud ja mutageensuse konstruktid *in vitro*.

PegIntron pluss ribaviriin

Kombinatsioonis ribaviriiniga ei ilmnenud PegIntron'il ühtegi toimet, mida ei oleks eelnevalt monoterapias täheldatud. Ühtsaim raviga seotud muutus oli pöörduv, nõrk kuni keskmine aneemia, mille raskusaste oli suurem kui see, mida põhjustas kumbki aktiivne aine üksi.

Noorloomadel on teostatud uuringuid hindamaks PegIntron-ravi toimeid kasvule, arengule, seksuaalsele kooseksistentsile ja käitumisele. Prekliinilised toksilisuse tulemused noorloomadel on näidanud vähest annusest sõltuvat üldise kasvu langust vastsündinud rottidel, kellele manustati ribaviriini (vt Kebetol'i ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 5.3, kui PegIntron'i on vaja manustada kombinatsioonis ribaviriiniga).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

kahealuseline naatriumfosfaat (veevaba)
ühealuseline naatriumfosfaat
sahharoos
polüsorbaat 80

Lahusti
süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimit võib lahustada ainult kaasasoleva lahustiga (vt lõik 6.6). Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Enne lahustamist
3 aastat.

Pärast lahustamist

Ravimi keemilist ja füüsikalist stabiilsust on tõestatud temperatuuril 2 °C...8 °C kuni 24 tundi. Mikrobioloogilisest aspektist tuleks toodet kasutada otsekohe. Kui valmis lahust ei kasutata kohe, on lahuse säilitamise aeg ja tingimused enne kasutamist kasutaja vastutusel ja ei tohiks ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulber on 2 ml (I tüüpi flintklaasist) viaalis, millel on kaustüükkummist punnkork, mis on kaetud alumiiniumtihendi ja polüpropüleenist kaitsekattega. Lahusti on 2 ml ampullis (I tüüpi flintklaasist).

PegIntron on saadaval järgmistes komplektides:

- 1 viaal süstelahuse pulbriga ja 1 ampull süsteravimi lahustiga;
- 1 viaal süstelahuse pulbriga, 1 ampull süsteravimi lahustiga, 1 süstal, 2 süstlanõela ja 1 puhastustampoon;
- 4 viaali süstelahuse pulbriga ja 4 ampulli süsteravimi lahustiga;
- 4 viaali süstelahuse pulbriga, 4 ampulli süsteravimi lahustiga, 4 süstalt, 8 süstlanõela ja 4 puhastustampooni;
- 6 viaali süstelahuse pulbriga ja 6 ampulli süsteravimi lahustiga;
- 12 viaali süstelahuse pulbriga, 12 ampulli süsteravimi lahustiga, 12 süstalt, 24 süstlanõela ja 12 puhastustampooni.

Kõik pakendi osad ei pruugi olla müügil.

6.6 Ettevalmistused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

PegIntron 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Viaalis sisalduv pulber lahustatakse 0,7 ml süstevees, mis on ette nähtud kuni 0,5 ml manustamiseks. Väike kogus ravimit läheb kaotsi PegIntron'i ettevalmistamisel süstimiseks, kui annust mõõdetakse, ja süstimisel. Seetõttu sisaldab iga viaal pisut suuremat kogust lahustit ja PegIntron'i pulbrit, et kindlustada märgitud annuse olemasolu 0,5 ml-s PegIntron'i süstelahuses. Valmis lahuse kontsentratsioon on 50 µg/0,5 ml.

PegIntron 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Viaalis sisalduv pulber lahustatakse 0,7 ml süstevees, mis on ette nähtud kuni 0,5 ml manustamiseks. Väike kogus ravimit läheb kaotsi PegIntron'i ettevalmistamisel süstimiseks, kui annust mõõdetakse, ja süstimisel. Seetõttu sisaldab iga viaal pisut suuremat kogust lahustit ja PegIntron'i pulbrit, et

kindlustada märgitud annuse olemasolu 0,5 ml-s PegIntron'i süstelahuses. Valmis lahuse kontsentratsioon on 80 µg/0,5 ml.

PegIntron 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Viaalis sisalduv pulber lahustatakse 0,7 ml süstevees, mis on ette nähtud kuni 0,5 ml manustamiseks. Väike kogus ravimit läheb kaotsi PegIntron'i ettevalmistamisel süstimiseks, kui annust mõõdetakse, ja süstimisel. Seetõttu sisaldab iga viaal pisut suuremat kogust lahustit ja PegIntron'i pulbrit, et kindlustada märgitud annuse olemasolu 0,5 ml-s PegIntron'i süstelahuses. Valmis lahuse kontsentratsioon on 100 µg/0,5 ml.

PegIntron 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Viaalis sisalduv pulber lahustatakse 0,7 ml süstevees, mis on ette nähtud kuni 0,5 ml manustamiseks. Väike kogus ravimit läheb kaotsi PegIntron'i ettevalmistamisel süstimiseks, kui annust mõõdetakse, ja süstimisel. Seetõttu sisaldab iga viaal pisut suuremat kogust lahustit ja PegIntron'i pulbrit, et kindlustada märgitud annuse olemasolu 0,5 ml-s PegIntron'i süstelahuses. Valmis lahuse kontsentratsioon on 120 µg/0,5 ml.

PegIntron 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Viaalis sisalduv pulber lahustatakse 0,7 ml süstevees, mis on ette nähtud kuni 0,5 ml manustamiseks. Väike kogus ravimit läheb kaotsi PegIntron'i ettevalmistamisel süstimiseks, kui annust mõõdetakse, ja süstimisel. Seetõttu sisaldab iga viaal pisut suuremat kogust lahustit ja PegIntron'i pulbrit, et kindlustada märgitud annuse olemasolu 0,5 ml-s PegIntron'i süstelahuses. Valmis lahuse kontsentratsioon on 150 µg/0,5 ml.

Steriliseeritud süstalt ja süstlanõela kasutades süstitakse PegIntron'i viaali 0,7 ml süsteveett. Pulbri täielikuks lahustamiseks loksutatakse seda kergelt. Seejärel saadetakse soovitud annuse steriliseeritud süstlasse ja süstida. Täpsed juhised on toodud pakendi infolehe lisas.

Nagu kõikide parenteraalseks kasutamiseks mõeldud meditsiinivahendite korral, on ka siin vajalik valmis lahuse manustamiseelne visuaalne kontrollimine. Valmis lahuse peab olema selge ja värvitu. Värvimuutuse ja sademe olemasolu korral mitte kasutada. Igasugune allesjäänud materjal tuleb kasutuselt kõrvaldada.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

PegIntron 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

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

PegIntron 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

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

EU/1/00/131/010
EU/1/00/131/027

PegIntron 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

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

PegIntron 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

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

PegIntron 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25/05/2000
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25/05/2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PegIntron 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
PegIntron 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
PegIntron 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
PegIntron 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
PegIntron 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

PegIntron 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstel sisaldab valgu baasil mõõdetuna 50 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.
Igas pen-süstlis on alfa-2b-peginterferooni 50 mikrogrammi/0,5 ml pärast nõuetekohast lahustamist.

PegIntron 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstel sisaldab valgu baasil mõõdetuna 80 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.
Igas pen-süstlis on alfa-2b-peginterferooni 80 mikrogrammi/0,5 ml pärast nõuetekohast lahustamist.

PegIntron 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstel sisaldab valgu baasil mõõdetuna 100 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.
Igas pen-süstlis on alfa-2b-peginterferooni 100 mikrogrammi/0,5 ml pärast nõuetekohast lahustamist.

PegIntron 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstel sisaldab valgu baasil mõõdetuna 120 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.
Igas pen-süstlis on alfa-2b-peginterferooni 120 mikrogrammi/0,5 ml pärast nõuetekohast lahustamist.

PegIntron 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstel sisaldab valgu baasil mõõdetuna 150 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.
Igas pen-süstlis on alfa-2b-peginterferooni 150 mikrogrammi/0,5 ml pärast nõuetekohast lahustamist.

Toimeaine on rekombinantse alfa-2b-interferooni* ja monometoksupolüetüleenglükooli kovalentne konjugaat. Selle toote potentsust ei tohiks võrrelda teiste sama ravimirühma pegüleeritud või mittepegüleeritud valkudega (vt lõik 6.1).

* toodetud rDNA tehnoloogia abil *E. coli* rakkudes, milles on inimese leukotsüüdist pärineva alfa-2b-interferooni geeni kaudu geneetiliselt töödeldud plasmidi hübriid.

Teadaolevat toimet oma/adjabained

Iga pen-süstel sisaldab 0,5 ml kohta 40 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis.

valge pulber.

Selge ja värvitu lahusti.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Näidustused

Täiskasvanud (kolmikravi)

PegIntron kombinatsioonis ribaviriini ja botsepreviiriga (kolmikravi) on näidustatud kroonilise hepatiit C genotüüp 1 nakkuse raviks kompenseeritud maksahaigusega (18-aastastel ja vanematel) täiskasvanutel, kes ei ole eelnevalt ravi saanud või kelle eelnev ravi ebaõnnestunud (vt lõik 5.1).

Palun tutvuge ribaviriini ja botsepreviiri ravimi omaduste kokkuvõtetega, kui PegIntron'i hakatakse kasutama kombinatsioonis nende ravimitega.

Täiskasvanud (kaksik- ja monoravi)

PegIntron on näidustatud kroonilise hepatiit C raviks (18-aastastel ja vanematel) täiskasvanutel, kellel on hepatiit C viiruse RNA (HCV-RNA) positiivne, sealhulgas kompenseeritud tsirroosiga patsiendid, kes on koinfitseerunud kliiniliselt stabiilse HIV-ga (vt lõik 4.4).

PegIntron kombinatsioonis ribaviriiniga (kaksikravi) on näidustatud kroonilise hepatiit C nakkuse raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole eelnevalt ravi saanud, sealhulgas patsientidel, kellel esineb kliiniliselt stabiilne HIV koinfektsioon ja täiskasvanud patsientidel, kelle eelnev alfa-interferooni (pegüleeritud või mittepegüleeritud) ja ribaviriini kombinatsioonravi või alfa-interferooni monoravi on ebaõnnestunud (vt lõik 5.1).

Monoteraapia interferooni, sh PegIntron'iga, on näidustatud peamiselt ribaviriini talumatuse või vastunäidustuse puhul.

Palun tutvuge ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttega, kui PegIntron'i hakatakse kasutama kombinatsioonis ribaviriiniga.

Lapsed (kaksikravi)

PegIntron on näidustatud kombinatsioonravi koos ribaviriiniga kroonilise hepatiit C raviks eelnevalt ravimata 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui ei esine maksafunktsiooni dekompensatsiooni ja kui HCV-RNA on positiivne.

Kui otsustatakse ravi mitte edasi lükata täiskasvanueani, on tähtis arvestada, et kombinatsioonravi on põhjustanud kasvu pärssumist, mis mõnel patsiendil võib olla pöördumatu. Otsus ravi alustamiseks tuleb teha iga juhtumi korral eraldi (vt lõik 4.4).

Kasutades PegIntron'i kombinatsioonis ribaviriiniga, tutvuge ribaviriini kapslite või suukaudse lahuse ravimi omaduste kokkuvõttega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi võib alustada ja jälgida ainult arst, kellel on kogemusi C-hepatiidi patsientide ravimisel.

Annustamine

PegIntron'i manustatakse nahaaluse süstina üks kord nädalas. Täiskasvanutele manustatav annus sõltub sellest, kas seda kasutatakse kombinatsioon- (kaksik- või kolmikravina) või monoteraapiana.

PegIntron'i kombinatsioonravi (kaksik- või kolmikravi)

Kaksikravi (PegIntron ribaviriiniga): on näidustatud kõigil täiskasvanud patsientidel ning 3-aastastel ja vanematel lastel.

Kolmikravi (PegIntron ribaviriini ja botsepreviiriga): on näidustatud kroonilise hepatiit C genotüüp 1 nakkusega täiskasvanud patsientidel.

Täiskasvanud – manustatav annus

PegIntron 1,5 µg/kg/nädalas kombinatsioonis ribaviriini kapslitega.

PegIntron'i 1,5 µg/kg ja kombinatsioonis kasutatava ribaviriini annused võib manustada patsiendi kehakaalule vastavate PegIntron'i tugevuste kaupa kooskõlas tabeliga 1. Ribaviriini kapsleid manustatakse suukaudselt iga päev kaheks annuseks jagatuna koos toiduga (hommikul ja õhtul).

Tabel 1 Annustamine kombinatsioonravi korral*

Kehakaal (kg)	PegIntron		Ribaviriini kapslid	
	PegIntron'i tugevus (µg/0,5 ml)	Manustada 1 kord nädalas (ml)	Ribaviriini ööpäevane annus (mg)	Kapslite arv (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	1000	5 ^b
76-80	120	0,5	1000	5 ^b
81-85	120	0,5	1200	6 ^c
86-105	150	0,5	1200	6 ^c
> 105	150	0,5	1400	7 ^d

a: 2 hommikul, 2 õhtul

b: 2 hommikul, 3 õhtul

c: 3 hommikul, 3 õhtul

d: 3 hommikul, 4 õhtul

* Kolmikravis manustatava botsepreviiri täpse annuse osas tutvuge botsepreviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

Täiskasvanud – ravi kestus – eelnevalt ravimata patsiendid

Kolmikravi: tutvuge botsepreviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

Kaksikravi: püsiva viroloogilise ravivastuse eelnevalt ravimata patsiendid: genotüüp 1 viirusega infitseeritud patsientidel, kellel ei ole saavutatud HCV-RNA allpool määramispiiri või kellel ei avaldu adekvaatset viroloogilist ravivastust 4. või 12. ravinädalal, ei õnnestu püsivat viroloogilist ravivastust tõenäoliselt saavutada ja neil tuleks kaaluda ravi lõpetamist (vt ka lõik 5.1).

- Genotüüp 1:

- Patsientidel, kellel on HCV-RNA allpool määramispiiri 12. ravinädalal, jätkatakse ravi täiendavalt 9 kuu vältel (st kokku 48 nädalat).

- Patsientidel, kellel on 12. ravinädalal määratav, kuid algtasemega võrreldes ≥ 2 log võrra vähenenud HCV-RNA tase, peab seda uuesti määrama 24. ravinädalal ja juhul kui HCV-RNA on allpool määramispiiri, tuleb jätkata täieliku ravikuuriga (st kokku 48 nädalat). Kui HCV-RNA on 24. ravinädalal siiski veel määratav, peab kaaluma ravi lõpetamist.

- Genotüüp 1 viirusega infitseeritud ja madala viiruskoopiarte arvuga ($< 600\,000$ RÜ/ml) patsientide alagrupi, kelle HCV-RNA muutub negatiivseks 4. ravinädalal ja püsib HCV-RNA negatiivse 24. nädalal, ravi võib peatada pärast 24. ravinädalat või jätkata täiendavalt 24 nädalat (st ravi kestab kokku 48 nädalat). 24 nädalat kestev ravi võib olla seotud suurema retsidiivide esinemise riskiga kui 48 nädalat kestev ravi (vt lõik 5.1).

- Genotüübid 2 või 3:

- soovitav on ravida kõiki patsiente kaksikraviga 24 nädalat, välja arvatud HCV/HIV koinfitseerunud patsiendid, kes peaksid saama ravi 48 nädalat.

- Genotüüp 4:

- genotüüp 4 viirusega nakatunud patsiente on üldiselt raske ravida ja vähesed uuringuandmed (n = 66) viitavad, et sobivaim ravi kestus kaksikravi puhul on sarnane genotüübile 1.

Täiskasvanud – ravi kestus – HCV/HIV koinfektsioon

Kaksikravi: soovitav kaksikravi kuuri pikkus HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientide puhul on 48 nädalat, sõltumata genotüübist.

Ravivastuse saavutamise ja mittesaavutamise ennustatavus HCV/HIV koinfektsiooni korral – varane viroloogiline ravivastus 12. nädalaks, mis on defineeritud kui viiruskoopiate arvu vähenemine kahe astme võrra logaritmilisel skaalal või HCV-RNA muutumine negatiivseks (allpool määramispiiri), ennustab püsiva ravivastuse saamise tõenäosust. HIV/HCV-ga koinfitseerunud patsientidel, kes said PegIntron'i kombinatsioonis ribaviriiniga, oli püsiva ravivastuse negatiivne ennustatavuse määr 99% (67/68; Uuring 1) (vt lõik 5.1). HIV/HCV-ga koinfitseerunud patsientidel, kes said kaksikravi, täheldati positiivset ennustatavuse määra 50% (52/104; Uuring 1).

Täiskasvanud – ravi kestus – korduv ravi

Kolmikravi: tutvuge botsepreviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

Kaksikravi: püsiva viroloogilise ravivastuse ennustatavus – kõik patsiendid, sõltumata genotüübist, kelle seerumi HCV-RNA on allpool määramispiiri 12. nädalal, peavad saama kaksikravi 48 nädalaks. Korduvat ravi saavatel patsientidel, kes ei ole saanud viroloogilist ravivastust (st HCV-RNA allpool määramispiiri) 12. ravinädalaks, tõenäoliselt ei õnnestu püsivat viroloogilist ravivastust saavutada pärast 48 nädalat (vt ka lõik 5.1).

Korduva ravi efektiivsust kestusega enam kui 48 nädalat pegüleeritud alfa-2b-interferooni ja ribaviriini kombinatsiooniga eelnevalt ravile mitteallunud genotüübiga 1 patsientidel ei ole uuritud.

Lapsed (ainult kaksikravi) – manustatav annus

PegIntroni annus 3-aastastele ja vanematele lastele ning noorukieas patsientidele määratakse keha pindala järgi ning ribaviriini annus kehakaalu järgi. PegIntron'i soovitatav annus on 60 µg/m²/nädalas subkutaanselt kombinatsioonis ribaviriini annusega 15 mg/kg/ööpäevas suu kaudu, manustatuna koos toiduga jagatuna kaheks annuseks (hommikul ja õhtul).

Lapsed (ainult kaksikravi) – ravi kestus

- Genotüüp 1:
Kaksikravi soovitatav kestus on 1 aasta. Kliiniliste andmete ekstrapolatsiooni järgi kombinatsioonravist lastel, kes said kombinatsioonravi standardinterferooniga (alfa-2b-interferooni/ribaviriini negatiivne ennustatav tulemus 96%), ei õnnestu patsientidel, kel ei ole saavutatud viroloogilist ravivastust 12. nädalaga, püsivat viroloogilist ravivastust tõenäoliselt saavutada. Seetõttu on soovitatav, et lapse- ja noorukieas patsientidel, kes saavad PegIntron'i/ribaviriini kombinatsiooni, katkestataks ravi, kui neil 12. ravinädalal HCV-RNA on langenud < 2 log₁₀ võrreldes ravielsega, või kui 24. ravinädalal on neil HCV-RNA tuvastatav.
- Genotüüp 2 või 3:
Kaksikravi soovitatav kestus on 24 nädalat.
- Genotüüp 4:
PegIntron'i/ribaviriini kliinilises uuringus said ravi ainult 5 last ja noorukit, kellel oli genotüüp 4. Kaksikravi soovitatav kestus on 1 aasta. On soovitatav, et lapse- ja noorukieas patsientidel, kes saavad PegIntron'i/ribaviriini kombinatsiooni, katkestataks ravi, kui neil 12. ravinädalal HCV-RNA on langenud < 2 log₁₀ võrreldes ravielsega, või kui 24. ravinädalal on neil HCV-RNA tuvastatav.

PegIntron'i monoterapia – täiskasvanud

Manustatav annus

Monoterapiana manustatakse PegIntron'i annuses 0,5 või 1,0 µg/kg/nädalas. Olemasolev väikseima tugevusega PegIntron on 50 µg/0,5 ml, seetõttu tuleb välja kirjutatud 0,5 µg/kg/nädalas annust kohandada vastavalt tabelile 2. Annusele 1,0 µg/kg/nädalas tuleb kohaldada samasugust muutmist või kasutada alternatiivseid tugevusi vastavalt tabelile 2. PegIntron'i monoterapiat HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientidel ei uuritud.

Tabel 2 Annustamine monoterapia korral

Kehakaal (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	PegIntron'i tugevus (µg/0,5ml)	Manustada 1 kord nädalas (ml)	PegIntron'i tugevus (µg/0,5ml)	Manustada 1 kord nädalas (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

Minimaalne süstlist väljastatav kogus on 0,2 ml.

* Peab kasutama viaali.

** Patsientidele > 120 kg tuleb PegIntron'i annus arvutada vastavalt individuaalse patsiendi kehakaalule. Vajalik võib olla erinevate PegIntron'i annuste tugevuste ja mahtude kombineerimine.

Ravi kestus

Patsientidel, kes said viroloogilise ravivastuse 12. ravinädalaks, jätkatakse ravi täiendava 3 kuu vältel (st ravi kestab kokku 6 kuud). Otsus ravi pikendamise kohta ühe aastani peaks põhinema teiste prognostilistel faktoritel (nt genotüüp, vanus > 40 aasta, meessugu, sildfibroos).

Annuse korrigeerimine kõigi patsientide puhul (mono- ja kombinatsioonravi)

Kui PegIntron'i monoterapia või kombinatsioonravi ajal ilmneb tõsiseid kõrvaltoimeid või kõrvalekaldeid laboratoorsetes näitajates, tuleb PegIntron'i ja/või ribaviriini annust korrigeerida kõrvaltoimete taandumiseni. Botsepreviiri annuse vähendamist ei soovitata. Botsepreviiri ei tohi manustada ilma PegIntron'i ja ribaviriinita.

Kuna ravivastuse saavutamisel võib olla oluline osa raviskeemist kinnipidamisel, peab PegIntron'i ja ribaviriini annus olema võimalikult sarnane soovitatud standardannusele. Juhendid annuse muutmiseks on välja töötatud kliinilistes uuringutes.

Annuse vähendamise juhend kombinatsioonravi korral

Tabel 2a Annuse korrigeerimise juhend kombinatsioonravi korral vastavalt laboratoorsetele parameetritele

Laboratoorsed näitajad	Vähendada ainult ribaviriini ööpäevast annust (vt märkus 1), kui	Vähendada ainult PegIntron'i annust (vt märkus 2), kui	Lõpetada kombinatsioonravi, kui
Hemoglobiin	$\geq 8,5$ ja < 10 g/dl	-	$< 8,5$ g/dl
Täiskasvanud: hemoglobiin püsiva südamehaigusega patsiendi puhul	≥ 2 g/dl alanemine hemoglobiini näidus ükaskõik millise 4-nädalase perioodi jooksul ravi käigus (püsiv annuse vähendamine)		< 12 g/dl pärast neljanädalast annuse vähendamist
Lapsed ja noorukid ei ole kohaldatav			
Leukotsüüdid	-	$\geq 1,0 \times 10^9/l$ ja $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$
Neutrofiilid	-	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ ja $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombotsüüdid	-	$\geq 25 \times 10^9/l$ ja $< 50 \times 10^9/l$ (täiskasvanud) $\geq 50 \times 10^9/l$ ja $< 70 \times 10^9/l$ (lapsed ja noorukid)	$< 25 \times 10^9/l$ (täiskasvanud) $< 50 \times 10^9/l$ (lapsed ja noorukid)
Bilirubiin – otsene	-	-	$2,5 \times \text{ULN}^*$
Bilirubiin – kaudne	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (> 4 nädala jooksul)
Seerumi kreatiniin	-	-	$> 2,0$ mg/dl

Kreatiniini kliirens	-	-	Lõpetada ravi Rebetol'iga, kui CrCL < 50 ml/min
Alaniinaminotransferaas (ALAT) või aspartaataminotransferaas (ASAT)	-	-	2 x normaaltase ja > 10 x ULN* 2 x normaaltase ja > 10 x ULN*

* ULN – normaalse taseme ülemine piir.

Märkus 1: ribaviriini annust täiskasvanud patsientidele vähendatakse esimesel korral 200 mg võrra ööpäevas (välja arvatud patsientidel, kes saavad 1400 mg, kellel tuleb annust vähendada 400 mg võrra ööpäevas). Vajadusel vähendatakse ribaviriini teist annust täiendavalt 200 mg võrra ööpäevas. Patsiendid, kelle ribaviriini ööpäevane annus on vähendatud 600 mg-ni, saavad ühe 200 mg kapsli hommikul ja kaks 200 mg kapslit öhtul.

Lapse- ja noorukieas patsientidel vähendada ribaviriini annust 1. korral 12 mg-ni/kg/ööpäevas, 2. korral vähendada ribaviriini annust 8 mg-ni/kg/ööpäevas.

Märkus 2: PegIntron'i annust täiskasvanud patsientidele vähendatakse esimesel korral 1 µg-ni/kg/nädalas. Vajadusel vähendatakse PegIntron'i teist annust 0,5 µg-ni/kg/nädalas. PegIntron'i monoteeraapiat saavate patsientide jaoks: annuse vähendamise kohta vt lõiku annuse vähendamise juhendiga monoteeraapia korral.

Lapse- ja noorukieas patsientidel vähendada PegIntron'i annust 1. korral 40 µg-ni/m²/nädalas, 2. korral vähendada PegIntron'i annust 20 µg-ni/m²/nädalas.

Täiskasvanutel võib PegIntron'i annust alandada, vähendades valia kirjutatud annust või kasutades madalamat annust, nagu näidatud tabelis 2b. PegIntron'i annuse vähendamine lastel ja noorukitel saavutatakse, kohandades soovitatud annust kaheastmelises protsessis esialgselt algannuselt 60 µg/m²/nädalas kuni annuseni 40 µg/m²/nädalas ja siis vajadusel annuseni 20 µg/m²/nädalas.

Tabel 2b Kaheastmeline PegIntron'i annuse vähendamine kombinatsioonravi korral täiskasvanutel

Esimene annuse vähendamine PegIntron 1 µg/kg-le				Teine annuse vähendamine PegIntron 0,5 µg/kg-le			
Kehakaal (kg)	PegIntron'i tugevus (µg/0,5 ml)	Manustatav PegIntron'i kogus (µg)	Manustatav PegIntron'i maht (ml)	Kehakaal (kg)	PegIntron'i tugevus (µg/0,5 ml)	Manustatav PegIntron'i kogus (µg)	Manustatav PegIntron'i maht (ml)
< 40	50	50	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

Annuse vähendamise juhend PegIntron'i monoteeraapia korral täiskasvanutel

PegIntron'i monoteeraapiat saavate patsientide annuse korrigeerimise juhendid täiskasvanutel on näidatud tabelis 3a.

Tabel 3a Annuse korrigeerimise juhend PegIntron'i monoteeraapia korral täiskasvanutel vastavalt laboratoorsele parameetritele

Laboratoorsed näitajad	Vähendada PegIntron'i <u>annust poole võrra</u> , kui:	Lõpetada PegIntron'i ravi, kui:
Neutrofiilid	≥ 0,5 x 10 ⁹ /l ja < 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l

Trombotsüüdid	$\geq 25 \times 10^9/l$ ja $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$
---------------	---	----------------------

PegIntron'i monoterapiat annuses 0,5 µg/kg saavatel täiskasvanud patsientidel võib annust alandada, vähendades välja kirjutatud annust poole võrra, nagu näidatud tabelis 3b.

Tabel 3b PegIntron'i vähendatud annus (0,25 µg/kg) 0,5 µg/kg monoterapia korral täiskasvanutel

Kehakaal (kg)	PegIntron'i tugevus (µg/0,5 ml)	Manustatava PegIntron'i kogus (µg)	Manustatava PegIntron'i maht (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	0,32

Minimaalne süstlist väljastatav kogus on 0,2 ml.

* Peab kasutama viaali.

** Patsientidele > 120 kg tuleb PegIntron'i annus arvutada vastavalt individuaalse patsiendi kehakaalule. Vajalik võib olla erinevate PegIntron'i annuse tugevuste ja mahtude kombineerimine.

PegIntron'i monoterapiat annuses 1,0 µg/kg saavatel täiskasvanud patsientidel võib annust alandada välja kirjutatud annust poole võrra vähendades või kasutades mahtu poolt annust, nagu näidatud tabelis 3c.

Tabel 3c PegIntron'i vähendatud annus (0,5 µg/kg) 1,0 µg/kg monoterapia korral täiskasvanutel

Kehakaal (kg)	PegIntron'i tugevus (µg/0,5 ml)	Manustatava PegIntron'i kogus (µg)	Manustatava PegIntron'i maht (ml)
30–35	50*	15	0,15
36–45	50	20	0,20
46–56	50	25	0,25
57–72	80	32	0,2
73–88	50	40	0,4
89–106	50	50	0,5
> 107–120**	80	64	0,4

Minimaalne süstlist väljastatav kogus on 0,2 ml.

* Peab kasutama viaali.

** Patsientidele > 120 kg tuleb PegIntron'i annus arvutada vastavalt individuaalse patsiendi kehakaalule. Vajalik võib olla erinevate PegIntron'i annuse tugevuste ja mahtude kombineerimine.

Patsientide erisuhmad

Neerukahjustus

Monoterapia

PegIntron'i tuleb ettevaatusega kasutada mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidel.

Patsientidel, kellel esineb mõõdukas neeru funktsioonihäire (kreatiniini kliirens 30–50 ml/minutis), tuleb PegIntron'i algannust vähendada 25%. Raske neeru funktsioonihäirega patsientidel (kreatiniini kliirens 15–29 ml/minutis) tuleb PegIntron'i algannust vähendada 50%. Puuduvad andmed PegIntron'i kasutamise kohta patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 15 ml/minutis (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsiente, sealhulgas hemodialüüsil olevaid, tuleb hoolikalt jälgida. Juhul kui neerufunktsioon langeb ravi ajal, tuleb PegIntron'i ravi katkestada.

Kombinatsioonravi

Patsiente, kelle kreatiniini kliirens on < 50 ml/minutis, ei tohi ravida, kombineerides PegIntron'i ribaviriiniga (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõte). Manustamisel kombinatsioonravis tuleb neerukahjustusega patsiente hoolikamalt jälgida aneemia tekkimise suhtes.

Maksakahjustus

PegIntron'iga ravimise ohutust ja efektiivsust ei ole veel uuritud raske maksa düsfunktsiooniga patsientidel, seetõttu ei tohi PegIntron'i nende patsientide puhul kasutada.

Eakad (≥ 65 aasta vanused)

Ilmsed vanusest sõltuvad PegIntron'i farmakokineetika muutused puuduvad. Andmete põhjal, mis pärinevad PegIntron'i ühekordse annuse manustamisest eakatele inimestele, ei ole vaja PegIntron'i annust vanuse tõttu muuta (vt lõik 5.2).

Lapsed

PegIntron'i võib kasutada kombinatsioonis ribaviriiniga 3-aastastel ja vanematel lastel.

Manustamisviis

PegIntron'i tuleb manustada ühe subkutaanse süstena. Ravimpreparaadi käsitsemise juhised vt lõik 6.6. Patsiendid võivad endale PegIntron'i ise süstida, kui nende arst otsustab, et see on sobiv ja vastavalt vajadusele tehakse meditsiinilist järelevalvet.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, mis tahes interferooni või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.
- Eelnevalt esinenud raske südamehaigus, kaasa arvatud ebastabiilne või ravile allumatu südamehaigus viimase 6 kuu jooksul (vt lõik 4.1).
- Rasked ja nõrgendavad meditsiinilised seisundid.
- Autoimmuunne hepatiit või anamneesis esinev autoimmuunne haigus.
- Raske maksafunktsiooni häire või dekompenseeritud maksatsirroos.
- Ravile allumatu kilpnäärme haigus.
- Epilepsia ja/või kesknärvisüsteemi (KNS) funktsioonihäire.
- HCV/HIV-ga patsiendid, kellel esineb tsirroos ja Child-Pugh' skoor on ≥ 6.
- PegIntron'i kombineerimine tebhivudiiniga.

Lapsed

- Raske psühhiaatiline haigus, eeskätt raske depressioon, enesetapumõtted või enesetapukatse (ka anamneesis).

Kombinatsioonravi

Kui PegIntron'i tuleb manustada kombinatsioonravina patsientidele, kellel on krooniline hepatiit C, tutvuge ka ribaviriini ja botsepreviiri ravimi omaduste kokkuvõtetega.

4.4 Ettehoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Psühhiaatrilised seisundid ja kesknärvisüsteem (KNS)

Mõnede patsientide puhul on PegIntron'iga ravimise ajal ning isegi pärast ravi katkestamist järgneva üldjuhul 6-kuulise perioodi jooksul täheldatud tõsiseid KNS-i häireid, eeskätt depressiooni, enesetapumõtteid ja enesetapukatseid. Alfainterferoonide kasutamisel on täheldatud ka teisi KNS-i häireid nagu agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu, näiteks mõrvamõtted), bipolaarsed häired, maania, segasusseisund, vaimse seisundi häired. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida psühhiaatriliste häirete sümptomite tekke suhtes. Selliste sümptomite ilmnemisel peab raviarst, võttes arvesse nende soovimatute kõrvaltoimete potentsiaalset ohtlikkust, kaaluma vajadusel ravi muutmist. Juhul kui psühhiaatrilised sümptomid on püsivad või süvenevad või kui on täheldatud enesetapu- või tapmismõtteid, on soovitatav ravi PegIntron'iga katkestada ning patsienti jälgida, vajadusel koos psühhiaatrilise sekkumisega.

Patsiendid, kellel esineb või anamnestiliselt on esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid

Kui ravi alfa-2b-peginterferooniga on osutunud vajalikuks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb või on varem esinenud raskekujulisi psühhiaatrilisi häireid, tohib seda alustada ainult pärast psühhiaatrilise häire individualiseeritud diagnoosimist ja ravi.

- PegIntron'i kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kellel esineb või on anamneesis raskeid psühhiaatrilisi seisundeid (vt lõik 4.3). Laste ja noorukite hulgas, keda raviti alfa-2b-interferooniga kombinatsioonis ribaviriiniga, teatati ravi jooksul ja 6-kuulise jälgimisperioodi jooksul pärast ravi enesetapumõtetest või -katsetest palju sagedamini, võrreldes täiskasvanud patsientidega (2,4% vs. 1%). Nagu täiskasvanud patsientidel, esines lastel ja noorukitel teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus).

Uimastavaid aineid kasutavad/kuritarvitavad patsiendid

HCV infektsiooniga patsientidel, kellel samaaegselt esineb uimastavate ainete (alkohol, kanepijõe) kasutamise häire, on alfainterferoonravi ajal suurem risk psühhiaatriliste häirete tekkeks või juba olemasolevate psühhiaatriliste häirete süvenemiseks. Kui neil patsientidel peetakse alfainterferoonravi vajalikuks, tuleb kaasuvate psühhiaatriliste haiguste olemasolu ja teiste uimastavate ainete kasutamise potentsiaali enne ravi alustamist hoolikalt hinnata ja sellega küllaldasel määral tegeleda. Vajadusel tuleb kaaluda interdistsiplinaarse lähenemise kasutamist, sealhulgas vaimsete tervise spetsialisti või sõltuvushäirete spetsialisti kaasamist patsiendi hindamisel, ravimisel ja jälgimisel. Patsiente peab ravi ajal ja ka pärast ravi lõppu tähelepanelikult jälgima. Psühhiaatriliste häirete ja uimastavate ainete kasutamise taastekkel või tekkel on soovitatav varane sekkumine.

Kasvamine ja areng (lapsed ja noorukid)

Ravikuuri jooksul 3- kuni 17-aastastel patsientidel, mis kestis kuni 48 nädalat, olid sagedased kaalu kaotus ja kasvu pärssumine. Olemasolevad pikaajalised andmed laste kohta, keda raviti pegüleeritud interferooni ja ribaviriini kombinatsiooniraviga, viitavad olulisele kasvupeetusele. Kolmekümne kahel protsendil (30/94) uuritavatest on 15-protsentiiline langus vanuserühma pikkuse protsentiilis 5 aastat pärast ravi lõpetamist (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Kasu/riski hindamine lastel iga juhtumi puhul eraldi

Ravist oodatavat kasu tuleb hoolikalt hinnata kliinilistes uuringutes lastel ja noorukitel täheldatud ohutuslaste andmete suhtes (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

- On tähtis arvestada, et kombinatsioonravi on põhjustanud kasvu pärssumist, mistõttu mõne patsiendi pikkus jäi lühemaks.
- Seda riski hinnates tuleb arvestada lapse haiguse iseloomuga, nt haiguse progresseerumise märkidega (märkimisväärne fibroos), komorbiidsustega, mis võivad negatiivselt mõjutada haiguse progresseerumist (nt kaasnev HIV infektsioon), ja samuti ravivastuse prognostilisi faktoreid (HCV genotüüpi ja viiruskoopiate arvu).

Kui vähegi võimalik, tuleb last ravida pärast puberteedia kasvuspurti, et vähendada kasvu pidurdumise riski. Kuigi andmeid on piiratud ei leitud 5 aastat kestnud vaatlevas jätku-uuringus tõendeid pikaajaliste mõjude kohta sugulisele küpsemisele.

Tõsisemad teadvushäireid ja koomat, sh entsefalopaatiat, on kirjeldatud mõnedel enamasti vanematel patsientidel, kes on saanud onkoloogilistel näidustustel ravi kõrgetes annustes. Kuigi need nähud on suuremas osas pöörduvad, võib mõnedel patsientidel sümptomite täielik kadumine võtta aega kuni kolm nädalat. Väga harvadel juhtudel on kõrgete alfainterferooni annuste tarvitamisel esinenud krampe.

Valitud kroonilise C-hepatiidi uuringutes tehti kõigile patsientidele enne uuringusse lülitumist maksa biopsia, kuid teatud juhtudel (sh patsiendid genotüübiga 2 ja 3) võib ravi olla näidustatud ka ilma histoloogilise kinnitusega. Vastavalt kehtivatele ravijuhenditele tuleks otsustada, kas maksa biopsia on enne ravi alustamist vajalik.

Äge ülitundlikkus

Ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (nt urtikaaria, angioödem, bronhospasm, anafülaksia) alfa-2b-interferooni suhtes on täheldatud harva. Sellise reaktsiooni ilmnemisel PegIntron'i ravi ajal tuleb ravi katkestada ja rakendada koheselt vastav meditsiiniline ravi. Mõõduv lööve ei vaja ravi katkestamist.

Südame-veresoonkond

Sarnaselt alfa-2b-interferoonile on vaja hoolikalt jälgida neid PegIntron'i ravi saavaid täiskasvanud patsiente, kellel on anamneesis südame paispuudulikkus, müokardiinfarkt ja/või varasemad või kestvad rütmihäired. Olemasolevate südamekahjustuste korral on soovitatav, et patsiendile teostataks enne ravikuuri ja selle ajal elektrokardiograafiline uuring. Südame rütmihäired (eriti supraventrikulaarsed) alluvad tavaliselt konventsionaalsele ravile, aga võivad vajada ka PegIntron-ravi lõpetamist. Puuduvad andmed kasutamise kohta lastel või noorukitel, kellel on anamneesis südamehaigus.

Maksapuudulikkus

PegIntron suurendab tsirroosiga patsientidel maksa dekompensatsiooni ja surma riski. Sarnaselt kõikide interferoonidega tuleb PegIntron'iga ravi katkestada nendel patsientidel, kellel tekib koagulatsioonimarkerite prolungeerumine, mis võib viidata maksa dekompensatsioonile. Tsirroosiga patsientidel tuleb tähelepanelikult jälgida maksaensüümide väärtusi ja maksa funktsiooni.

Pürektsia

Kuna pürektsiat saab seostada interferoonravi puhul sageli ette tulevate tsirkulaarse sündroomiga, tuleb välistada muud püsiva pürektsia põhjused.

Hüdreerimine

PegIntron-ravi ajal on oluline hoida adekvaatset vedelikuilaldust, kuna mõnedel alfainterferoonidega ravitud patsientidel on täheldatud vedelikukaotusest tingitud hüpotensiooni. Vajalikuks võib osutuda kaotatud vedelikumahu asendamine.

Muutused kopsudes

Kopsuinfiltreate, pneumoniiti ja mõnikord fataalset pneumooniat on alfainterferoonravi saavatel patsientidel täheldatud harva. Kõikidel patsientidel, kellel tekivad pürektsia, köha, hingeldus või muud hingamiseldkonnaga seotud sümptomid, tuleb teha röntgenülevõtte rindkerest. Kui röntgenoloogiliselt ilmnevad kopsuinfiltreaadid või kui on märke kopsu funktsioonihäirest, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja vajadusel alfainterferoonravi katkestada. Kohene alfainterferooni manustamise katkestamine ja ravi kortikosteroididega viib kopsudes ilmnevate kõrvaltoimete kadumiseni.

Autoimmuunsed häired

Alfainterferoonravi ajal on täheldatud autoantikehade teket ja autoimmuunseid häireid. Suurenenud oht selleks on patsientidel, kellel on eelsoodumus autoimmuunsete häirete tekkeks. Autoimmuunsete häirete viitavate sümptomitega patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja kaaluda interferoonravi jätkamise kasu ja võimalikku kaasuvat ohtu (vt ka lõik 4.4 Muutused kilpnäärmes ja lõik 4.8).

Kroonilise C-hepatiidiga patsientidel, kes said interferoonravi, täheldati Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sündroomi juhtude ilmnemist. See sündroom kujutab endast granulomatooset põletikulist häiret, mis kahjustab silmi, kuulmiselundeid, ajukelmeid ja nahka. Kui on tekkinud VHK sündroomi kahtlus, tuleb antiviraalne ravi katkestada ning kaaluda kortikosteroidravi alustamist (vt lõik 4.8).

Muutused silmas

Harvadel juhtudel on pärast alfainterferoonravi täheldatud oftalmoloogilisi häireid, sh reetina hemorraagiat, reetina eksudaate, seroosset võrkkesta irdumist ja silma võrkkesta arteri või veeni oklusiooni (vt lõik 4.8). Kõigil patsientidel tuleb ravi alustades läbi viia silmade kontroll. Patsientidel, kes kaebavad silma sümptomeid, sh nägemisteravuse langust või muutusi nägemisväljas, tuleb läbida silmade täielik kontroll. PegIntron-ravi ajal on soovitatav perioodiliselt läbi viia silmade kontroll, eriti patsientidel, kes põevad haigusi, mis võivad retinopaatiat esile kutsuda, nagu diabeet või

hüpertensioon. Patsientidel, kellel tekib uus või halvneb olemasolev oftalmoloogiline kahjustus, tuleks kaaluda PegIntron-ravi katkestamist.

Muutused kilpnäärmes

Kilpnäärme funktsioonihäireid, kas hüpo- või hüpertüreoidismi, on alfainterferooni saavate kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud haigetel tekkinud harva. Ligikaudu 21%-l PegIntron'i/ribaviriini kombinatsiooniga ravitud lastest tekkis kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) taseme tõus. Ligikaudu 2%-l lastest esines TSH väärtuse ajutine langemine alla normaalse taseme piiri. Enne PegIntron'i ravi alustamist peab TSH tase olema määratud ja mistahes kõrvalekallet kilpnäärme normaalses talitluses tuleb konventsionaalselt ravida. TSH taset tuleb kontrollida, kui ravikuuri ajal tekivad patsiendil kilpnäärme talitlushäirele viitavad sümptomid. Kilpnäärme funktsioonihäire olemasolu korral võib PegIntron'iga ravimist jätkata juhul, kui TSH tase on ravimitega kontrollitav. Lapsi ja noorukeid tuleb kilpnäärme funktsiooni osas iga 3 kuu järel uurida (nt TSH).

Metaboolsed häired

Täheldatud on hüprtriiglütsürideemia teket või ägenemist, mis võib vahel olla tõsine. Spetsiifilist ravi soovitatakse jälgida lipiidide taset.

HCV/HIV koinfektsioon

Mitokondriaalne toksilisus ja laktatsidoos

HIV-positiivsetel C-hepatiidi patsientidel, kes saavad HAART-ravi (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*), on kõrgenenud oht laktatsidoosi tekkeks. PegIntron'i ja ribaviriini lisamisel HAART-ravile tuleb olla ettevaatlik (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet).

Maksa dekompensatsioon laialdase tsirroosiga HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientidel

Koinfitseerunud patsiendid, kellel esineb laialdane maksatsirroos ning kes saavad kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (HAART), võib esineda kõrgenenud oht maksa dekompensatsiooni tekkeks ja surmaks. Ainult alfainterferooni või kombineerituna ribaviriini lisamine nende patsientide raviskeemi võib seda ohtu suurendada. Teised faktorid, mida koinfitseerunud patsientidel võib seostada kõrgenenud ohuga maksa dekompensatsiooni tekkeks, on ravi didanosiiniga ja bilirubiini kontsentratsiooni tõus seerumis.

Koinfitseerunud patsiente, kes saavad nii antiretroviraalset (ARV) kui ka hepatiidivastast ravi, tuleb hoolikalt jälgida, hinnates ravi käigus nende Child-Pugh' skoori. Patsientidel, kellel tekib maksa dekompensatsioon, tuleb hepatiidivastast ravi koheselt katkestada ning antiretroviraalne ravi ümber hinnata.

Hematoloogilised kõrvalekalded HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientidel

HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientidel, kes saavad alfa-2b-peginterferoon-/ribaviriinravi ning kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (HAART), võib esineda suurenenud oht hematoloogiliste kõrvalekallete (nägu neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia) tekkeks võrreldes ainult HCV-ga infitseerunud patsientidega. Kuigi enamus neist kõrvalekaltest taanduvad annuse vähendamise järgselt, tuleb sellisel patsientide rühmal hematoloogilisi parameetreid hoolikalt jälgida (vt lõik 4.2 ja allpool „Laboratoorsed uuringud” ning lõik 4.8).

Patsientidel, kes saavad PegIntron'i ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, esineb suurenenud oht aneemia tekkeks ning seetõttu ei ole sellise kombinatsiooni kooskasutamine zidovudiiniga soovitatav (vt lõik 4.5).

Patsiendid madala CD4-rakkude arvuga

HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientide puhul on efektiivsuse ja ohutuse andmed piiratud (N = 25) selliste patsientide kohta, kelle CD4-rakkude arv on vähem kui 200 rakku/ μ l. Seetõttu tuleb madala CD4-rakkude arvuga patsiente ravida ettevaatlikult.

Kui samaaegselt HCV raviga kasutatakse ka antiretroviraalseid ravimeid, vaadake palun lisainformatsiooni igale ravimile omase spetsiifilise toksilisuse kohta ravimi omaduste kokkuvõttest, et vältida toksilisuse kattumist PegIntron'i ja ribaviriiniga.

HCV/HBV koinfektsioon

B- ja C-viirushepatiidi koinfektsiooniga patsientidel, kes said ravi interferooniga, on teatud B-hepatiidi reaktivatsiooni juhtudest (mõnikord raskete tagajärgedega). Reaktivatsiooni esinemissagedus on väike.

Kõiki patsiente tuleb skriinida B-hepatiidi suhtes enne C-hepatiidi vastase interferoonravi alustamist. Patsiente, kellel on B- ja C-hepatiidi koinfektsioon, tuleb seejärel jälgida ning ravida vastavalt kehtivatele ravijuhenditele.

Hamba ja hambajuureümbrise kahjustused

Patsientidel, kes on saanud PegIntron'i ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib PegIntron'i ja ribaviriini pikaajalise kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Patsiendid peavad oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui selline reaktsioon tekib, tuleb patsiente teavitada vajadusest loputada hoolikalt suu pärast oksendamist.

Organtransplantaadi retsiptendid

PegIntron'i ohutust ja efektiivsust C-hepatiidi raviks kas üksinda või kombinatsioonravi viisiga ei ole maksa või teiste organite transplantatsiooni läbinud patsientidel uuritud. Patsiendite andmed viitavad võimalusele, et alfainterferoonravi võib olla seotud neerude suurenenud äratõukefunktsiooniga. Teatud on ka maksa äratõukereaktsioonidest.

Muu

Kuna psoriaasi- ja sarkoidoosihaigetel on kirjeldatud alfainterferooni toimel haiguse ägenemist, on PegIntron'i kasutamine psoriaasi ja sarkoidoosi korral soovitatav ainult siis, kui oodatav kasu õigustab potentsiaalset riski.

Laboratoorsed uuringud

Enne ravi alustamist peab kõikidel patsientidel teostama standardsed hematoloogilised uuringud, vere biokeemilise uuringu ja kilpnäärme funktsiooniuuringu. Juhtnõõridena aktsepteeritavad baasväärtused enne PegIntron'iga ravi alustamist on järgmised:

- Trombotsüüdid $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Neutrofiilid $\geq 1500/\text{mm}^3$
- TSH tase peab olema normi piires

Laboratoorsed uuringud tuleb teostada 2. ja 4. ravinädalal ning seejärel perioodiliselt vastavalt kliinilisele vajadusele. HCV-RNA tuleb määrata ravi jooksul perioodiliselt (vt lõik 4.2).

Pikaajaline säilitusravi monoteraapiana

Kliinilises uuringus on näidatud, et alfa-2b-peginterferooni kasutamine madalas annuses (0,5 µg/kg/ravipäevas) ei ole efektiivne pikaajalises säilitusravis monoteraapiana (keskmine kasutamise kestus 2,5 aastat) haiguse progresseerumise vältimiseks ravivastust mittenäidanud kompenseeritud maksatsirroosiga patsientidel. Mitteravimisega võrreldes ei täheldatud statistiliselt suurt erinevust esimese kliinilise sündmuse (maksafunktsiooni dekompanseerumine, hepatotsellulaarne kartsinoom, surm või maksa transplantatsioon) ilmnemise aja osas. Seetõttu ei tohi PegIntron'i kasutada pikaajalises säilitusravis monoteraapiana.

Oluline teave mõningate PegIntron'i koostisainete suhtes

Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktose malabsorptsiooniga või sahharoos-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

See ravim sisaldab alla 1 mmol naatriumit (23 mg) 0,7 ml kohta, st on sisuliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Telbivudiin

Kliiniline uuring, mis uurib 600 mg telbivudiini ööpäevas kombinatsiooni 180 mikrogrammi pegüleeritud alfa-2a-interferooni subkutaanse manustamisega kord nädalas, näitab, et see kombinatsioon on seotud perifeerse neuropaatia tekke suurenenud riskiga. Nende juhtude tekkemehhanism on teadmata (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5 telbivudiini ravimi omaduste kokkuvõttest). Veel enam, telbivudiini ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis interferoonidega kroonilise B-hepatiidi ravis ei ole näidatud. Seetõttu on PegIntron'i kombinatsioon telbivudiiniga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Metadoon

Kroonilise C-hepatiidiga patsientidel, kes olid pideval metadooni asendusravil ja polnud varem kasutanud alfa-2b-peginterferooni, tõusis pärast PegIntron'i subkutaanset manustamist 1,5 mikrogrammi/kg/nädalas nelja nädala vältel R-metadooni AUC ligikaudu 15% (95% CI AUC prognoositava vahemiku 103...128% jaoks). Antud leiu kliiniline olulisus ei ole teada, siiski tuleb patsiente jälgida suurenenud sedatiivse toime ning respiratoorse depressiooni suhtes. Eriti suures annuses metadooni saavatel patsientidel tuleb arvestada QTc-intervalli piknemise riskiga.

Alfa-2b-peginterferooni toime koosmanustatavatele ravimitele

Alfa-2b-peginterferooni (PegIntron) võimalikku koostoimet metaboolsete ensüümide substraatidega hinnati kolmes mitmeannuselises kliinilise farmakoloogia uuringus. Nendes uuringutes hinnati alfa-2b-peginterferooni (PegIntron) mitmeannuselise raviskeemi C-hepatiidi patsientidel (1,5 mikrogrammi/nädalas) või tervetel isikutel (1 mikrogrammi/nädalas või 3 mikrogrammi/nädalas) (Tabel 4). Alfa-2b-peginterferooni (PegIntron) ja tolbutamiidi manustamine või dapsooni vahel ei täheldatud kliiniliselt olulist farmakokineetilist koostoimet; seetõttu ei ole vaja annuseid korrigeerida, kui alfa-2b-peginterferooni (PegIntron) manustatakse koos ravimitega, mis metaboliseeruvad CYP2C9, CYP3A4 ja N-atsetültransferaasi abil. Samaaegne alfa-2b-peginterferooni (PegIntron) ja kofeiini või desipramiini manustamine suurendab mõeldavat kofeiini ja desipramiini toimet. Kui patsientidele manustatakse PegIntroni koos CYP1A2 või CYP2D6 abil metaboliseerivate ravimitega, siis tsütokroom P 450 aktiivsuse languse määr ei ole mõeldavalt kliinilist mõju, välja arvatud ravimite korral, millel on kitsas terapeutiline vahemik (Tabel 5).

Tabel 4 Alfa-2b-peginterferooni toime koosmanustatavatele ravimitele

Koosmanustatav ravim	Alfa-2b-peginterferooni annus	Uuringu populatsioon	Geomeetrilise keskmise suhtarv (suhtarv koos alfa-2b-peginterferooniga / ilma alfa-2b-peginterferoonita)	
			AUC (90% usaldusvahemik)	C _{max} (90% usaldusvahemik)
Kofeiin (CYP1A2 substraat)	1,5 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Kroonilise C-hepatiidiga isikud (N=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Terved isikud (N=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 µg/kg/nädalas (2 nädalat)	Terved isikud (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamiid (CYP2C9 substraat)	1,5 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Kroonilise C-hepatiidiga isikud (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	NA
	1 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Terved isikud (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	NA
	3 µg/kg/nädalas (2 nädalat)	Terved isikud (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Dekstrometorfaan-hüdrobromiid (CYP2D6 ja CYP3A4 substraat)	1,5 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Kroonilise C-hepatiidiga isikud (N=22)	0,96## (0,73; 1,26)	NA

Koosmanustatav ravim	Alfa-2b-peginterferooni annus	Uuringu populatsioon	Geomeetrilise keskmise suhtarv (suhtarv koos alfa-2b-peginterferooniga / ilma alfa-2b-peginterferoonita)	
			AUC (90% usaldusvahemik)	C _{max} (90% usaldusvahemik)
substraat)	1 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Terved isikud (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	NA
Desipramiin (CYP2D6 substraat)	3 µg/kg/nädalas (2 nädalat)	Terved isikud (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Midasolaam (CYP3A4 substraat)	1,5 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Kroonilise C-hepatiidiga isikud (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,35)
	1 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Terved isikud (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,35 (1,15; 1,53)
	3 µg/kg/nädalas (2 nädalat)	Terved isikud (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)
Dapsoon (N-atsetültransferaasi substraat)	1,5 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Kroonilise C-hepatiidiga isikud (N=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

arvutatud 48 tunni jooksul kogutud uriini andmete põhjal

arvutatud 24 tunni jooksul kogutud uriini andmete põhjal

Tabel 5 Ettevaatusabinõud koosmanustamisel (PegIntroni tuleb manustada ettevaatusega, kui manustatakse koos järgmiste ravimitega)

Ravimid	Tunnused, sümptomid ja ravi	Mehhanism ja riskitegurid
Teofülliin	Teofülliooni ja PegIntroni koosmanustamine võib tõsta teofülliooni kontsentratsiooni veres. Soovitatav on PegIntroni ja teofülliooni koos manustada ettevaatusega. PegIntroni ja teofülliooni koosmanustamisel tuleb järgida teofülliooni pakendi infolehel olevat teavet.	Teofülliooni metabolism on pärsitud PegIntroni inhibeeriva toime tõttu CYP1A2-le.
Tioridasiin	Tioridasiini ja PegIntroni koosmanustamine võib tõsta tioridasiini kontsentratsiooni veres. Soovitatav on PegIntroni ja tioridasiini koos manustada ettevaatusega. PegIntroni ja tioridasiini koosmanustamisel tuleb järgida tioridasiini pakendi infolehel olevat teavet.	Tioridasiini metabolism on pärsitud PegIntroni inhibeeriva toime tõttu CYP2D6-le.
Teofülliin, anaprüüin, varfariin	Täheldatud on nende ravimite kontsentratsiooni tõusu veres, kui neid on manustatud koos teiste interferoonipreparaatidega, seetõttu tuleb nende koosmanustamisel olla ettevaatlik.	Teiste ravimite metabolism maksas võib olla pärsitud.

Ravimid	Tunnused, sümptomid ja ravi	Mehhanism ja riskitegurid
Zidovudiin	Manustamine kombinatsioonis teiste interferoonipreparaatidega võib tugevdada zidovudiini pärssivat mõju luuüdi funktsioonile ja intensiivistada vererakkude vähenemist, näiteks võib ilmnedavalgete vereliblede hulga vähenemine.	Toimemehhanism on teadmata, kuid arvatakse, et mõlemal ravimil on luuüdi funktsiooni pärssiv toime.
Immunosupressiivne ravi	Manustamisel koos teiste interferoonipreparaatidega võib transplantaadiga (neer, luuüdi jne) patsientidel immunosupresseeriva ravi toime nõrgeneda.	Arvatakse, et see võib põhjustada transplantaadi äratõukereaktsiooni.

Farmakokineetilises uuringus ei täheldatud mitmekordse annustamise korral PegIntron'i ja Ribaviriini vahel farmakokineetilisi koostoimeid.

HCV/HIV koinfektsioon

Nukleosiidide analoogid

Nukleosiidide analoogide kasutamine üksi või kombinatsioonis teiste nukleosiididega on põhjustanud laktatsidoosi teket. Farmakoloogiliselt suurendab ribaviriin *in vitro* puriini nukleosiidide fosforüleeritud metaboliitide hulka. Nimetatud aktiivsus võib suurendada puriini nukleosiidide analoogide (nt didanosiin või abakaviir) poolt indutseeritud laktatsidoosi tekke ohtu. Ribaviriini ja didanosiooni koosmanustamine ei ole soovitatav. On esinenud teateid mitokondriaalse toksilisuse tekkest, eriti laktatsidoosist ja pankreatiidist, mis on mõningatel juhtudel osutunud fataalseks (vaata ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet).

Aneemia ägenemist ribaviriini tõttu on täheldatud, kui zidovudiini on kasutatud HIV raviskeemis, kuigi täpne mehhanism on välja selgitamata. Ribaviriini kooskasutamine zidovudiiniga ei ole soovitatav suurenenud aneemia ohu tõttu (vt lõik 4.4). Tuleb kaaluda zidovudiini asendamist juba välja töötatud antiretroviraalse ravi (ART) skeemis. See on eriti oluline neil patsientidel, kellel on varasemalt esinenud zidovudiini poolt põhjustatud aneemiat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised (kontratseptsioon meestel ja naistel)

Fertiilses eas naised peavad PegIntron-ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga

Erilise ettevaatusega tuleb vältida rasedaks jäämist naispatsientidel või PegIntron'i ja ribaviriini kombinatsioonravi saavate meespatsientide partneritel. Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 4 kuud pärast ravi lõpetamist. Meespatsiendid või nende naissoost partnerid peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 7 kuud pärast ravi lõpetamist (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet).

Rasedus

Alfa-2b-interferooni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Primaatidel soodustab alfa-2b-interferoon aborti teket. On tõenäoline, et ka PegIntron võib sama toimet esile kutsuda.

Võimalik risk inimesele ei ole teada. PegIntron'i ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga

Ribaviriini kasutamine raseduse ajal põhjustab tõsiseid sünnidefekte, seetõttu ei tohi ribaviriinravi kasutada rasedatel naistel.

Imetamine

Andmed ravimi komponentide eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Võimalike kõrvaltoimete tõttu rinnaga toidetavale lapsele tuleks enne ravi alustamist rinnaga toitmine lõpetada.

Fertiilsus

Puuduvad andmed PegIntron-ravi võimalike mõjude kohta mehe või naise fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsientidel, kellel tekib PegIntron'iga ravimise ajal väsimus, unisus või segasusseisund, tuleks vältida autojuhtimist või masinate käsitsemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Täiskasvanud

Kolmikravi

Tutvuge botsepreviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

Kaksik- ja monoravi

Ohutusandmete kokkuvõte

PegIntron'i ja ribaviriini kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes täiskasvanutel olid kõige sagedamini esinevateks raviga seostatud kõrvaltoimeteks, mida täheldati enam kui pooltel uuringus osalejatel, väsimus, peavalu ja süstekoha reaktsioon. Teised kõrvaltoimed, mida täheldati enam kui 25%-l uuringus osalejatel, olid iiveldus, külmavärinad, unetus, aneemia, pürektsia, müalgia, asteenia, valu, alopeetsia, isutus, kehakaalu langus, depressioon, lõõge ja ärrituvus. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid enamasti kerge kuni mõõduka tugevusega ning kontrollitavad, mistõttu puudus vajadus annuste modifitseerimiseks või ravi katkestamiseks. Väsimus, alopeetsia, sügelus, iiveldus, isutus, kehakaalu langus, ärrituvus ja unetus ilanesid märkimisväärselt vähem neil patsientidel, kes said PegIntron'i monoterapiat, võrreldes patsientidega, kes said kombinatsioonravi (vt tabel 6).

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelis

Kliinilistes uuringutes või turustamisjärgse seire käigus täheldati alfa-2b-peginterferooniga, sh PegIntron'i monoterapiaga või PegIntron'/ribaviriiniga ravitud täiskasvanud patsientidel järgnevaid raviga seostatud kõrvaltoimeid. Toimed on loetletud tabelis 6 organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi (väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 6 Kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed täiskasvanud patsientidel, keda raviti alfa-2b-peginterferooniga, sealhulgas PegIntron'i monoterapiaga või PegIntron' + ribaviriin

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage:	Viirusinfektsioon*, farüngiit*
Sage:	Bakteriaalne infektsioon (sh sepsis), seeninfektsioon, gripp, ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, herpes simplex, sinusiit, keskkõrvapõletik, riniit
Aeg-ajalt:	Süstekoha infektsioon, alumiste hingamisteede infektsioon
Teadmata:	B-hepatiidi reaktivatsioon HCV/HBV koinfektsiooniga patsientidel
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage:	Aneemia, neutropeenia
Sage:	Hemolüütiline aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia, lümfadenopaatia
Väga harv:	Aplastiline aneemia
Teadmata:	Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt:	Ülitundlikkus ravimi suhtes

Harv:	Sarkoidoos
Teadmata:	Ägedad ülitundlikkusreaktsioonid, sh angioödeem, anafülaksia ja anafülaktilised reaktsioonid, sh anafülaktiline šokk, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur, trombootiline trombotsütopeeniline purpur, süsteemne erütematoosne luupus
Endokriinsüsteemi häired	
Sage:	Hüpötüreoidism, hüpertüreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Isutus
Sage:	Hüpokaltseemia, hüperurikeemia, dehüdratsioon, suurenenud söögiisu
Aeg-ajalt:	Melliitidiabeet, hüpertriglütserideemia
Harv:	Diabeetiline ketoatsidoos
Psühhiaatrilised häired	
Väga sage:	Depressioon, ärevus*, emotsionaalne labiilsus*, halvenenud keskendumisvõime, unetus
Sage:	Agressiivne käitumine, agitatsioon, viha, meeleolu muutus, ebajavaline käitumine, närvilisus, unehäire, libiido langus, apaatia, ebatahtsused unenäod, nutmine
Aeg-ajalt:	Enesetapp, suitsiidikatse, suitsiidimõtted, psühhos, hallutsinatsioon, paanikahoog
Harv:	Bipolaarsed häired
Teadmata:	Mõrvamõtted, maania
Närvisüsteemi häired	
Väga sage:	Peavalu, pearinglus
Sage:	Amneesia, mäluhäired, minestus, migreen, ataksia, segasus, neuralgia, paresteesia, hüpesteesia, hüpesteesia, hüpertoonia, unisus, tähelepanu häire, treemor, düsgeusia
Aeg-ajalt:	Neuropaatia, perifeerne neuropaatia
Harv:	Konvulsioon
Väga harv:	Tserebrovaskulaarne verejooks, tserebrovaskulaarne isheemia, entsefalopaatia
Teadmata:	Näo halvatus, mõeloneuropaatiad
Silma kahjustused	
Sage:	Nägemishäire, hägune nägemine, fotofoobia, konjunktiviit, silma ärritus, pisarakanali häire, silma valu, kuiv silm
Aeg-ajalt:	Retina eksudaadid
Harv:	Nägemisteravuse või nägemisvälja kadu, võrkkesta verejooksud, retinopaatiad, võrkkesta arteri oklusioon, võrkkesta veeni oklusioon, optiline neuriiit, papillödeem, makulaarne ödeem
Teadmata:	Seroosne võrkkesta irdumine
Kõrva ja lauasindri kahjustused	
Sage:	Kuulmise kahjustus/kadu, tinnitus, peapööritus
Aeg-ajalt:	Kõrvavalu
Südame häired	
Sage:	Palpitatsioonid, tahhükardia
Aeg-ajalt:	Müokardi infarkt
Harv:	Südame paispuudulikkus, kardiomüopaatia, südame rütmihäire, perikardiit
Väga harv:	Südame isheemia
Teadmata:	Perikardi efusioon
Vaskulaarsed häired	
Sage:	Hüpotensioon, hüpertensioon, õhetus
Harv:	Vaskuliit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage:	Düspnoe*, kõha*

Sage:	Düsfoonia, ninaverejooks, hingamisraskused, hingamisteede turse, siinuste turse, ninakinnisus, rinorröa, suurenenud sekretsioon ülemistes hingamisteedes, neelu- ja kõripiirkonna valu
Väga harv:	Interstitsiaalne kopsuhaigus
Teadmata:	Kopsufibroos, pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon [#]
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Oksendamine*, iiveldus, kõhuvalu, kõhulahtisus, suukuivus*
Sage:	Düspepsia, gastroösofageaalne reflukshaigus, stomatiit, haavandid suus, keelevalu, igemete veritsus, kõhukinnisus, kõhupuhitus, hemorroidid, keeliit, pingetunde kõhus, gingiviit, glossiit, hamba kahjustus
Aeg-ajalt:	Pankreatiit, valu suus
Harv:	Isheemiline koliit
Väga harv:	Haavandiline koliit
Teadmata:	Keele pigmentatsioon
Maksa ja sapiteede häired	
Sage:	Hüperbilirubineemia, hepatomegalia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage:	Alopeetsia, kihelus*, nahakuivus*, lööve*
Sage:	Psoriaas, valgustundlikkusreaktsioon, makulopapuloosne lööve, dermatiit, erütematoosne lööve, ekseem, öine higistamine, herpesidroos, akne, furunkul, erüteem, urtikaaria, ebanormaalne juuste tekstuur, küüne kahjustus
Harv:	Naha sarkoidoos
Väga harv:	Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, multiformne erüteem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Väga sage:	Müalgia, artralgia, lihas-skeleti valu
Sage:	Artriit, seljavalu, lihasspasmid, valu jäseses
Aeg-ajalt:	Luuvalu, lihasnõrkus
Harv:	Rabdomüolüüs, müosiit, reumatoidartriit
Neerude ja kuseteede häired	
Sage:	Sagenenud urineerimine, polüuuria, muutused uriinis
Harv:	Neerupuudulikkus, neerufunktsiooni puudulikkus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Sage:	Amenorröa, valu rinnas, menorraagia, menstruaaltsüklihäire, munasarjade kahjustus, tupe kahjustus, seksuaalfunktsiooni häire, prostatiit, erektsioonihäire
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage:	Süstekoha reaktsioon*, süstekoha põletik, väsimus, astenia, ärritus, külmavärinad, püreeksia, gripitaoline haigus, valu
Sage:	Valu rinnus, ebamugavustunde rinnus, valu süstekohal, halb enesetunne, näo ödem, perifeerne ödem, enesetunde muutused, janu
Harv:	Süstekoha nekroos
Uuringud	
Väga sage:	Kehakaalu langus

*Need kõrvaltoimed esinesid sageli ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) kliinilistes uuringutes osalenud patsientidel, kes said PegIntron'i monoterapiat.

[#]Interferoone sisaldavate ravimite klassile iseloomulik, vt allpool lõik „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon“.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus täiskasvanutel

Enam neutropeenia ja trombotsütopeenia juhte olid nõrgad (WHO astmed 1 või 2). Mõned raskemad neutropeenia juhud esinesid soovitatud annuses PegIntron'i ja ribaviiri kombinatsioonravi saanud patsientidel (WHO aste 3: 39 patsienti 186-st [21%] ja WHO aste 4: 13 patsienti 186-st [7%]).

Umbes 1,2% patsientidest, kes said PegIntron'i või alfa-2b-interferooni kombinatsioonravi ribaviriiniga, esines kliinilistes uuringutes ravi ajal eluohtlikke psühhiaatrilisi häireid, sh suitsiidimõtted ja enesetapukatsed (vt lõik 4.4).

Südame-veresoonkonna kõrvaltoimed, eriti rütmihäired, on olnud seoses eelnevalt olemasoleva südamehaigusega või kardiotoksiliste ravimite eelnenud kasutamisega (vt lõik 4.4). Eelneva südamehaigusega patsiendil on harva kirjeldatud kardiomiopaatiaid, mis võib alfainterferoonravi katkestamisel olla pöörduv.

Alfainterferoone sisaldavate ravimite kasutamisel teatati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) juhtudest eelkõige PAH riskiteguritega (nt portaalhüpertensioon, HIV-infektsioon, tsirroos) patsientidel. Juhtudest teatati erinevatel ajahetkedel, tavaliselt mitu kuud pärast ravi alustamist alfainterferooniga.

Alfainterferoonide kasutamise ajal on harva teatatud järgmistest oftalmoloogilistest häiretest: retinopaatiaid (sh makulaarne ödeem), võrkkesta hemorraagia, võrkkesta arteri või veeni oklusioon, reetina eksudaadid, nägemisteravuse langus või muutused nägemisväljas, optiline neuriit ja papillödeem (vt lõik 4.4).

Alfainterferoonide puhul on teatatud mitmetest autoimmuunsetest ja immuun-vahendatud häiretest, nagu kilpnäärme häired, dissemineerunud erütematoosne luupus, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), idiopaatiline ja trombootiline trombotsütopeeniline purpur, vaskuliit, neuropaatiad, sh mononeuropaatia ja Vogt-Koyanagi-Harada sündroom (vt ka lõik 4.4).

HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsiendid

Ohutusandmete kokkuvõte

HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientidel, kes said PegIntron'i kombineerituna ribaviriiniga, täheldati uuringutes esinemissagedusega > 5% teiste kõrvaltoimete (toimed, mida ei täheldatud monoinfitseeritud patsientide puhul) järgmisi toimeid: sugu kandidoos (14%), omandatud lipodüstroofia (13%), CD4 lümfotsüütide arvu langus (8%), söögisuulangu langus (8%), gammaglutamüültransferaasi sisalduse tõus (9%), seljavalu (5%), vereanüülasid sisalduse tõus (6%), vere piimhappe sisalduse tõus (5%), tsütolüütiline hepatiit (6%), lipaasi sisalduse tõus (6%), jäsemevalu (6%).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Mitokondriaalne toksilisus

HIV-positiivsetel HCV-ga koinfitseerunud patsientidel, kes on NRTI-režiimil ning saavad lisaks ribaviriini, on täheldatud mitokondriaalset toksilisust ja laktatsidoosi (vt lõik 4.4).

Laboratoorsed näitajad HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientidel

Kuigi hematoloogilised toksilisused, nagu neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia, ilmsesid sagedamini HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientidel, taandus enamus neist annuse modifitseerimise järgselt ning ravi eelneagne katkestamine oli vajalik harva (vt lõik 4.4). Hematoloogilisi kõrvaltoimeid esines sagedamini patsientidel, kes said PegIntron'i kombinatsioonis ribaviriiniga, võrreldes patsientidega, kes said alfa-2b-interferooni kombinatsioonis ribaviriiniga. Uuringus 1 (vt lõik 5.4) täheldati absoluutse neutrofiilide arvu langust madalamale kui 500 raku/mm³ 4%-l (8/194) patsientidest ning trombotsüütide arvu langust madalamale kui 50 000/mm³ 4%-l (8/194) patsientidest, kes said PegIntron'i kombinatsioonis ribaviriiniga. Aneemiat (hemoglobiini < 9,4 g/dl) täheldati 12%-l (23/194) patsientidest, kes said PegIntron'i kombinatsioonis ribaviriiniga.

CD4 lümfotsüütide arvu langus

PegIntron'i ja ribaviriini kombinatsioonravi seostati CD4+ rakkude absoluutarvu vähenemisega esimese 4 nädala jooksul ilma CD4+ rakkude protsentuaalse vähenemiseta. CD4+ rakkude hulga langus oli pöörduv annuse vähendamise või ravi katkestamise järgselt. PegIntron'i kasutamine kombinatsioonis ribaviriiniga ei avaldanud negatiivset mõju HIV-vireemia seisundi kontrollile ravi käigus või ravi järgselt. Koinfitseerunud patsientide kohta, kelle CD4+ rakkude arv on < 200/μl, on ohutuse andmed piiratud (N = 25) (vt lõik 4.4).

Kui samaaegselt HCV raviga kasutatakse ka antiretroviraalseid ravimeid, vaadake palun lisainformatsiooni igale ravimile omase spetsiifilise toksilisuse kohta ravimi omaduste kokkuvõttest, et vältida toksilisuse kattumist PegIntron'iga kombinatsioonis ribaviriiniga.

Lapsed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kliinilises uuringus 107-l lapse- ja noorukieas patsiendil (vanuses 3 kuni 17 aastat), keda raviti PegIntron'i ja ribaviriini kombinatsioonraviga, oli 25%-l patsientidest vajalik annust kohandada, kõige sagedamini aneemia, neutropeenia ja kaalukaotuse tõttu. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanutel täheldatuga, kuigi lastele spetsiifilise mõõndusega kasvu pärssumise osas. Kuni 48 nädalat kestnud PegIntron'i ja ribaviriini kombinatsioonravi jooksul täheldati kasvu pärssumist, mistõttu mõne patsiendi pikkus jäi lühemaks (vt lõik 4.4). Ravi jooksul esines väga sageli kaalukaotust ja kasvu pärssumist (ravi lõpus oli ravieelsega võrreldes keskmine kehakaalu ja pikkuskasvu protsentiili vähenemine vastavalt 15 protsentiili ja 8 protsentiili) ja kasvukiiruse pärssumist (< 3. protsentiil 70%-l patsientidest).

24-nädalase ravijärgse jälgimisperioodi lõpuks olid keskmised kehakaalu ja pikkuse protsentiilised langused esialgsega võrreldes vastavalt 3 protsentiili ja 7 protsentiili ja 20%-l lastest jätkus kasvu langus (kasvukiirus < 3. protsentiili). 107-st uuritavast üheksakümmend nelj võttis osa 5 aastat kestnud pikaajalisest jätku-uuringust. Mõjud kasvule olid väiksemad nendel uuritavatel, kes said ravi 24 nädalat 48 asemel. Ravieelsest ajast kuni pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni vähenes vanuserühma pikkuse protsentiil 24 või 48 nädalat ravitud uuritavatel vastavalt 1,3 ja 9,0 protsentiili. 24 nädalat ravitud uuritavatest kahekümne neljal protsendil (11/46) ja 48 nädalat ravitud uuritavatest 40%-l (19/48) oli vanuserühma pikkuse protsentiil vähenenud > 15 protsentiili ravieelsest ajast kuni 5-aastase pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni võrreldes ravieelse protsentiiliga. 24 nädalat ravitud uuritavatest üheteistkümmel protsendil (5/46) ja 48 nädalat ravitud uuritavatest 13%-l (6/48) täheldati ravieelsest kuni 5 aastat kestnud pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni vanuserühma pikkuse protsentiili vähenemist > 30 protsentiili. Vanuserühma kehakaalu protsentiilid vähenesid ravieelsest kuni pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni 24 või 48 nädalat ravitud uuritavatel vastavalt 1,3 ja 5,5 protsentiili. Vanuserühma kehamassiindeksi protsentiilid vähenesid ravieelsest kuni pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni 24 või 48 nädalat ravitud uuritavatel vastavalt 1,8 ja 7,5 protsentiili. Keskmise pikkuse protsentiiline vähenemine pikaajalise jälgimisperioodi 1. aastal oli enim märgatav eeskätt puberteedieelses eas lastel. 48 nädalat ravitud lastel pikkuse, kehakaalu ja kehamassiindeksi z-skooride vähenemine ravi ajal võrreldes tavapopulatsiooniga ei taastunud pikaajalise jälgimisperioodi lõpuks täielikult (vt lõik 4.4).

Selle uuringu ravifaasis olid kõige valdavamad kõrvaltoimed kõigil uuritavatel pürekia (80%), peavalu (62%), neutropeenia (35%), väsimus (30%), isutus (29%) ja punetus süstekohas (29%). Ainult 1 uuritav katkestas ravi kõrvaltoime tõttu (trombotsütopeenia). Enamik selles uuringus teatatud kõrvaltoimetest olid taskuselt kerged või mõõdukad. Rasketest kõrvaltoimetest teatati 7%-l (8/107) kõigist uuritavatest ja nende hulka kuulusid valu süstekohas (1%), valu jäsemetes (1%), peavalu (1%), neutropeenia (1%) ja pürekia (4%). Sellel patsientide populatsioonil ilmnunud tähtsad ravinõudvad kõrvaltoimed olid närvilisus (8%), agressioon (3%), viha (2%), depressioon/depressiivne meeleolu (4%) ja hüpotüreoidism (3%) ning 5 uuritavat said hüpotüreoidismi/tõusnud TSH taseme raviks levotüroosiinravi.

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelis

Järgmistest raviga seotud kõrvaltoimetest teatati uuringus lapse- või noorukieas patsientidel, keda raviti PegIntron'iga kombinatsioonis ribaviriiniga. Need kõrvaltoimed on loetletud **tabelis 7** organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi (väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aegajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 7 Kõrvaltoimed, millest teatati väga sageli, sageli või aeg-ajalt kliinilises uuringus lapse- või noorukieas patsientidel, keda raviti PegIntron'iga kombinatsioonis ribaviriiniga

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Sage:	Seeninfektsioon, gripp, suu herpes, keskkõrvapõletik, streptokokiline farüngiit, nasofarüngiit, sinusiit
Aeg-ajalt:	Pneumoonia, askariaas, enterobiaas, <i>herpes zoster</i> , tselluliit, kuseteede infektsioon, gastroenteriit
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage:	Aneemia, leukopeenia, neutropeenia
Sage:	Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia
Endokriinsüsteemi häired	
Sage:	Hüpotüreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Isutus, vähenenud söögiisu
Psühhiaatrilised häired	
Sage:	Enesetapumõtted [§] , enesetapukatse [§] , depressioon, ärritus, emotsionaalne labiilsus, viha, agitatsioon, ärevus, meeleolu muutus, rahutus, ärrituvus, unetus
Aeg-ajalt:	Ebatavaline käitumine, masendunud meeleolu, emotsionaalne häire, hirm, õudusunenägu
Närvisüsteemi häired	
Väga sage:	Peavalu, pearinglus
Sage:	Düsgeusia, minestus, tähelepanuhäire, unetus, halb unekvaliteet
Aeg-ajalt:	Neuralgia, letargia, paresteesia, hüpersteesia, psühhomotoorne hüperaktiivsus, treemor
Silma kahjustused	
Sage:	Silma valu
Aeg-ajalt:	Konjunktivi veritsus, silma kihelus, keratiit, hägune nägemine, fotofoobia
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage:	Peapööritus
Südame häired	
Sage:	Palpitatsioonid, tahükardia
Vaskulaarsed häired	
Sage:	Õhetus
Aeg-ajalt:	Hüpertensioon, kahvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage:	Köha, ninaverejooks, farüngolarüngeaalne valu
Aeg-ajalt:	Vilisev hingamine, ebamugavustunne ninas, rinorröa
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Kõhuvalu, ülakõhuvalu, oksendamise, iiveldus
Sage:	Kõhulahtisus, aftoosne stomatiit, keiloos, haavandid suus, ebamugavustunne maos, valu suus
Aeg-ajalt:	Düspepsia, gingiviit
Maksa ja sapiteede häired	
Aeg-ajalt:	Hepatomegalia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage:	Alopeetsia, naha kuivus
Sage:	Kihelus, lööve, erütematoosne lööve, ekseem, akne, erüteem
Aeg-ajalt:	Valgusülitundlikkusreaktsioon, makulopapuloosne lööve, nahaketendus, pigmentatsioonihäire, atoopiline dermatiit, naha värvuse muutus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Väga sage:	Müalgia, artralgia
Sage:	Lihaskoe valu, valu jäsemes, seljavalu
Aeg-ajalt:	Lihaskontraktuur, lihastõmbus

Neerude ja kuseteede häired	
Aeg-ajalt:	Proteinuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt:	Naistel: düsmenorröa
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage:	Süstekoha erüteem, väsimus, püreksia, külmavärinad, gripitaoline haigus, astenia, valu, halb enesetunne, ärrituvus
Sage:	Süstekoha reaktsioon, süstekoha kihelus, süstekoha lööve, süstekoha kuivus, süstekoha valu, külmatunne
Aeg-ajalt:	Valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, näo valu
Uuringud	
Väga sage:	Kasvukiiruse vähenemine (vanusele vastava kasvu ja/või kehakaalu vähenemine)
Sage:	Kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme tõus veres, türeoglobuliini taseme tõus
Aeg-ajalt:	Positiivsed kilpnäärmevastased antikehad
Vigastus ja mürgistus	
Aeg-ajalt:	Põrutus

[§] Alfainterferooni sisaldavate ravimite klassiefekt – täheldatud interferoonravi korral nii täiskasvanutel kui ka lastel; PegIntron'i korral täheldatud ainult täiskasvanud patsientidel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus lastel ja noorukitel

PegIntron'i/ribaviriini kliinilises uuringus oli enamik muutusi laboratoorsetes väärtustes kerged või mõõdukad. Hemoglobiini, valgete vererakkude arvu, trombotsüütide ja neutrofiilide arvu vähenemise ja bilirubiini taseme tõusu tõttu võib olla vajalik annuse vähendamine või ravi püsiv lõpetamine (vt lõik 4.2). Kui mõnedel PegIntron'i ja ribaviriini kombinatsiooniga ravitud patsientidel täheldati kliinilises uuringus laboratoorsete väärtuste muutusi, taastati need väärtused esialgsele tasemele paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on õiguline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teatatud on kuni 10,5 korda soovitatud annuseid ületavatest annustest. Maksimaalne teatatud ööpäevane annus on 1200 mikrogrammi üheks ööpäevaks. Üldiselt vastavad PegIntron'iga seotud üleannustamise juhtudel nautud kõrvaltoimed PegIntron'i teadaolevale ohutusprofiilile; siiski võib kõrvaltoimete raskusaste olla suurenenud. Standardmeetodid ravimi eliminatsiooni suurendamiseks, nt dialüüs, ei ole osutanud efektiivseks. PegIntron'ile ei ole saadaval ühtegi spetsiifilist antidooti; seetõttu on üleannustamise juhtude korral soovitatav sümptomaatiline ravi ja patsiendi hoolikas jälgimine. Ravimi valmistajajuhutajatel on soovitatav pidada nõu mürgistuskontrolli keskusega (PCC), kui see on olemas.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, interferoonid, ATC-kood: L03AB10.

Rekombinantne alfa-2b-interferoon on kovalentselt konjugeeritud monometoksüpolüetüleenglükooliga, keskmise asendatusega 1 mool polümeeri/1 mool valku. Keskmise molekulmass on ligikaudu 31 300 daltonit, millest umbes 19 300 moodustab valguline koostisosa.

Toimemehhanism

In vitro ja *in vivo* uuringud näitavad, et PegIntron'i bioloogiline aktiivsus tuleneb preparaadi alfa-2b-interferooni osast.

Interferoonid toimivad rakuaktiivsusele, seondudes raku pinnal asetsevate spetsiifiliste membraanireseptoritega. Teiste interferoonidega läbi viidud uuringud on näidanud liigispetsiifilisuse olemasolu. Siiski on mõned ahviliigid, nt reesusahvid, vastuvõtlikud farmakodünaamilisele stimulatsioonile inimese I tüüpi interferoonidega.

Pärast seostumist rakumembraaniga algatab interferoon kompleksse intratsellulaarsete protsesside jada, mille hulka kuulub teatud ensüümide indutseerimine. Arvatakse, et see protsess on vähemalt osaliselt vastutav erinevate interferooni rakuliste vastuste eest, sh viiruse replikatsiooni inhibitsiooni viirusega nakatunud rakkudes, rakkude proliferaatsiooni pidurdumine ja selliseid immunomodulatsiooni protsesse nagu makrofaagide fagotsütoosivõime suurenemine ja lümfotsüütide spetsiifilise tsütotoksilisuse võimendumine sihtrakkude suhtes. Interferooni ravitoime võivad määrata kõik ülalnimetatud protsessid või ka üksainus neist.

Rekombinantne alfa-2b-interferoon inhibeerib viiruse replikatsiooni nii *in vitro* kui ka *in vivo*. Kuigi täpset rekombinantse alfa-2b-interferooni viirusevastast toimemehhanismi ei tunnata, on see ilmselt seotud peremeesraku ainevahetuse muutmisega. See toime inhibeerib viiruse replikatsiooni ja isegi kui replikatsioon toimub, pole progeensed virioonid võimelised rakust lahkuma.

Farmakodünaamilised toimed

PegIntron'i farmakodünaamikat hinnati uuringus suurenevate annustega tervetel vabatahtlikel. Määrati suuõõne temperatuuri muutused, efekterproteiinide, nagu seerumi neopteriini ja 2'5'-oligoadenülaadi süntetaasi (2'5'-OAS) kontsentratsioon ning leukotsüütide ja neutrofiilide arv. PegIntron'iga ravitud patsientidel esines kerge annusest sõltuva kehatemperatuuri tõus. Pärast ühekordset PegIntron'i annust, mis oli vahemikus 0,25 ja 2,0 mikrogrammi/kg/nädalas, suurenes seerumi neopteriini kontsentratsioon annusest sõltuvalt. 1 nädala lõpus vähenes neutrofiilide ja leukotsüütide arv korrelatsioonis PegIntron'i annusega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus – täiskasvanud

Kolmikravi PegIntron'i, ribaviriini ja botsepreviiriga:
Tutvuge botsepreviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

Monoravi PegIntron'iga ja kolmikravi PegIntron'i ja ribaviriiniga

Eelnevalt ravimata patsiendid

On läbi viidud 2 olulist uuringut: üks (C/I97-010) PegIntron'i monoterapiaga ja teine (C/I98-580) PegIntron'i ja ribaviriini kombinatsiooniga. Nende uuringute jaoks valiti kroonilise C-hepatiidiga patsiendid, kelle HCV-RNA oli PCR-analüüsil (polümeraasi ahelreaktsioon) positiivne (> 30 RÜ/ml), maksabiopsia seisis kroonilise hepatiidi histoloogilise diagnoosiga ilma teiste kroonilise hepatiidi põhjusteta ja ALT väärtused ei olnud normis.

PegIntron'i monoterapia uuringus raviti kokku 916 varem ravi mittesaanud kroonilise C-hepatiidi patsienti PegIntron'iga (0,5; 1,0 või 1,5 µg/kg/nädalas) ühe aasta jooksul, millele järgnes 6-kuuline järgneva periood. Lisaks said 303 patsienti võrdluseks alfa-2b-interferoonravi (3 miljonit rahvusvahelist toimeühikut (TÜ) 3 korda nädalas). See uuring näitas, et PegIntron oli efektiivsem kui alfa-2b-interferoon (**tabel 8**).

PegIntron'i kombinatsiooni uuringus raviti 1530 varem ravi mittesaanud patsienti 1 aasta jooksul ühega järgnevatest kombinatsioonidest:

- PegIntron (1,5 µg/kg/nädalas) + ribaviriin (800 mg/päevas), (n = 511).
- PegIntron (1,5 µg/kg/nädalas) ühe kuu jooksul, seejärel 0,5 µg/kg/nädalas 11 kuu jooksul) + ribaviriin (1000/1200 mg/päevas), (n = 514).
- Alfa-2b-interferoon (3 miljonit TÜ 3 korda nädalas) + ribaviriin (1000/1200 mg/päevas) (n = 505).

Selles uuringus oli PegIntron'i (1,5 µg/kg/nädalas) kombinatsioon ribaviriiniga märkimisväärselt efektiivsem kui alfa-2b-interferooni ja ribaviriini kombinatsioon (**tabel 8**), eriti genotüüp 1 patsientide puhul (**tabel 9**). 6 kuud pärast ravi lõppu hinnati ravivastus püsivaks.

Ravivastust mõjutavateks ennustavateks teguriteks on HCV genotüüp ja algne viiruskoopiate hulk. Antud uuringus näidati, et ravivastus sõltub ka PegIntron'i või alfa-2b-interferooniga kombinatsioonis manustatud ribaviriini annusest. Patsientidel, kes said ribaviriini annuses > 10,6 mg/kg (800 mg-ne annus tüüpilisele 75 kg patsiendile), oli sõltumata genotüübist või viiruskoopiate arvust märgatavalt parem ravivastus võrreldes patsientidega, kes said ribaviriini annuses ≤ 10,6 mg/kg (**tabel 9**). Annuses > 13,2 mg/kg ribaviriiniga ravitud patsiendid said veelgi kõrgema ravivastuse.

Tabel 8 Püsiv viroloogiline ravivastus (HCV-negatiivsete patsientide %)

Ravirežiim	PegIntron monoterapiana				PegIntron + ribaviriin		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Patsientide arv	304	297	315	303	511	514	504
Vastus ravi lõpus	49%	41%	33%	24%	65%	58%	54%
Püsiv ravivastus	23%*	25%	18%	12%	54%**	47%	47%

P 1,5 PegIntron 1,5 µg/kg

P 1,0 PegIntron 1,0 µg/kg

P 0,5 PegIntron 0,5 µg/kg

I Alfa-2b-interferooni 3 miljonit TÜ

P 1,5/R PegIntron (1,5 µg/kg) + ribaviriin (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 kuni 0,5 µg/kg) + ribaviriin (1000/1200 mg)

I/R Alfa-2b-interferoon (3 miljonit TÜ) + ribaviriin (1000/1200 mg)

* p < 0,001 P 1,5 vs. I

** p = 0,0143 P 1,5/R vs. I/R

Tabel 9 Püsiv ravivastus PegIntron + ribaviriini kombinatsioonraviga (ribaviriini annuse, genotüübi ja viiruskoopiate arvu järgi)

HCV genotüüp	Ribaviriini annus (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Kõik genotüübid	Kõik	54%	47%	47%
	≤ 10,6	50%	41%	27%
	> 10,6	61%	48%	47%
Genotüüp 1	Kõik	42%	34%	33%
	≤ 10,6	38%	25%	20%
	> 10,6	48%	34%	34%
Genotüüp 1 ≤ 600 000 RÜ/ml	Kõik	73%	51%	45%
	≤ 10,6	74%	25%	33%
	> 10,6	71%	52%	45%
Genotüüp 1 > 600 000 RÜ/ml	Kõik	30%	27%	29%
	≤ 10,6	27%	25%	17%
	> 10,6	37%	27%	29%
Genotüüp 2/3	Kõik	82%	80%	79%
	≤ 10,6	79%	73%	50%
	> 10,6	88%	80%	80%

P 1,5/R PegIntron (1,5 µg/kg) + ribaviriin (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 kuni 0,5 µg/kg) + ribaviriin (1000/1200 mg)

I/R Alfa-2b-interferoon (3 miljonit TÜ) + ribaviriin (1000/1200 mg)

PegIntron'i monoterapia uuringus mõjutas elukvaliteeti üldiselt vähem PegIntron 0,5 µg/kg kui PegIntron 1,0 µg/kg 1 kord nädalas või alfa-2b-interferooni 3 miljonit TÜ kolm korda nädalas.

Eraldi uuringus said 224 patsienti, genotüübiga 2 või 3, PegIntron'i 1,5 mikrogrammi/kg subkutaanselt üks kord nädalas, kombinatsioonis ribaviriiniga 800–1400 mg suukaudselt 6 kuud (vastavalt kehakaalule, kusjuures ainult 3 patsienti kehakaaluga > 105 kg said 1400 mg) (**tabel 10**). 24% patsientidest olid sildfibroosi või tsirroosiga (Knodell 3/4).

Tabel 10 Viroloogiline ravivastus ravi lõpus, püsiv viroloogiline ravivastus ja retsidiiv HCV genotüübi ja viiruskoopiate arvu järgi*

	PegIntron 1,5 µg/kg üks kord nädalas + ribaviriin 800–1400 mg/päevas		
	Ravivastus ravi lõpus	Püsiv viroloogiline ravivastus	Retsidiiv
Kõik uuritavad	94% (211/224)	81% (182/224)	12% (27/224)
HCV 2	100% (42/42)	93% (39/42)	7% (3/42)
≤ 600 000 RÜ/ml	100% (20/20)	95% (19/20)	5% (1/20)
> 600 000 RÜ/ml	100% (22/22)	91% (20/22)	9% (2/22)
HCV 3	93% (169/182)	79% (143/182)	14% (24/166)
≤ 600 000 RÜ/ml	93% (92/99)	86% (85/99)	8% (7/91)
> 600 000 RÜ/ml	93% (77/83)	70% (58/83)	23% (17/75)

* Püsiva ravivastuse saavutamaks loeti kõik patsiendid, kelle HCV-RNA oli 12. nädalal pärast ravi lõppu allpool määramispiiri ja kelle andmed 24. nädalal pärast ravi lõppu puudusid. Kõik patsiendid, kelle andmed 12. nädalal pärast ravi lõppu ja hiljem puudusid, loeti 24. nädalal pärast ravi lõppu ravivastust mittenäidanuteks.

6-kuuline ravi pikkus selles uuringus oli paremini talutav kui 1-aastane ravi peamiselt kombinatsioonravi uuringus; ravi katkestas 5% vs. 14%, annust oli vaja muuta 18% vs. 49%.

Mittevõrdlevas uuringus said 235 patsienti genotüübiga 1 ning madala viiruskoopiate arvuga (< 600 000 RÜ/ml) PegIntron'i 1,5 mikrogrammi/kg subkutaanselt üks kord nädalas, kombinatsioonis kehakaalule kohandatud ribaviriiniga. Üldine püsiva ravivastuse määr pärast 24. ravinädalat oli 50%. Neljakümne ühel protsendil patsientidest (97/235) oli HCV-RNA 4. ja 24. ravinädalal allpool määramispiiri. Selle alarupi patsientidel oli püsiva viroloogilise ravivastuse määr 92% (89/97). Kõrge püsiva ravivastuse määr nimetatud patsientide grupis tehti kindlaks vaheanalüüsi käigus (n = 49) ning see leidis oodatud kinnitust (n = 48).

Limiteeritud ajaloolised andmed näitavad, et 48 nädalat kestev ravi võib olla seotud kõrgema püsiva ravivastuse määraga (11/11) ning madalama retsidiivide esinemise riskiga (0/11 võrreldes 7/96 pärast 24. ravinädalat).

Laiulatuslikus randomiseeritud uuringus võrreldi 48-nädalase ravi ohutust ja efektiivsust kahe PegIntron'i/ribaviriini raviskeemi [PegIntron 1,5 µg/kg ja 1 µg/kg subkutaanselt üks kord nädalas, mõlemad kombinatsioonis 800 kuni 1400 mg ribaviriiniga ööpäevas suu kaudu (jagatuna kaheks annuseks)] ja alfa-2a-peginterferooni 180 µg subkutaanselt üks kord nädalas koos 1000 kuni 1200 mg ribaviriiniga ööpäevas suu kaudu (jagatuna kaheks annuseks) raviskeemi korral 3070-l varem ravi mitte saanud täiskasvanul, kellel oli 1. genotüübiga krooniline hepatiit C. Ravi tulemuslikkust mõõdeti püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) abil, mis on defineeritud kui HCV-RNA allpool määramispiiri 24 nädalat pärast ravi lõppu (tabel 11).

Tabel 11 Viroloogiline ravivastus 12. ravinädalal, vastus ravi lõpus, retsidiivide määr* ja püsiv viroloogiline ravivastus (PVR)

Ravigrupp	Patsientide % (arv)		
	PegIntron 1,5 µg/kg + ribaviriin	PegIntron 1 µg/kg + ribaviriin	alfa-2a-peginterferoon 180 µg + ribaviriin
HCV-RNA 12. ravinädalal allpool määramispiiri	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
Ravivastus ravi lõpul	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Retsidiiv	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
PVR	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
PVR patsientidel, kellel HCV-RNA on 12. ravinädalal allpool määramispiiri	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (HCV-RNA PCR-analüüs, alumise määramispiiriga 27 RÜ/ml)

Ravi katkestamise kriteeriumiks oli varajase viroloogilise vastuse puudumine 12. ravinädalal (määratav HCV-RNA koos $< 2 \log_{10}$ vähenemisega esialgselt).

Kõigis kolmes ravigrupis olid püsiva viroloogilise ravivastuse näitajad sarnased. Ühine ameerika päritolu patsientidel (mis on teadaolevalt halb prognostiline tingimus HCV-ravi katkestamiseks) viis ravi PegIntron'i (1,5 µg/kg)/ribaviriini kombinatsiooniga suuremate püsiva viroloogilise ravivastuse näitajateni võrreldes PegIntron'i annusega 1 µg/kg. PegIntron'i 1,5 µg/kg pluss ribaviriini annuse korral olid püsiva viroloogilise ravivastuse näitajad madalamad tõenäoliselt patsientidel, normaalse ALAT tasemega patsientidel, patsientidel, kelle esialgne viiruskoopiate arv oli $> 600\,000$ RÜ/ml, ja > 40 -aastastel patsientidel. Valge rassi patsientidel olid kõrgemad püsiva viroloogilise ravivastuse näitajad võrreldes afroameeriklastega. Patsientide hulgas, kelle HCV-RNA oli ravi lõpus allpool määramispiiri, oli retsidiivide määr 24%.

Püsiva viroloogilise ravivastuse ennustatavus – esialgselt ravimata patsiendid: Viroloogiline ravivastus 12. nädalal on defineeritud kui viiruskoopiate arvu vähenemine vähemalt kahe astme võrra logaritmilisel skaalal või HCV-RNA allpool määramispiiri. Viroloogiline ravivastus 4. nädalal on defineeritud kui viiruskoopiate arvu vähenemine vähemalt ühe astme võrra logaritmilisel skaalal või HCV-RNA allpool määramispiiri. Need ajapunktid (4. ravinädal ja 12. ravinädal) on osutunud ennustuslikuks püsiva ravivastuse saamise tõenäosuse osas (**tabel 12**).

Tabel 12 Ennustatav virooloogilise ravivastuse väärtus (ravi ajal) PegIntron 1,5 µg/kg/ribaviriin 800–1400 mg kombinatsioonravi korral

	Negatiivne			Positiivne		
	Puudub ravivastus ravinädalal	Puudub püsiv ravivastus	Negatiivne ennustatav väärtus	Ravivastus ravinädalal	Püsiv ravivastus	Positiivne ennustatav väärtus
Genotüüp 1*						
4. nädalaks*** (n = 950)						
HCV-RNA negatiivne	834	539	65% (539/834)	116	107	92% (107/116)
HCV-RNA negatiivne või viiruskoopiate arvu langus ≥ 1 log	220	210	95% (210/220)	730	392	54% (392/730)
12. nädalaks*** (n = 915)						
HCV-RNA negatiivne	508	433	85% (433/508)	407	328	81% (328/407)
HCV-RNA negatiivne või viiruskoopiate arvu langus ≥ 2 log	206	205	N/A [†]	709	402	57% (402/709)
Genotüüp 2, 3**						
12. nädalaks (n = 215)						
HCV-RNA negatiivne või viiruskoopiate arvu langus ≥ 2 log	2	1	50% (1/2)	213	177	83% (177/213)

* Genotüüp 1 saab ravi 48 nädalat

** Genotüüp 2, 3 saab ravi 24 nädalat

*** Toodud tulemused on üksikustajahetkest. Patsient võib puududa või võib esineda erinev tulemus 4. nädalal või 12. nädalal.

[†] Neid kriteeriume kasutati protokollis: kui 12. nädalal on HCV-RNA positiivne ja on saavutatud $< 2 \log_{10}$ langus esialgselt tasemest, peavad patsiendid ravi lõpetama. Kui 12. nädalal on HCV-RNA positiivne ja on langenud $\geq 2 \log_{10}$ võrra esialgselt tasemest, tuleb HCV-RNA uuesti määrata ja positiivse tulemuse korral peavad patsiendid ravi lõpetama.

PegIntron'i monoterapiat saavatel patsientidel oli negatiivse püsiva ravivastuse saamise ennustatavuse määr 98%.

HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsiendid

HIV- ja HCV-ga koinfitseerunud patsientidel on läbiviidud kaks kliinilist uuringut. Ravivastus, mida täheldati mõlemas uuringus, on toodud tabelis 13. Uuring 1 (RIBAVIC; P01017) oli randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati 412 eelnevalt ravi mittesaanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas PegIntron'i (1,5 µg/kg/nädalas) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) või alfa-2b-interferooni (3 miljonit RÜ kolm korda nädalas) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) 48 nädala jooksul, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Uuring 2 (P02080) oli randomiseeritud ühekeskuseline uuring, kuhu kaasati 95 eelnevalt ravi mittesaanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas PegIntron'i (100 või 150 µg/nädalas sõltuvalt kehakaalust) pluss ribaviriini (800–1200 mg/ööpäevas sõltuvalt

kehakaalust) või alfa-2b-interferooni (3 miljonit RÜ kolm korda nädalas) pluss ribaviriini (800–1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust). Ravi kestus oli 48 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood, välja arvatud patsiendid genotüüpidega 2 või 3 ja viiruskoopiate arvuga < 800 000 RÜ/ml (Amplivir), keda raviti 24 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood.

Tabel 13 Püsiv viroloogiline ravivastus genotüübi järgi HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel pärast PegIntron'i manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga

	Uuring 1 ¹			Uuring 2 ²		
	PegIntron (1,5 µg/kg/nädalas) + ribaviriin (800 mg)	Alfa-2b-interferoon (3 miljonit RÜ TIW) + ribaviriin (800 mg)	p-väärtus ^a	PegIntron (100 või 150 ^c µg/nädalas) + ribaviriin (800–1200 mg) ^d	Alfa-2b-interferoon (3 miljonit RÜ TIW) + ribaviriin (800–1200 mg)	p-väärtus ^b
Kõik	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotüüp 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotüüp 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (16/19)	47% (7/15)	0,730

RÜ = rahvusvaheline ühik; TIW = kolm korda nädalas.

a: p-väärtus põhineb Cochran-Mantel Haenszel Chi ruudu testil.

b: p-väärtus põhineb chi-ruudu testil.

c: patsiendid < 75 kg said PegIntron'i 100 µg/nädalas ja patsiendid ≥ 75 kg said PegIntron'i 150 µg/nädalas.

d: ribaviriini annus oli 800 mg < 60 kg patsiendi kohta, 1000 mg 60–75 kg patsiendi kohta ja 1200 mg > 75 kg patsiendi kohta.

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): 1271–1276.

Histoloogiline ravivastus: uuringus 1 võeti maksaproopsid enne ja pärast ravi 210-lt patsiendilt 420-st (51%). Nii Metaviri skoor kui ka Ishaki aste vähenesid patsientidel, kes said PegIntron'i kombinatsioonis ribaviriiniga. Langus oli märkimisväärne ravivastuse saavutanud patsientidel (–0,3 Metavir ja –1,2 Ishak) ning stabiilne (0,1 Metavir ja –0,2 Ishak) ravivastust mittesaavutanud patsientide seas. Umbes ühel kolmandikul püsiva ravivastuse saanutel täheldati seisundi paranemist ning seisundi halvenemist ei täheldatud kellelgi. Fibroosi osas selles uuringus paranemist ei täheldatud. HCV genotüüpiga koinfitseerunud patsientidel täheldati steatoosi märkimisväärset paranemist.

PegIntron/ribaviriini korduv ravi patsientidel, kellel eelnev ravi on ebaõnnestunud

Mittevõrdlervas uuringus, kus osales 2293 mõõduka kuni raskekujulise fibroosiga patsienti, kellel eelnev ravi alfa-interferooni/ribaviriiniga oli ebaõnnestunud, manustati patsientidele korduva ravi käigus üks kord nädalas subkutaanselt PegIntron'i 1,5 mikrogrammi/kg kohta, kombineerituna kehakaalu järgi kohandatud ribaviriiniga. Eelneva ravi ebaõnnestumist defineeriti kui retsidiivi või ravivastuse mittesaavutamist (HCV-RNA positiivne minimaalselt 12-nädalase ravikuuri lõpuks).

Patsiendid, kelle HCV-RNA oli negatiivne 12. ravinädalaks, jätkasid ravi kuni 48 nädalani ning neid jälgiti 24 nädalat pärast ravi lõppu. 12. ravinädala vastusena defineeriti olukord, kus HCV-RNA oli allpool määramispiiri pärast 12. ravinädalat. Püsiva viroloogilise ravivastusena (PVR) defineeritakse olukord, kus HCV-RNA on allpool määramispiiri 24. nädalaks pärast ravi lõppu (tabel 14).

Tabel 14 Ravivastuse määrad korduva ravi korral, juhul kui eelnev ravi on ebaõnnestunud

	Patsiendid, kellel HCV-RNA oli allpool määramispiiri 12. ravinädalal ja PVR korduva ravi korral				Üld- populatsioon*
	alfainterferoon/ribaviriin		alfapeginterferoon/ribaviriin		
	Vastus 12. nädal % (n/N)	PVR % (n/N) 99% CI	Vastus 12. nädal % (n/N)	PVR % (n/N) 99% CI	PVR % (n/N) 99% CI
Üldine	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
Eelnev vastus					
Retsidiiv	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 (213/564) 32,8; 42,6
Genotüüp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,8; 34,0
Genotüüp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 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
Genotüüp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	33,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1242) 7,7; 12,1
Genotüüp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotüüp					
1	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,2	23,0 (112/704)	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) 44,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR Fibroosi skoor					
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
Viruskoopiate arv enne ravi algust					
HVL (> 600 000 RÜ/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 RÜ/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: ravivastuse puudumiseks loetakse olukorda, kus seerumi/plasma HCV-RNA on positiivne minimaalselt 12-nädalase ravi lõpuks. Seerumi HCV-RNA-d mõeldakse tsentraalses laboratooriumis teadusliku kvantitatiivse polümeraasi ahelreaktsiooni analüüsil

* Ravi sihtpopulatsioon hõlmab 7 patsienti, kellel ei suudetud tõestada, et nad said eelnevat vähemalt 12-nädalast ravi.

Teadusliku analüüsi tulemusena (tuvastamise piir 125 RÜ/ml) leiti, et kokkuvõttes oli ligikaudu 36%-l (821/2286) patsientidest 12. ravinädalaks plasma HCV-RNA tase allpool määramispiiri. Selles alagrupis oli püsiva viroloogilise ravivastuse määr 56% (463/823). Patsientidel, kellel eelnev ravi mittepegüleeritud interferooniga või pegüleeritud interferooniga oli ebaõnnestunud ja kelle seerumi HCV-RNA oli negatiivne 12. nädalaks, olid püsiva ravivastuse määrad vastavalt 59% ja 50%. 480 patsiendist, kellel esines viiruskoopiade arvu vähenemine > 2 log astme võrra, kuid kellel oli 12. nädalal määratavas koguses viiruskoopiaid, jätkas ravi kokku 188 patsienti. Nendel patsientidel oli SVR 12%.

Eelnenud pegüleeritud alfainterferooni/ribaviriini ravile mittevastanud patsientide puhul oli ravivastuse saavutamine korduva ravi 12. ravinädalal vähem tõenäoline kui mittepegüleeritud alfainterferooni/ribaviriini ravile mittevastanud patsientide puhul (12,4% vs. 28,6%). Kui siiski saavutati vastus 12. ravinädalal, oli erinevus PVR-is väike, sõltumata eelnevast ravist või eelnevast vastusest.

Pikaajalise efektiivsuse andmed – täiskasvanud

Laiaulatuslikku pikaajalisse ravijärgsesse jälgimisuuringusse kaasati 567 patsienti, kes olid eelnevas uuringus saanud PegIntron-ravi (koos ribaviriiniga või ilma). Uuringu eesmärgiks on jälgida püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) kestust ning hinnata jätkuva negatiivse viiruskoopia mõju kliinilisele ravivastusele. Vähemalt 5 aastat kestnud pikaajaline ravijärgne jälgimisperiod viidi läbi 327 patsiendil ning 366-st püsiva ravivastusega patsiendist ainult 3-eesimes uuringu jooksul retsidiiv. Kaplan-Meieri hinnang üle 5 aasta kestva püsiva ravivastuse kohta kõikidel patsientidel on 99% (95% CI: 98–100%). Kroonilise HCV ravi järgselt PegIntron'iga (koos ribaviriiniga või ilma) saavutatud püsiva viroloogilise ravivastusega kaasneva pikaajalise viirusevaba perioodi tulemusena paraneb maks infektsioonist ning täheldatakse kliinilist „paranemist“ kroonilisest HCV-st. Siiski, see ei välista maksanähtude ilmnemist tsirroosiga patsientidel (sealhulgas hepatokartsinoom).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus – lapsed

Kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV-RNA-ga 3- kuni 17-aastased lapsed ja noorukid osalesid mitmekeskuselises uuringus ja said HCV genotüübi ja esialgse viiruskoormuse alusel 24 või 48 nädala jooksul ravi ribaviriiniga 15 mg/kg ööpäevas pluss PegIntron'iga 60 µg/m² üks kord nädalas. Kõiki patsiente jälgiti pärast ravi 24 nädala jooksul. Ravi sai kokku 107 patsienti, kellest 52% olid naissoost, 89% valgenahalsed, 67%-l oli HCV genotüüp 1 ja 63% olid < 12-aastased. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge kuni mõduka C-hepatiidiga lastest. Kuna puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste ja võimalike kõrvaltoimete kohta, tuleb selle populatsiooni puhul PegIntron' ja ribaviriini kombinatsiooni kasu ja ohu vahelkorda hoolikalt hinnata (vt lõigud 4.1, 4.4 ja 4.8). Uuringu tulemused on kokku võetud tabelis 15.

Tabel 15 Püsiv viroloogiline ravivastus (n^{a,b} (%)) eelnevalt ravi mittesaanud lastel ja noorukitel genotüübi ja ravi kestuse järgi – kõik isikud n = 107

	24 nädalat	48 nädalat
Kõik genotüübid	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotüüp 1	-	38/72 (53%)
Genotüüp 2	14/15 (93%)	-
Genotüüp 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotüüp 4	-	4/5 (80%)

a: ravivastus oli defineeritud kui mittemääratav HCV-RNA 24. ravijärgsel nädalal, alumine määramispiir = 125 RÜ/ml.

b: n = ravivastuse saavutanud/antud genotüübiga isikute arv ja määratud ravi kestus.

c: 3. genotüübiga ja madala viiruskoopiade arvuga (< 600 000 RÜ/ml) patsiendid pidid saama ravi 24 nädalat, samas kui 3. genotüübiga ja kõrge viiruskoopiade arvuga (≥ 600 000 RÜ/ml) patsiendid pidid saama ravi 48 nädalat.

Pikaajalise efektiivsuse andmed – lapsed

Viieaastane pikaajaline vaatlev jätku-uuring hõlmas 94 last kroonilise hepatiit C-ga pärast ravi ühes mitmekeskuselises uuringus. Neist kuuekümmet kolmet oli püsiv ravivastus. Selle uuringu eesmärk oli

kord aastas määrata PVR-i kestust ning hinnata jätkuva virooloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele patsientidel, kellel säilis püsiv ravivastus 24. ravijärgsel nädalal pärast 24 või 48-nädalast ravi alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriiniga. 5 aasta möödumisel lõpetas uuringu kõigist uuringuga liitunudest 85% (80/94) ja püsisid ravivastust omanutest 86% (54/63). 5-aastase jälgimisperioodi jooksul ei tekkinud retsidiivi ühelgi PVR-iga lapsel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

PegIntron on hästi kirjeldatud polüetüleenglükool-modifitseeritud („pegüleeritud“) alfa-2b-interferooni derivaat, mis koosneb peamiselt monopegüleeritud elementidest. PegIntron'i plasma poolväärtusaeg on võrreldes mittepegüleeritud alfa-2b-interferooniga pikem. PegIntron'il on võime depegüleeruda vabaks alfa-2b-interferooniks. Pegüleeritud isomeeride bioloogiline aktiivsus on kvalitatiivselt sarnane, ent nõrgem kui vabal alfa-2b-interferoonil.

Pärast subkutaanset manustamist saavutab ravim maksimaalse seerumikontsentratsiooni 1–4 tunniga ja püsib 48–72 annustamisjärgse tunni.

PegIntron'i C_{max} ja AUC tasemete tõus on annusest sõltuvad. Keskmiseks jaotusruumilaks on 0,99 l/kg.

Mitmekordse annuse järgselt tekib immunoreaktiivsete interferoonide kumulatsioon. Bioloogilise aktiivsuse tõus on vastavalt biomaterjalil uuritule siiski mõõdukas.

PegIntron'i eliminatsiooni keskmine (SD) poolväärtusaeg on ligikaudu 40 tundi (13,3 tundi), sedastatav kliirens on 22,0 ml/h/kg. Interferooni kliirensiga seotud mehhanismid inimesel ei ole veel täielikult selged. Neerude kaudu eritumine moodustab siiski väiksema osa (ligikaudu 30%) PegIntron'i sedastatavast kliirensist.

Neerukahjustus

Renaalne kliirens moodustab ilmselt 30% kogu PegIntron'i kliirensist. Üksikannusel (1,0 µg/kg) põhineval ja kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel läbi viidud uuringus olid C_{max} , AUC ja poolväärtusaja suurenemine sõltuvas neerukahjustuse astmest.

PegIntron'i mitmekordse annuse järgselt (manustatuna 1,0 mikrogrammi/kg subkutaanselt kord nädalas nelja nädala vältel) vähenes PegIntron'i kliirens 17% võrra mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30–49 ml/minutis) ning 44% võrra raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 15–29 ml/minutis) võrrelduna normaalse neerufunktsiooniga isikutega. Üksikannusel põhinevate andmete põhjal oli kliirens sarnane nii neil raske neerukahjustusega patsientidel, kellel hemodialüüs ei teostatud, kui ka neil, kellel seda tehti. PegIntron'i annust monoteeraapia korral tuleb mõõduka või raske neerukahjustusega patsientide puhul vähendada (vt lõik 4.2 ja 4.4). Patsiente, kelle kreatiniini kliirens on < 50 ml/minutis, ei tohi ravida kombineerides PegIntron'i ribaviriiniga (kaksik- või kolmikravi) (vt lõik 4.3).

Kuna interferooni farmakokineetika omab märkimisväärset individuaalset variaablust, on soovitatav, et PegIntron'i ravil olevaid raske neerukahjustusega patsiente jälgitaks ravi käigus hoolikalt (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Raske maksa funktsioonihäirega patsientidel ei ole PegIntron'i farmakokineetikat uuritud.

Eakad (≥ 65-aastased)

Subkutaanselt manustatud ühekordse PegIntron'i annuse 1,0 µg/kg farmakokineetikat vanus ei mõjutanud. Andmed näitavad, et PegIntron'i annuse reguleerimine vastavalt vanuse tõusule ei ole vajalik.

Lapsed

PegIntron'i ja ribaviriini (kapslid ja suukaudne lahus) mitmeannuselise farmakokineetilise profiili kroonilise C-hepatiidi lastel ja noorukitel on hinnatud ühe kliinilise uuringu käigus. Lapse- ja

noorukieas patsientidel, kes saavad keha pindala järgi kohandatud PegIntron'i annuseid 60 µg/m²/nädalas, on annustamisintervalli jooksul oodata 58% (90% usaldusvahemik: 141...177%) suuremat logaritmiliselt teisendatud ekspositsiooni teguri väärtust, kui täheldati täiskasvanutel, kes said 1,5 µg/kg/nädalas.

Interferooni neutraliseerivad faktorid

Kliiniliste uuringute käigus PegIntron'i saanud patsientide seerumiproove testiti ka interferooni neutraliseerivate faktorite suhtes. Interferooni neutraliseerivateks faktoriteks on antikehad, mis neutraliseerivad interferooni viirusevastase toime. Neutraliseerivate faktorite esinemissagedus oli 1,1% nendel patsientidel, kes said PegIntron'i annuses 0,5 µg/kg.

Ülekandumine seemnevedelikku

Ribaviriini ülekandumist seemnevedelikku on uuritud. Ribaviriini kontsentratsioon on umbes kolm korda suurem seemnevedelikus kui vereseerumis. Siiski on ribaviriini süsteemset toimet naissoost partnerile pärast suguühet ravitud patsiendiga hinnatud ja see jääb väga piiratuks võrreldes ribaviriini terapeutilise plasmakontsentratsiooniga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

PegIntron

Ahvidel läbi viidud toksilisuse uuringutes ei ilmnenud kõrvaltoimeid, mida ei täheldatud kliinilistes uuringutes. Need uuringud piirdusid 4 nädalaga, sest enamikul ahvidel tekkisid interferoonivastased antikehad.

Reproduktsooniuringuid ei ole PegIntron'iga teostatud. Alfa-2-interferoon kutsub primaatidel esile abordi. PegIntron on tõenäoliselt sama toimega. Toime fertiilsusele ei ole kindlaks määratud. Ei ole teada, kas selle preparaadi koostisained erituvad lakteerivate loomade piima või inimese rinnapiima (vt lõik 4.6, vastavad andmed inimese kohta kasutamisel raseduse ja imetamise ajal). Genotoksilist potentsiaali ei ole PegIntron'i puhul täheldatud.

Närilistel ja ahvidel läbi viidud prekliinilistes annuse ja subkroonilise toksilisuse uuringutes on selgunud PegIntron'ist *in vivo* ainevahetuse käigus vabaneva monometoksüpolüetüleenglükooli (mPEG) suhteline mittetoksilisus. Sama tulemust on näidanud ka standardsed embrüofetaalse arengu uuringud ja mutageensuse konstruktid *in vitro*.

PegIntron pluss ribaviriin

Kombinatsioonis ribaviriiniga ei ilmnenud PegIntron'il ühtegi toimet, mida ei oleks eelnevalt monoterapias täheldatud. Ühtsaim raviga seotud muutus oli pöörduv, nõrk kuni keskmine aneemia, mille raskusaste oli suurem kui see, mida põhjustas kumbki aktiivne aine üksi.

Noorloomadel ei ole teostatud uuringuid hindamaks PegIntron-ravi toimeid kasvule, arengule, seksuaalsele kooseksistentsile ja käitumisele. Prekliinilised toksilisuse tulemused noorloomadel on näidanud vähest annusest sõltuvat üldise kasvu langust vastsündinud rottidel, kellele manustati ribaviriini (vt Kebetol'i ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 5.3, kui PegIntron'i on vaja manustada kombinatsioonis ribaviriiniga).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

kahealuseline naatriumfosfaat (veevaba)
ühealuseline naatriumfosfaat
sahharoos
polüsorbaat 80

Lahusti
süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Enne lahustamist
3 aastat.

Pärast lahustamist

Ravimi keemilist ja füüsikalist stabiilsust on tõestatud temperatuuril 2 °C...8 °C kuni 24 tundi. Mikrobioloogilisest aspektist tuleks toodet kasutada otsekohe. Kui valmis lahust ei kasutata kohe, on lahuse säilitamise aeg ja tingimused enne kasutamist kasutaja vastutusel ja ei tohiks ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Nii pulber kui ka lahusti paiknevad kahekambrilises (Tšüüpi flintklaasist) kolbampullis ja on eraldatud bromobutüülkummist kolviga. Kolbampull on ühest otsast suletud bromobutüülkummiga vooderdatud polüpropüleenist korgiga ja teisest otsast bromobutüülkummist kolviga.

PegIntron on saadaval järgmistes kompleksides:

- 1 pen-süstel (CLEARCLICK) (ing. serge plöks) süstelahuse pulbri ja lahustiga, 1 nõel (surudes kinnitav nõel), 2 puhastustampooni;
- 4 pen-süstlit (CLEARCLICK) süstelahuse pulbri ja lahustiga, 4 nõela (surudes kinnitav nõel) 8 puhastustampooni;
- 12 pen-süstlit (CLEARCLICK) süstelahuse pulbri ja lahustiga, 12 nõela (surudes kinnitav nõel) 24 puhastustampooni.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Ettehoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

PegIntron'i pen-süstel tuleb enne manustamist võtta külmkapist välja, et lasta lahustil soojeneda toatemperatuurini (mitte üle 25 °C).

PegIntron 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstli (CLEARCLICK) kahekambrilises kolbampullis asuva lahusti (süstevee) abil tuleb valmistada lahus kuni 0,5 ml manustamiseks. Väike kogus ravimit läheb kaotsi PegIntron'i ettevalmistamisel süstimiseks, kui annust mõõdetakse, ja süstimisel. Seetõttu sisaldab iga pen-süstel pisut suuremat kogust lahustit ja PegIntron'i pulbrit, et kindlustada märgitud annuse olemasolu 0,5 ml-s PegIntron'i süstelahuses. Valmis lahuse kontsentratsioon on 50 mikrogrammi/0,5 ml.

PegIntron 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstli (CLEARCLICK) kahekambrilises kolbampullis asuva lahusti (süstevee) abil tuleb valmistada lahus kuni 0,5 ml manustamiseks. Väike kogus ravimit läheb kaotsi PegIntron'i ettevalmistamisel süstimiseks, kui annust mõõdetakse, ja süstimisel. Seetõttu sisaldab iga pen-süstel pisut suuremat kogust lahustit ja PegIntron'i pulbrit, et kindlustada märgitud annuse olemasolu 0,5 ml-s PegIntron'i süstelahuses. Valmis lahuse kontsentratsioon on 80 mikrogrammi/0,5 ml.

PegIntron 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstli (CLEARCLICK) kahekambrilises kolbampullis asuva lahusti (süstevee) abil tuleb valmistada lahus kuni 0,5 ml manustamiseks. Väike kogus ravimit läheb kaotsi PegIntron'i ettevalmistamisel süstimiseks, kui annust mõõdetakse, ja süstimisel. Seetõttu sisaldab iga pen-süstel pisut suuremat kogust lahustit ja PegIntron'i pulbrit, et kindlustada märgitud annuse olemasolu 0,5 ml-s PegIntron'i süstelahuses. Valmis lahuse kontsentratsioon on 100 mikrogrammi/0,5 ml.

PegIntron 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstli (CLEARCLICK) kahekambrilises kolbampullis asuva lahusti (süstevee) abil tuleb valmistada lahus kuni 0,5 ml manustamiseks. Väike kogus ravimit läheb kaotsi PegIntron'i ettevalmistamisel süstimiseks, kui annust mõõdetakse, ja süstimisel. Seetõttu sisaldab iga pen-süstel pisut suuremat kogust lahustit ja PegIntron'i pulbrit, et kindlustada märgitud annuse olemasolu 0,5 ml-s PegIntron'i süstelahuses. Valmis lahuse kontsentratsioon on 120 mikrogrammi/0,5 ml.

PegIntron 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstli (CLEARCLICK) kahekambrilises kolbampullis asuva lahusti (süstevee) abil tuleb valmistada lahus kuni 0,5 ml manustamiseks. Väike kogus ravimit läheb kaotsi PegIntron'i ettevalmistamisel süstimiseks, kui annust mõõdetakse, ja süstimisel. Seetõttu sisaldab iga pen-süstel pisut suuremat kogust lahustit ja PegIntron'i pulbrit, et kindlustada märgitud annuse olemasolu 0,5 ml-s PegIntron'i süstelahuses. Valmis lahuse kontsentratsioon on 150 mikrogrammi/0,5 ml.

Pärast PegIntron'i pulbri nõuetekohast lahustamist peab lastakse nõel, seadistatakse määratud annus ja süstitakse subkutaanselt. Täielik illustreeritud kasutamise juhend on pakendi infolehe lisas.

Nagu kõikide parenteraalseks kasutamiseks mõeldud meditsiinitoodete korral, on ka siin vajalik valmis lahuse manustamiseelne visuaalne kontrollimine. Valmislahus peab olema selge ja värvitu. Värvimuutuse ja sademe olemasolu korral mitte kasutada. Pärast annuse manustamist tuleb PegIntron'i pen-süstel ja kogu allesjäänud lahus tühjendada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

PegIntron 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

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

PegIntron 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

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

PegIntron 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

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

PegIntron 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

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

PegIntron 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25/05/2000
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25/05/2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti veebilehel
<http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISELLE VASTUTAV TOOTJA
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohasele liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMIPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõudvad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui nõudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 50 mikrogrammi

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PegIntron 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
alfa-2b-peginterferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal pulbriga sisaldab 50 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni. Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga viaal 50 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

3. ABIAINED

Abiained: kahealuseline naatriumfosfaat (veevaba), ühealuseline naatriumfosfaat, sahharoos ja polüsorbaat 80. Iga lahusti ampull sisaldab 0,7 ml süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga
1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga, 1 süstal, 3 süstlanõela ja 1 puhastustampoon
4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga
4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga, 4 süstalt, 6 süstlanõela ja 4 puhastustampooni
6 viaali pulbriga, 6 ampulli lahustiga
12 viaali pulbriga, 12 ampulli lahustiga, 12 süstalt, 24 süstlanõela ja 12 puhastustampooni
50 mikrogrammi/0,5 ml

5. MANUSTAMISVHSJA -TEE(D)

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Pärast lahustamist kasutage valmis lahust otsekohe või 24 tunni jooksul, kui kasutamiskõlblik lahust on hoidud külmkapis (2 °C...8 °C).

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Pärast annuse manustamist järele jäänud lahus tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/131/001 (1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga)
EU/1/00/131/002 (1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga, 1 süstalt, 2 süstlanõela ja 1 puhastustampoon)
EU/1/00/131/003 (4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga)
EU/1/00/131/004 (4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga, 4 süstalt, 8 süstlanõela ja
4 puhastustampooni)
EU/1/00/131/005 (6 viaali pulbriga, 6 ampulli lahustiga)
EU/1/00/131/026 (12 viaali pulbriga, 12 ampulli lahustiga, 12 süstalt, 24 süstlanõela ja
12 puhastustampooni)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. 'TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

pegintron 50 mcg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PegIntron 50 mikrogrammi – viaal pulbriga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

PegIntron 50 mikrogrammi süstelahuse pulber
alfa-2b-peginterferoon
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHTU VÕI TIKUTE JÄRGI

50 µg/0,5 ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 80 mikrogrammi

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PegIntron 80 mikrogrammisüstelahuse pulber ja lahusti
alfa-2b-peginterferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal pulbriga sisaldab 80 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni. Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga viaal 80 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

3. ABIAINED

Abiained: kahealuseline naatriumfosfaat (veevaba), ühealuseline naatriumfosfaat, sahharoos ja polüsorbaat 80. Iga lahusti ampull sisaldab 0,7 ml süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga
1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga, 1 süstal, 3 süstlanõela ja 1 puhastustampoon
4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga
4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga, 4 süstalt, 6 süstlanõela ja 4 puhastustampooni
6 viaali pulbriga, 6 ampulli lahustiga
12 viaali pulbriga, 12 ampulli lahustiga, 12 süstalt, 24 süstlanõela ja 12 puhastustampooni
80 mikrogrammi/0,5 ml

5. MANUSTAMISVHSJA -TEE(D)

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Pärast lahustamist kasutage valmis lahust otsekohe või 24 tunni jooksul, kui kasutamiskõlblik lahust on hoidud külmkapis (2 °C...8 °C).

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Pärast annuse manustamist järele jäänud lahus tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/131/006 (1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga)
EU/1/00/131/007 (1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga, 1 süstalt, 2 süstlanõela ja 1 puhastustampoon)
EU/1/00/131/008 (4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga)
EU/1/00/131/009 (4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga, 4 süstalt, 8 süstlanõela ja
4 puhastustampooni)
EU/1/00/131/010 (6 viaali pulbriga, 6 ampulli lahustiga)
EU/1/00/131/027 (12 viaali pulbriga, 12 ampulli lahustiga, 12 süstalt, 24 süstlanõela ja
12 puhastustampooni)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. 'TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

pegintron 80 mcg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PegIntron 80 mikrogrammi – viaal pulbriga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

PegIntron 80 mikrogrammi süstelahuse pulber
alfa-2b-peginterferoon
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHTU VÕRTEHIKUTE JÄRGI

80 µg/0,5 ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 100 mikrogrammi

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PegIntron 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
alfa-2b-peginterferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal pulbriga sisaldab 100 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni. Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga viaal 100 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

3. ABIAINED

Abiained: kahealuseline naatriumfosfaat (veevaba), ühealuseline naatriumfosfaat, sahharoos ja polüsorbaat 80. Iga lahusti ampull sisaldab 0,7 ml süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga
1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga, 1 süstal, 3 süstlanõela ja 1 puhastustampoon
4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga
4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga, 4 süstalt, 6 süstlanõela ja 4 puhastustampooni
6 viaali pulbriga, 6 ampulli lahustiga
12 viaali pulbriga, 12 ampulli lahustiga, 12 süstalt, 24 süstlanõela ja 12 puhastustampooni
100 mikrogrammi/0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Pärast lahustamist kasutage valmis lahust otsekohe või 24 tunni jooksul, kui kasutamiskõlblik lahust on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C).

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Pärast annuse manustamist järele jäänud lahus tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/131/011 (1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga)
EU/1/00/131/012 (1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga, 1 süstalt, 2 süstlanõela ja 1 puhastustampoon)
EU/1/00/131/013 (4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga)
EU/1/00/131/014 (4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga, 4 süstalt, 8 süstlanõela ja
4 puhastustampooni)
EU/1/00/131/015 (6 viaali pulbriga, 6 ampulli lahustiga)
EU/1/00/131/028 (12 viaali pulbriga, 12 ampulli lahustiga, 12 süstalt, 24 süstlanõela ja
12 puhastustampooni)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. 'TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

pegintron 100 mcg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PegIntron 100 mikrogrammi – viaal pulbriga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

PegIntron 100 mikrogrammi süstelahuse pulber
alfa-2b-peginterferoon
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHTU VÕI TIKUTE JÄRGI

100 µg/0,5 ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 120 mikrogrammi

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PegIntron 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
alfa-2b-peginterferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal pulbriga sisaldab 120 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni. Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga viaal 120 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

3. ABIAINED

Abiained: kahealuseline naatriumfosfaat (veevaba), ühealuseline naatriumfosfaat, sahharoos ja polüsorbaat 80. Iga lahusti ampull sisaldab 0,7 ml süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga
1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga, 1 süstal, 3 süstlanõela ja 1 puhastustampoon
4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga
4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga, 4 süstalt, 6 süstlanõela ja 4 puhastustampooni
6 viaali pulbriga, 6 ampulli lahustiga
12 viaali pulbriga, 12 ampulli lahustiga, 12 süstalt, 24 süstlanõela ja 12 puhastustampooni
120 mikrogrammi/0,5 ml

5. MANUSTAMISVHSJA -TEE(D)

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Pärast lahustamist kasutage valmis lahust otsekohe või 24 tunni jooksul, kui kasutamiskvaliteet on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C).

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Pärast annuse manustamist järele jäänud lahus tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/131/016 (1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga)
EU/1/00/131/017 (1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga, 1 süstalt, 2 süstlanõela ja 1 puhastustampoon)
EU/1/00/131/018 (4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga)
EU/1/00/131/019 (4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga, 4 süstalt, 8 süstlanõela ja
4 puhastustampooni)
EU/1/00/131/020 (6 viaali pulbriga, 6 ampulli lahustiga)
EU/1/00/131/029 (12 viaali pulbriga, 12 ampulli lahustiga, 12 süstalt, 24 süstlanõela ja
12 puhastustampooni)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. 'TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

pegintron 120 mcg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PegIntron 120 mikrogrammi – viaal pulbriga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

PegIntron 120 mikrogrammi süstelahuse pulber
alfa-2b-peginterferoon
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHTU VÕRTEHIKUTE JÄRGI

120 µg/0,5 ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 150 mikrogrammi

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PegIntron 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
alfa-2b-peginterferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal pulbriga sisaldab 150 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni. Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga viaal 150 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

3. ABIAINED

Abiained: kahealuseline naatriumfosfaat (veevaba), ühealuseline naatriumfosfaat, sahharoos ja polüsorbaat 80. Iga lahusti ampull sisaldab 0,7 ml süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga
1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga, 1 süstal, 3 süstlanõela ja 1 puhastustampoon
4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga
4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga, 4 süstalt, 6 süstlanõela ja 4 puhastustampooni
6 viaali pulbriga, 6 ampulli lahustiga
12 viaali pulbriga, 12 ampulli lahustiga, 12 süstalt, 24 süstlanõela ja 12 puhastustampooni
150 mikrogrammi/0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Pärast lahustamist kasutage valmis lahust otsekohe või 24 tunni jooksul, kui kasutamiskvaliteet on hoidud külmkapis (2 °C...8 °C).

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Pärast annuse manustamist järele jäänud lahus tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/131/021 (1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga)
EU/1/00/131/022 (1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga, 1 süstalt, 2 süstlanõela ja 1 puhastustampoon)
EU/1/00/131/023 (4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga)
EU/1/00/131/024 (4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga, 4 süstalt, 8 süstlanõela ja
4 puhastustampooni)
EU/1/00/131/025 (6 viaali pulbriga, 6 ampulli lahustiga)
EU/1/00/131/030 (12 viaali pulbriga, 12 ampulli lahustiga, 12 süstalt, 24 süstlanõela ja
12 puhastustampooni)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. 'TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

pegintron 150 mcg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PegIntron 150 mikrogrammi – viaal pulbriga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

PegIntron 150 mikrogrammi süstelahuse pulber
alfa-2b-peginterferoon
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHTU VÕRTEHIKUTE JÄRGI

150 µg/0,5 ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PegIntron – ampull lahustiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

PegIntron lahusti
Süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHICUTE JÄRGI

0,7 ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PegIntron 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
alfa-2b-peginterferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab piisava hulga alfa-2b-peginterferooni, et pärast nõuetekohast lahustamist oleks alfa-2b-peginterferooni sisaldus 50 mikrogrammi/0,5 ml.

3. ABIAINED

Abiained: kahealuseline naatriumfosfaat (veevaba), ühealuseline naatriumfosfaat, sahharoos ja polüsorbaat 80. Lahusti: süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

1 süstel (CLEARCLICK), 1 süstlanõel ja 2 puhasustampooni

4 süstlit (CLEARCLICK), 4 süstlanõela ja 8 puhasustampooni

12 süstlit (CLEARCLICK), 12 süstlanõela ja 24 puhasustampooni

50 mikrogrammi/0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TENA(D)

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugeda pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Pärast lahustamist kasutage valmis lahust otsekohe või 24 tunni jooksul, kui kasutamiskvalm lahust on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C).

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Pärast annuse manustamist kõrvaldage süstel kasutuselt sobivas pakendis.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/131/031 (1 süstel, 1 süstlanõel ja 2 puhastustampooni)
EU/1/00/131/032 (4 süstlit, 4 süstlanõela ja 8 puhastustampooni)
EU/1/00/131/034 (12 süstlit, 12 süstlanõela ja 24 puhastustampooni)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISINIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

pegintron 50 mcg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Pen-süstli silt – PegIntron 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

PegIntron 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
alfa-2b-peginterferoon
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHTU VÕI HIKUTE JÄRGI

50 µg/0,5 ml

6. MUU

Pen-süstel (CLEARCLINK)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PegIntron 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
alfa-2b-peginterferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab piisava hulga alfa-2b-peginterferooni, et pärast nõuetekohast lahustamist oleks alfa-2b-peginterferooni sisaldus 80 mikrogrammi/0,5 ml.

3. ABIAINED

Abiained: kahealuseline naatriumfosfaat (veevaba), ühealuseline naatriumfosfaat, sahharoos ja polüsorbaat 80. Lahusti: süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

1 süstel (CLEARCLICK), 1 süstlanõel ja 2 puhasustampooni

4 süstlit (CLEARCLICK), 4 süstlanõela ja 8 puhasustampooni

12 süstlit (CLEARCLICK), 12 süstlanõela ja 24 puhasustampooni

80 mikrogrammi/0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TENA(D)

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugeda pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Pärast lahustamist kasutage valmis lahust otsekohe või 24 tunni jooksul, kui kasutamiskvalm lahust on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C).

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Pärast annuse manustamist kõrvaldage süstel kasutuselt sobivas pakendis.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/131/035 (1 süstel, 1 süstlanõel ja 2 puhastustampooni)
EU/1/00/131/036 (4 süstlit, 4 süstlanõela ja 8 puhastustampooni)
EU/1/00/131/038 (12 süstlit, 12 süstlanõela ja 24 puhastustampooni)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISINIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

pegintron 80 mcg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Pen-süstli silt – PegIntron 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

PegIntron 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
alfa-2b-peginterferoon
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHTU VÕI HIKUTE JÄRGI

80 µg/0,5 ml

6. MUU

Pen-süstel (CLEARCLINK)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PegIntron 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
alfa-2b-peginterferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab piisava hulga alfa-2b-peginterferooni, et pärast nõuetekohast lahustamist oleks alfa-2b-peginterferooni sisaldus 100 mikrogrammi/0,5 ml.

3. ABIAINED

Abiained: kahealuseline naatriumfosfaat (veevaba), ühealuseline naatriumfosfaat, sahharoos ja polüsorbaat 80. Lahusti: süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

1 süstel (CLEARCLICK), 1 süstlanõel ja 2 puhasustampooni

4 süstlit (CLEARCLICK), 4 süstlanõela ja 8 puhasustampooni

12 süstlit (CLEARCLICK), 12 süstlanõela ja 24 puhasustampooni

100 mikrogrammi/0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TENAAMATUS

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugeda pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Pärast lahustamist kasutage valmis lahust otsekohe või 24 tunni jooksul, kui kasutamiskõlblik lahust on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C).

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Pärast annuse manustamist kõrvaldage süstel kasutuselt sobivas pakendis.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/131/039 (1 süstel, 1 süstlanõel ja 2 puhastustampooni)
EU/1/00/131/040 (4 süstelit, 4 süstlanõela ja 8 puhastustampooni)
EU/1/00/131/042 (12 süstelit, 12 süstlanõela ja 24 puhastustampooni)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISINIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

pegintrom 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Pen-süstli silt – PegIntron 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

PegIntron 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
alfa-2b-peginterferoon
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHUKU VÕI HIKUTE JÄRGI

100 µg/0,5 ml

6. MUU

Pen-süstel (CLEARCLINK)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PegIntron 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
alfa-2b-peginterferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab piisava hulga alfa-2b-peginterferooni, et pärast nõuetekohast lahustamist oleks alfa-2b-peginterferooni sisaldus 120 mikrogrammi/0,5 ml.

3. ABIAINED

Abiained: kahealuseline naatriumfosfaat (veevaba), ühealuseline naatriumfosfaat, sahharoos ja polüsorbaat 80. Lahusti: süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

1 süstel (CLEARCLICK), 1 süstlanõel ja 2 puhasustampooni

4 süstlit (CLEARCLICK), 4 süstlanõela ja 8 puhasustampooni

12 süstlit (CLEARCLICK), 12 süstlanõela ja 24 puhasustampooni

120 mikrogrammi/0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TENA(D)

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugeda pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Pärast lahustamist kasutage valmis lahust otsekohe või 24 tunni jooksul, kui kasutamiskõlblik lahust on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C).

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Pärast annuse manustamist kõrvaldage süstel kasutuselt sobivas pakendis.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/131/043 (1 süstel, 1 süstlanõel ja 2 puhastustampooni)
EU/1/00/131/044 (4 süstelit, 4 süstlanõela ja 8 puhastustampooni)
EU/1/00/131/046 (12 süstelit, 12 süstlanõela ja 24 puhastustampooni)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISINIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

pegintrom 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Pen-süstli silt – PegIntron 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

PegIntron 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
alfa-2b-peginterferoon
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHTU VÕI TIKUTE JÄRGI

120 µg/0,5 ml

6. MUU

Pen-süstel (CLEARCLINK)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PegIntron 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
alfa-2b-peginterferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab piisava hulga alfa-2b-peginterferooni, et pärast nõuetekohast lahustamist oleks alfa-2b-peginterferooni sisaldus 150 mikrogrammi/0,5 ml.

3. ABIAINED

Abiained: kahealuseline naatriumfosfaat (veevaba), ühealuseline naatriumfosfaat, sahharoos ja polüsorbaat 80. Lahusti: süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

1 süstel (CLEARCLICK), 1 süstlanõel ja 2 puhasustampooni

4 süstlit (CLEARCLICK), 4 süstlanõela ja 8 puhasustampooni

12 süstlit (CLEARCLICK), 12 süstlanõela ja 24 puhasustampooni

150 mikrogrammi/0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TÄHT(D)

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugeda pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Pärast lahustamist kasutage valmis lahust otsekohe või 24 tunni jooksul, kui kasutamiskvalm lahust on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C).

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Pärast annuse manustamist kõrvaldage süstel kasutuselt sobivas pakendis.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/131/047 (1 süstel, 1 süstlanõel ja 2 puhastustampooni)
EU/1/00/131/048 (4 süstelit, 4 süstlanõela ja 8 puhastustampooni)
EU/1/00/131/050 (12 süstelit, 12 süstlanõela ja 24 puhastustampooni)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISINIMUSED

15. KASUTUSJUHENE

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

pegintrom 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Pen-süstli silt – PegIntron 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

PegIntron 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
alfa-2b-peginterferoon
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHUKU VÕI HIKUTE JÄRGI

150 µg/0,5 ml

6. MUU

Pen-süstel (CLEARCLINK)

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

PegIntron 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
PegIntron 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
PegIntron 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
PegIntron 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
PegIntron 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
Alfa-2b-peginterferoon

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla teile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on PegIntron ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne PegIntron'i kasutamist
3. Kuidas PegIntron'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas PegIntron'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on PegIntron ja milleks seda kasutatakse

Selle ravimi toimeaine on interferoonideks kuuluvasse ravimiklassi kuuluv valk nimega alfa-2b-peginterferoon. Interferoone toodab teie keha immuunsüsteem, võitlemaks infektsioonide ja raskete haiguste vastu. Seda ravimit süstitakse teie kehasse, et see töötaks koos teie immuunsüsteemiga. Seda ravimit kasutatakse maksaviirusnakkuse – kroonilise hepatiit C – raviks.

Täiskasvanud

Selle ravimi, ribaviriini ja botsepreviiri kombinatsiooni soovitatakse kasutada teatud tüüpi kroonilise C-viirushepatiidi nakkuse (nimetatatakse ka HCV nakkuseks) korral 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel. Seda võib kasutada täiskasvanutel, kellel ei ole eelnevalt ravitud C-viirushepatiiti või kes on eelnevalt kasutanud ravimeid nimega interferoonid ja pegüleeritud interferoonid.

Selle ravimi ja ribaviriini kombinatsiooni soovitatakse 18-aastastele ja vanematele täiskasvanutele, keda varem nende ravimitega ravitud ei ole. See hõlmab ka täiskasvanuid, kellel on kliiniliselt stabiilne HIV-nakkus (inimese immuunpuudulikkuse viirus). Kombinatsiooni võib kasutada ka täiskasvanute raviks, kellel ravi mõne alfainterferooni või alfapeginterferooniga kombinatsioonis ribaviriiniga või ainult alfainterferooniga on juba ebaõnnestunud.

Kui teil on mõni haigus, mis muudab ribaviriini kasutamise ohtlikuks, või kui teil juba on selle kasutamisel probleeme esinenud, määrab teie arst teile tõenäoliselt ainult seda ravimit.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit kasutatakse kombinatsioonis ribaviriiniga 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kes varem kroonilise hepatiit C ravi ei ole saanud.

2. Mida on vaja teada enne PegIntron'i kasutamist

Ärge kasutage PegIntron'i

Informeerige oma arsti enne ravi alustamist, kui teie või teie eestkostel olev laps:

- olete alfa-2b-peginterferooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
- olete **allergiline** mõne interferooni suhtes.
- olete kogenud tõsiseid **probleeme südamega**.
- põete **südamehaigust**, mis ei ole viimase 6 kuu jooksul hästi ravile allunud.
- põete mõnda rasket haigusseisundit, mis teeb teid väga nõrgaks.
- põete autoimmuunset hepatiiti või mõnda muud **immuunsüsteemi häiret**.
- võtate mõnda immuunsüsteemi pärssivat (nõrgestavat) ravimit.
- põete kaugelarenenud ravile allumatut **maksahaigust** (v.a hepatiit C).
- põete **kilpnäärmehaigust**, mis ei allu hästi ravile.
- põete **epilepsiat** – haigusseisund, mis põhjustab krampe (haigusshooge, atakke).
- olete **telbivudiini** ravil (vt lõik "Muud ravimid ja PegIntron").

Te **ei tohi kasutada** PegIntron'i, kui mõni ülalnimetatud seisunditest kehtib teie või teie eestkostel oleva lapse korral.

Peale selle **ei tohi** lapsed ja noorukid seda ravimit **kasutada**, kui neil on esinenud **tõsiseid närvisüsteemi- või vaimse tervise probleeme**, näiteks rasket **depressiooni** või **enesetapumõtteid**.

Pidage meeles: palun lugege ka **ribaviriini** ja **botsepreviiri** pakendi lühilehe lõiku „Ärge võtke“ enne, kui kasutate neid kombinatsioonis selle ravimiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Raske allergilise reaktsiooni korral (näiteks hingamisraskused, vilistav hingamine või nõgeslööve) pöörduge viivitamatult arsti poole.

Enne ravimi võtmist pidage nõu oma arstiga, kui teil või teie eestkostel oleval lapsel:

- on esinenud mõni raske **närvisüsteemi- või vaimse tervise häire** või olete **kunagi kuritarvitanud uimastavaid aineid** (nt alkoholi või narkootikume). Selle ravimi kasutamine ei ole lubatud lastel ja noorukitel, kellel on praegu või on esinenud mõni tõsine psühhiaatiline haigus (vt ülaltoodud lõik „Ärge kasutage PegIntron'i“).
- ravitakse **vaimuhaigust**, või on varem ravitud mõnda muud närvi- või psüühikahäiret, sh **depressiooni** (nagu näiteks kurvameelsus, rusutud meeleolu) või **suitsidaalsusele või tapmisele kalduvat käitumist** (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).
- on kunagi olnud **strokesinfarkt** või **muu probleem südamega**.
- on **neeruhaigus**. Teie arst võib teile välja kirjutada tavalisest madalama annuse ning jälgida ravi vältel regulaarselt teie neerude verenäitajaid. Kui kasutate seda ravimit koos ribaviriiniga, peaks arst teid või teie eestkostel olevat last tähelepanelikumalt jälgima vere punaliblede arvu languse suhtes.
- on tsirroos või muud **maksaprobleemid** (v.a hepatiit C).
- olete saanud **külmetuse** või mõne muu hingamisteede nakkusega seotud nähud nagu **palavik, köha** või **hingamisraskused**.
- on **diabeet** või **kõrge vererõhk**, võib raviarst paluda teil või teie eestkostel oleval lapsel silmi kontrollida.
- on olnud mõni tõsine **hingamist** või **verd mõjutav haigus**.
- on kahjustused nahal, **psoriaas** või **sarkoidoos**, mis võib selle ravimi kasutamise ajal süveneda.
- on kavatsus **rasestuda**, siis arutage seda oma raviarstiga enne selle ravimi kasutamist.
- on **siirdatud mõni organ**, kas neer või maks; interferoonravi võib suurendada äratõukereaktsiooni riski. Konsulteerige kindlasti oma arstiga.
- kui te saate samaaegselt **HIV-vastast ravi** (vt lõik „Muud ravimid ja PegIntron“).
- kui teil on käesolev või varasem B-viirushepatiidi infektsioon, sest arst võib soovida teid hoolikamalt jälgida.

Pidage meeles: palun lugege **ribaviriini** pakendi infolehe lõiku „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“ enne, kui kasutate seda kombinatsioonis selle ravimiga.

Hammaste ja suuga seotud probleeme on teatatud patsientidel, kes on saanud seda ravimit koos ribaviriiniga. Teil võib tekkida **igemehaigus**, mis võib viia hammaste väljalangemiseni. Teil võib tekkida **suukuivus** või **oksendamine**, kusjuures mõlemad võivad teie hambaid kahjustada. Oluline on oma hambaid kaks korda päevas põhjalikult harjata, pärast oksendamist suud hoolikalt loputada ja korrapäraselt hambaarsti juures kontrollis käia.

Ravi jooksul võib mõnedel patsientidel esineda **probleeme silmadega** või harvadel juhtudel nägemiskaotust. Enne ravi alustamist peab teie arst teie silmi kontrollima. Nägemisteravuse muutusest peate oma arsti informeerima ning viivitamatult silmi igakülselt kontrollida laskma. Kui teil on nägemishäireid, mis võivad põhjustada täiendavaid silmaprobleeme (nt suhkurtõbi või kõrge vererõhk), peate ravi jooksul regulaarselt käima silmi kontrollimas. Kui teie silmaprobleem muutub tõsisemaks või teil tekib uusi probleeme silmadega, siis teie ravi katkestatakse.

Ravi ajal PegIntron'iga võib teie raviarst teile soovitada täiendavat vedelikutarbimist, et vältida madala vererõhu teket.

Arst kontrollib teie verd enne ravi alustamist ja ravi jooksul, tagamaks, et raviga seotud kõrvaltoimed on ohutu ja tõhus.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei ole soovitatav kasutada alla 3-aastastel patsientidel.

Muud ravimid ja PegIntron

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui teie või teie eeskoostel olev laps:

- kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid või vitamiine/toidulisandeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid;
- olete nakatunud nii **inimese immuunpuudulikkuse viiruse** (olete HIV-positiivne) kui ka **C-hepatiidi viirusega** (HCV) ning saate ravi HIV-vastas(t)e ravimi(te)ga – [nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI)] ja/või kõrge aktiivsusega antiretroviirusravi (**HAART**). Teie arst jälgib teid nende seisundi märkide ja sümptomite osas.
 - Selle ravimi võtmine kombinatsioonis ribaviriini ja HIV-vastas(t)e ravimi(te)ga võib suurendada riski laktatsüoosi, maksapuudulikkuse ja kõrvalekallete tekkeks veres (punaste vereliblede, valgeliblede ja verd hüübima panevate rakkude, mida nimetatakse vereliistakuteks, arvu langus). Kaugelearenenud maksahaigusega patsientidel, kes saavad HAART-ravi, võib olla suurem risk maksafunktsiooni halvenemiseks, mistõttu ainult selle ravimi või selle ravimi ja ribaviriini kombinatsiooni lisamine raviskeemi võib seda riski suurendada.
 - **Zidovudiini** või **stavudiini** puhul ei ole kindel, kas ribaviriin muudab nende ravimite toimet. Seetõttu kontrollitakse regulaarselt teie vereanalüüse, veendumaks, et HIV-infektsioon ei ole süvenenud. Kui haigus siiski ägeneb, otsustab teie arst, kas ribaviriinravi on vaja muuta või mitte. Lisaks võib patsientidel, kes saavad selle ravimi ja ribaviriini kombinatsioonravi ja **zidovudiini**, esineda suurenenud oht aneemia (punaste vereliblede vähesus) tekkeks. Seetõttu ei ole zidovudiini kasutamine koos selle ravimi ja ribaviriini kombinatsioonraviga soovitatav.

Pidage meeles: palun lugege **ribaviriini** pakendi infolehe lõiku „Muud ravimid“ enne, kui kasutate seda kombinatsioonis selle ravimiga.

- võtate **telbivudiini**. Kui te võtate **telbivudiini** koos selle ravimiga või ükskõik millise süstitava interferooniga, siis on teie risk perifeerse neuropaatia (tuimus, surisemine ja/või põletuse aistingud kätes ja/või jalgades) tekkeks kõrgem. Need juhud võivad olla ka raskemad. Seetõttu ei tohi te seda ravimit samal ajal telbivudiiniga võtta.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Uuringutes tiinete loomadega on interferoonid mõnikord põhjustanud tiinuse katkemist. Selle ravimi toime rasedusele ei ole teada. Viljakas eas neiu või naised peavad ravi ajal selle ravimiga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Ribaviriin võib loodet väga raskelt kahjustada. Seetõttu peate nii teie kui teie partner vähimagi rasestumisvõimaluse korral kasutama seksuaalvahekorras olles **spetsiaalseid ettevaatusabinõusid**:

- kui te olete ribaviriini võttev viljakas eas **neiu** või **naine**:

peab teil enne ravi alustamist, igakuiselt ravi jooksul ja 4 kuu jooksul pärast ravi lõppu rasedustest olema negatiivne. Te peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ravi vältel ribaviriiniga ning 4 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.

- kui te olete ribaviriini võttev **mees**:

ei tohi te olla **kondoomi kasutamata** seksuaalvahekorras raseda naisega. Kui teie naissoost partner ei ole rase, aga on sünnitamisealine, peab ta tegema rasedustesti igal kuul kogu teie ravi vältel ning 7-1 kuul pärast ravi lõppu. Teie või teie partner peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ravi vältel ribaviriiniga ning 7 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.

Imetamine

Selle ravimi eritumine inimese rinnapiima ei ole teada. Seetõttu ei tohi te rinnalasi imetada selle ravimi kasutamise ajal. Pidage oma arstiga nõu.

Pidage meeles: palun lugege **ribaviriini** pakendi infolehe lõiku „Rasedus ja imetamine“ enne, kui kasutate seda kombinatsioonis selle ravimiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega kasutage ühtegi tööriista või masinat, kui tunnete end selle ravimi kasutamise ajal väsinuna, unisena või segaduses olevana.

PegIntron sisaldab sahharoosi

See ravim sisaldab sahharoosi. Kui teil esineb mõnede suhkrute talumatus, konsulteerige enne selle ravimi kasutamist arstiga.

See ravim sisaldab alla 1 mmol naatriumit (23 mg) 0,7 ml kohta, st on sisuliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas PegIntron'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Üldine teave selle ravimi võtmise kohta

Teie arst on määranud selle ravimi õige annuse vastavalt teie või teie eestkostel oleva lapse kehakaalule. Vajadusel võidakse annust ravi käigus muuta.

See ravim on ette nähtud nahaaluseks kasutamiseks. See tähendab, et ravim süstitakse lühikese süstlenõela abil vahetult naha all asuvasse rasvkoesse. Kui te süstite endale ravimit ise, õpetatakse teid, kuidas süstida ette valmistada ja süstida. **Selle infolehe lõpus on ära toodud üksikasjalikud juhised nahaaluseks manustamiseks (vt lõik „Kuidas PegIntron'i endale süstida“).**

Süstevesi ja PegIntron'i pulber on eraldi ampullides. Valmistage annus, lisades süstevee PegIntron'i pulbrile vahetult enne kavandatavat süstimist, ja kasutage seda viivitusteta. Uurige valmistatud lahust enne kasutamist hoolikalt. Lahus peab olema selge ja värvitu. Ärge kasutage lahust, kui selle värv on muutunud (kui ta on algselt võrreldes teist värvi) või kui lahuses on osakeste tükke. Pärast endale süsti tegemist visake viaali alles jäänud lahus ära. Juhiseid äraviskamiseks vt lõik 5 „Kuidas PegIntron'i säilitada“.

Süstige seda ravimit üks kord nädalas, kindlal nädalapäeval. Kindlal kellaajal ja nädalapäeval süstimine aitab teil ravimi manustamist meeles pidada.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Ärge ületage soovitatud annust. Kasutage ravimit nii kaua, kui on arsti poolt ette nähtud.

Kui teie arst kirjutab välja selle ravimi koos ribaviriini või ribaviriini ja botsepreviiriga, siis palun lugege ribaviriini ja botsepreviiri infolehti enne kombinatsioonravi alustamist.

Kasutamine täiskasvanutel – PegIntron kombinatsioonravis

Kui seda ravimit võetakse koos ribaviriini kapslitega, siis tavaline annus on 1,5 mikrogrammi kilogrammi kehakaalu kohta üks kord nädalas. Kui teil esineb neeruhaigus, võib sõltuvalt neerufunktsioonist teie raviannus olla väiksem.

Kasutamine täiskasvanutel – ainult PegIntron

Kui kasutatakse ainult seda ravimit, siis tavaliselt annuses 0,5 või 1,0 mikrogrammi kilogrammi kehakaalu kohta üks kord nädalas 6 kuu kuni 1 aasta jooksul. Kui teil esineb neeruhaigus, võib sõltuvalt teie neerufunktsioonist teie raviannus olla madalam. Teie arst määrab teile sobiva annuse.

Kasutamine 3-aastastel ja vanematel lastel ning noorukitel

PegIntron'i antakse kombinatsioonis ribaviriiniga. PegIntron'i annus määratakse kehapikkust ja -kaalu arvestava arvutuse alusel. Teie arst määrab teile või teie eestkostel olevale lapsele sobiva annuse. Ravi kestus on kuni 1 aasta, sõltuvalt arsti otsusest teie või teie eestkostel oleva lapse kohta.

Kõik patsiendid

Kui te süstite seda ravimit endale ise, veenduge, et teile välja kirjutatud annus on kasutatava ravimi pakendil selgelt ära toodud.

Kui te kasutate PegIntron'i rohkem kui ette nähtud

Informeerige sellest võimalikult kiiresti oma arsti või mõnda teist tervishoiutöötajat või teie eestkostel oleva lapse arsti või muud tervishoiutöötajat.

Kui te unustate PegIntron'i võtta

Võtke/manustage selle ravimi annus niipea, kui see meelde tuleb, kuid ainult, kui unustatud annuse pidi võtma 1–2 päeva tagasi. Kui on juba peaaegu teie järgmise süsti aeg, ärge võtke kahekordset annust unustatud annuse korrastamiseks, vaid jätkake oma ravi nagu tavaliselt.

Kui te olete ebakindel, võtke ühendust oma arsti või apteekriga või teie eestkostel oleva lapse arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kuigi kõik nimetatud kõrvaltoimed ei pruugi esineda, võib nende ilmnemisel osutuda vajalikuks arstiabi. Kui seda ravimit kasutatakse üksi, on mõne nimetatud kõrvaltoime esinemine vähem tõenäoline ning mõnda ei ole selle täheldatud.

Psühhiaatrilised seisundid ja kesknärvisüsteem:

Mõnel inimesel tekib seda ravimit üksi või ribaviriiniga kombineeritult kasutades depressioon ja mõnel juhul on tekkinud teiste inimeste elu ohustamise mõtteid, enesetapumõtteid või agressiivset käitumist (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu). Mõni patsient on sooritanud enesetapu. Pöörduge koheselt arsti poole, kui te märkate, et olete depressioonis või teil on enesetapumõtted või muutusi käitumises. Paluge oma pereliikmetel või lähedastel aidata teil märgata depressiooni või muutunud käitumise ilminguid.

Eriti *lapsed ja noorukid* kalduvad selle ravimi ja ribaviriini ravi ajal depressiooni langema. Kui märkate neil mingit ebaharilikku käitumuslikku muutust, depressiooni ilminguid või kui lapsel tekib soov end või teisi vigastada, konsulteerige otsekohe arstiga või pöörduge kiirabisse.

Kasvamine ja areng (lapsed ja noorukid):

Mõned lapsed ja noorukid üheaastase ravi kestel selle ravimi ja ribaviriini kombinatsiooniga ei kasvanud ega võtnud kaalus piisavalt juurde. Mõned lapsed ei saavutanud oma oodatavat kehapiikkust 1...5,5 aasta jooksul pärast ravi lõpetamist.

Informeerige otsekohe oma arsti, kui ravi jooksul märkate mõnda järgnevatest tõsistest kõrvaltoimetest:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st):

- hingamisraskused (sh hingeldus),
- masendustunne,
- unehäired, mõtlemis- või keskendumishäired, pearinglus,
- tugev kõhuvalu või -krambid,
- palavik või külmavärinad, mis algavad mõnenädalase ravi järel,
- valulikud või põletikulised lihased (mõnikord raskekujuliselt).

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st):

- valu rinnus, südame rütmihäired,
- meeltesegadus,
- raskused erksana püsimisel, tuimus- või pakitsustunne,
- valu alaseljas või küljes, raskused urineerimisel või kusinõuetus,
- probleemid silmade, nägemise või kuulmisega,
- raskekujuline või valulik naha- või limaskestade punetus,
- raskekujuline nina-, igemete või muust kehast väljutuv verejooks.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st):

- soov ennast vigastada,
- hallutsinatsioonid.

Harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st):

- krambid („atakk“),
- veri või hüübed väljaheites (või must, tõrvasarnane väljaheide).

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- soov teisi vigastada.

Teisteks kõrvaltoimeteks, millest on teatatud **täiskasvanutel** on:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st):

- masendus (depressioon), ärrituvus, unumiseraskused või unetus, ärevustunne või närvilisus, keskendumiseraskused, meeleolukõikumised, peavalu, pearinglus, väsimustunne, vappekülm, palavik, gripitaolised haigusnähud, viirusinfektsioon, nõrkus,
- hingamisraskused, neelupõletik (kurguvalu), kõha,
- kõhuvalu, oksendamine, iiveldus, kõhulahtisus, isupuudus, kaalukaotus, suukuivus,
- juuste väljalangemine, sügelus, nahakuivus, ärritus või punetus (ja harva nahakahjustus) süstekohal,
- vere punaliblede arvu langus (mis võib põhjustada väsimust, hingeldust, pearinglust), teatud tüüpi vere valgeliblede vähenemine (mis muudab teid erinevatele nakkustele vastuvõtlikumaks),
- valu liigestes ja lihastes, lihas- ja luuvalu.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st):

- vere hüübimist põhjustavate vereliistakuteks nimetatavate rakkude vähenemine, mis võib põhjustada verevalumite kerget tekkimist ja iseeneslikke veritsusi, kusi- ja uriiniveres (nagu podagra korral), madal kaltsiumitase veres;
- kilpnäärmetalitluse vähenemine (mis võib põhjustada väsimust või masendust, suurendada teie tundlikkust külma suhtes ja teisi sümptomeid), kilpnäärmetalitluse suurenemine (mis võib põhjustada närvilisust, kuumatalumatust ja liigset higistamist, kaalulangust, südamepekslemist, värisemist), näärmete turse (lümfiõlmehäirete turse), janu;
- käitumise muutumine või agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), ärrituvus, närvilisus, unisus, unehäired, ebaharilikud unenäod, huvi puudumine tegevuste vastu, huvi puudumine seksi vastu, erektsioonihäired, isu suurenemine, segasus, käte värisemine, hallkoorinatsioon, peapööritus (vertiigo), tuimus, valu või pakitsustunne, suurenenud või vähenenud puuetundlikkus, lihaspinge, jäsemete valu, artriit, migreen, suurenenud higistamine, silmade valu või infektsioon, nägemise hägustumine, silmade kuivus või pisaravool, kuumuse muutus/kuulmiskadu, kumin kõrvus;
- põskkoopapõletik, hingamisteede infektsioonid, ninakinnisus või vesine nohu, kõhahäired, ninaverejooks, ohatis (herpesviirus), seen- või bakteriaalsed infektsioonid, kõrvapõletik/kõrvavalu;
- seedehäired (maoärritus), kõrvetised, punetus või haavandid suus, põletav tunne keelel, punetavad või veritsevad igemed, kõhukinnisus, kõhugaasid (kõhupuhitus), täiskõhutunne, hemorroidid, valulik keel, maitsemuutused, probleemid hammastega, liigne vedelikukaotus kehast, maksa suurenemine;
- psoriaas, tundlikkus päikesevalguse suhtes, nahapinnast kõrgema kiirgusega laiguliste kolletega lööve, nahapunetus või teised nahaprobleemid, näo turse, käte või jalgade turse, ekseem (põletikuline punetav sügelev kuiv nahk koos võimalike leemendavate kollidega), akne, nõgeslööve, ebanormaalne juuksestruktuur, küünte kahjustused, üliste naha valulikkus;
- rasked, ebaregulaarsed või puuduvad menstruatsioonid, ebanormaalselt vererohked ja pikaajalised menstruatsioonid, munasarja- või emeaprobleemid, rinnavalgu, seksuaalprobleemid, eesnäärmeärritus, suurenenud urineerimistunne;
- valu rinnus, valu paremal küljel roiete ümber, halb enesetunne, madal või kõrge vererõhk, nõrkustunne, õhetus, palpatsioon (südamepökslemine), kiire südametegevus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st):

- enesetapp, enesetapukatse, enda elu ohustamise mõtted, paanikahoog, luulud, hallutsinatsioonid,
- ülitundlikkusreaktsioon ravimi suhtes, südameinfarkt, kõhunäärme põletik, luuvalu ja suhkurtõbi,
- nn „cotton wool“-tüüpi laigud (valged ladestused võrkkestal).

Harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st):

- diabeetiline ketoatsidoos (erakorraline meditsiiniline seisund, mis on tingitud ketokehade kogunemisest veres kontrolli alt väljunud suhkurtõve tõttu),
- kramplid ja bipolaarne häire (meeleoluhäire, mida iseloomustavad vahelduvad kurvameelsuse ja erutuse episoodid),
- silma probleemid, sealhulgas nägemisteravuse muutused, võrkkestakahjustused, võrkkestaarteri ummistumine, nägemisnärv põletik, silma turse,
- südame paispuudulikkus, südame rütmihäired, perikardiit (südamepaunapõletik), lihaskoe ja perifeersete närvide põletik ja degeneratsioon, neeruprobleemid,
- sarkoidoos (haigus, mida iseloomustab püsiv palavik, kaalukaotus, liigeste valu ja turse, nahakolded ja näärmete turse).

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10 000st):

- aplastiline aneemia, insult (ajuveresoonkonna sündmused), toksiline epidermaalne nekrolüüs/Stevensi-Johnsoni sündroom/multiformne erüteem (spekter erineva raskusastmega, sealhulgas surmaga lõppevaid lööbeid, millega võivad seostuda villid suus, ninas, silmades ja teistel limaskestadel ning kahjustatud naha irdumine).
- teadvusekaotust on alfainterferoonidega esinenud väga harva, peamiselt suurte annustega ravitud eakatel patsientidel.

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- puhas punavere aplaasia (seisund, kus keha on lõpetanud punaste vereliblede tootmise või seda vähendanud). See põhjustab rasket aneemiat (kehvveresust), mille sümptomiteks võivad muuhulgas olla ebaharilik väsimus ja energiapuudus,
- näonärvihalvatus (ühe näo poole nõrkus ja allavajumine), rasked allergilised reaktsioonid, näiteks angioödeem (allergiline nahahaigus, mida iseloomustab nahka ja nahaaluskoe kihte, limaskesti ja mõnikord siseelundeid hõlmav koldeline turse), maania (liigne või põhjendamatu entusiasm), perikardiefusioon (vedeliku kogunemine perikardi (südamepauna) ja südame vahele), Vogt-Koyanagi-Harada sündroom (autoimmuunne põletikuline haigus, mis kahjustab silmi, nahka ja kõrvade, pea- ja seljaaju membraane), keele värvuse muutus,
- mõtted teiste elu ohustamise kohta,
- kopsufibroos (kopsude armistumine),
- pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon – haigus, mille korral kopsuveresooned on tugevalt ahenenud ja see põhjustab kõrge vererõhu veresoontes, mis viivad verd südamesse tagasi. Haigus võib tekkida eelkõige HIV-infektsiooni või raskete maksaprobleemide (tsirroos) riskiga patsientidel. See kõrvaltoime võib tekkida erinevatel ajahetkedel ravi ajal, tavaliselt mitu kuud pärast PegIntron'i ravi alustamist.
- B-hepatiidi reaktivatsioon HCV/HBV koinfektsiooniga patsientidel (B-hepatiidi korduv ägenemine).

Kui olete **HCV ja HIV samaaegse infektsiooniga täiskasvanud patsient**, kes saab HAART-ravi, võib selle ravimi ja ribaviriini lisamine teil suurendada laktatsidoosi, maksapuudulikkuse ja vere kõrvalekallete (hapnikku kandvate vere punaliblede, teatud valgeliblede, mis võitlevad infektsioonide vastu, ja vereliistakute, mis võimaldavad verel hüübida, arvu languse) kujunemise riski.

Järgnevad kõrvaltoimed (mida ei ole ülalpool loetletud) on esinenud selle ravimi ja ribaviriini kapslite kombinatsiooniga (täiskasvanud) HCV/HIV samaaegse infektsiooniga patsientidel, kes saavad HAART-ravi:

- suuõõne kandidiaas (suusoor),
- defektne rasvade ainevahetus,
- CD4-lümfotsüütide vähenemine,
- isu vähenemine,
- seljavalu,
- hepatiit,
- jäsemevalu,
- mitmesugused vereanalüüsides kõrvalekalded.

Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Järgnevad kõrvaltoimed on ilmnunud **lastel ja noorukitel**:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st):

- söögiisu vähenemine, pearinglus, peavalu, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu,
- jalgade väljalangemine, nahakuivus, valu liigestes ja lihastes, süstekoha punetus,
- ärrituvuse tunne, väsimustunne, halb enesetunne, valu, külmavärinad, palavik, gripilaadsed sümptomid, nõrkus, kasvukiiruse vähenemine (eakohases pikkuses ja kaalus),
- vere punaliblede vähenemine, mis võib põhjustada väsimust, hingeldust, pearinglust.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st):

- seeninfektsioon, külmetushaigused, ohatis, neelupõletik (kurguvalu), põskkoopapõletik, kõrvapõletik, kõha, kurguvalu, külmatunne, silmavalu,
- vereliistakuteks nimetatavate vere hüübimist võimaldavate rakkude arvu vähenemine, mis võib põhjustada sinikate kerget tekkimist või iseeneslikke veritsusi, näärmete turse (lümfisõlmede turse), kilpnäärmeanalüüsides kõrvalekalded veres, kilpnäärmetalitluse vähenemine, mis võib põhjustada väsimus- või masendustunnet, suurendada teie tundlikkust külma suhtes ja teisi sümptomeid,

- soov või katse ennast vigastada, agressiivne käitumine, ärrituvus, viha, meeleolumuutused, närvilisus või rahutus, depressioon, ärevustunne, uinumiskrampid või unetus, emotsionaalne ebastabiilsus, halb unekvaliteet, unisus, tähelepanuhäired,
- maitsetundlikkuse muutused, kõhulahtisus, seedehäired, valu suus,
- minestamine, palpitatsioon (südamepekslemine), kiire südametegevus, õhetus, ninaverejooks;
- haavandid suus, huulte ketendus ja lõhed suunurkades, lööve, nahapunetus, sügelus, ekseem (põletikuline punetav sügelev ja kuiv nahk koos võimalike leemendavate kolletega), akne,
- seljavalu, lihas- ja luuvalu, jäsemevalu, kuivus, valu, lööve, ärritus või sügelus süstekohal.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st):

- valulik või raskendatud urineerimine, sagedane urineerimine, liigse valgu esinemine uriinis, valulikud menstruatsioonid,
- sügelev pärakupiirkond (naaskelsabad või solkmed), mao- ja soolelimaskestast põletik, igemepõletik, maksa suurenemine,
- ebanormaalne käitumine, emotsionaalsed häired, hirm, õudusunenäod, värinad, vähenenud puuetundlikkus, tuimuse või pakitsuse tunne, ühe või mitme närvi kulgu mööda liikuv valu, uimasus,
- silmalaukude sisemist pinda vooderdava limaskestast veritsus, silmade sügelus, silmade valu, nägemise hägustumine, valguse talumatus,
- madal vererõhk, kahvatus, ebamugavustunne ninas, vesine nohu, vilisuv hingamine, hingamisraskused, valu või ebamugavustunne rinnus,
- naha punetus, -turse, -valu, võõraste, päikesevalguse suhtes tundlik nahk, nahapinnast kõrgemate laiguliste kolletega lööve, nahavärvuse muutus, nahaketendus, lihaskoe lühenemine, lihastõmbelused, näo valu, sinikate teke.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

Meeldetuletus täiskasvanud patsientidele, kellele on määratud see ravim kombinatsioonis botsepreviiri ja ribaviiriga: palun lugege nende pakendi infolehe lõiku „Võimalikud kõrvaltoimed“.

5. Kuidas PegIntron'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast „Kõlblik kuni:“ või „EXP“.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Kasutage valmislahus (lahus, mille valmistamisest süstevee lisamisega PegIntron'i pulbrile) otsekohe või 24 tunni jooksul, kui kasutamiskõlblik lahust on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C).

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate pulbri juures värvi muutust. Pulber peab olema valge. Valmislahus peab olema selge ja värvitu. Värvimuutuse või tahkete tükikeste olemasolu korral mitte kasutada. PegIntron'i vialid on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. Igasugune allesjäänud materjal tuleb ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida PegIntron sisaldab

- Toimeaine on alfa-2b-peginterferoon.

PegIntron 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Iga viaal sisaldab valgu baasil mõõdetuna 50 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga viaal 50 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

PegIntron 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Iga viaal sisaldab valgu baasil mõõdetuna 80 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga viaal 80 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

PegIntron 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Iga viaal sisaldab valgu baasil mõõdetuna 100 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga viaal 100 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

PegIntron 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Iga viaal sisaldab valgu baasil mõõdetuna 120 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga viaal 120 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

PegIntron 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Iga viaal sisaldab valgu baasil mõõdetuna 150 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga viaal 150 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

- Teised koostisosad on:

Pulber: kahealuseline naatriumfosfaat (veevaba); ühealuseline naatriumfosfaat; sahharoos ja polüsorbaat 80.

Lahusti: süstevesi.

Kuidas PegIntron välja näeb ja pakendi sisu

See ravim on süstelahuse pulber ja lahusti (vedelik).

Valge pulber paikneb 2 ml klaasviaalis ja serge ning värvitu lahusti 2 ml klaasampullis.

PegIntron on saadaval järgmistes pakendites:

- 1 viaal süstelahuse pulbriga ja 1 ampull süstelahuse lahustiga;
- 1 viaal süstelahuse pulbriga, 1 ampull süstelahuse lahustiga, 1 süstalt, 2 süstlanõela ja 1 puhastustampoon;
- 4 viaali süstelahuse pulbriga ja 4 ampulli süstelahuse lahustiga;
- 4 viaali süstelahuse pulbriga, 4 ampulli süstelahuse lahustiga, 4 süstalt, 8 süstlanõela ja 4 puhastustampooni;
- 6 viaali süstelahuse pulbriga ja 6 ampulli süstelahuse lahustiga;
- 12 viaali süstelahuse pulbriga, 12 ampulli süstelahuse lahustiga, 12 süstalt, 24 süstlanõela ja 12 puhastustampooni.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holland

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msdinfo@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta.info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clie@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700 488
medicininfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Infoleht on viimati uuendatud kuu A A A A.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Kuidas PegIntron'i endale süstida?

Teie tervishoiuteenuse osutaja õpetab teid, kuidas endale seda ravimit süstida. Ärge üritage end süstida enne, kui olete täiesti kindel, et olete endale süstimise protseduurist ja nõuetest aru saanud. Alljärgnevas juhistes on selgitatud, kuidas seda ravimit endale süstida. Palun lugege instruksiooni tähelepanelikult ja järgige seda samm-sammult.

Ettevalmistamine

Enne alustamist pange valmis vajaminevad asjad:

- viaal PegIntron'i süstelahuse pulbriga;
- ampull süsteveega, lahustiga PegIntron'i süsti valmistamiseks;
- 1 ml süstal;
- pikk süstlanõel (nt 0,8 x 40 mm [suurus 21]) süstevee lisamiseks viaalis olevale PegIntron'i pulbrile;
- lühike süstlanõel (nt 0,3 x 13 mm [suurus 30]) nahaaluseks süstimiseks;
- puhastustampoon.

Peske hoolikalt käed.

Lahuse valmistamine PegIntron'i pulbrist

Enne lahuse valmistamist võib see ravim olla kas valge tabletikujuline, tükis või mitmes tükis olev tahke aine või valge pulber.

Kui kogu lahusti on segatud kogu selle ravimi pulbriga, on lahuse kontsentratsioon teie annuse väljamõõtmiseks õige (st 0,5 ml-s sisaldub pakendil märgitud kogus). PegIntron'i süstelahuse valmistamise, annuse mõõtmise ja süstimise käigus läheb väike hulk vedelikku kaduma. Sellepärast on igas viaalis veidi rohkem lahustit ja PegIntron'i pulbrit, tagamaks PegIntron'i süstelahuse pakendil märgitud annuse kättesaamine 0,5 ml-ga.

- Eemaldage PegIntron'i viaalilt kaitsekork.
- Puhastage ravimipudeli kummist ots puhastustampooniga. Tampooni võite alles hoida süstimise jaoks, et puhastada süstitavat naha pinda.
- Eemaldage süstal ümbrisest, kuid ärge puudutage süstla otsa.
- Võtke pikk süstlanõel ja asetage see kindlalt süstla otsa.
- Eemaldage nõelakaitse, hoides usalt koos nõelaga käes ja hoidudes puudutamast nõelaotsa.
- Koputage kergelt lahustit sisaldava ampulli otsale, veendumaks, et kogu vedelik on ampulli põhjas.
- Murdke ära lahustit sisaldava ampulli ots.
- Sisestage nõel ampulliga tõmmake kogu ampullis olev lahusti süstlasse.
- Seejärel sisestage nõel läbi PegIntron'i viaali kummikorgi. Asetage nõelaots kergelt vastu viaali klaasseina, puudutamata sealjuures kätega viaali puhastatud korki.
- Süstige lahust AEGLASOLT viaali, suunates vedelikujoa vastu selle klaasist seina. Ärge suunake peaaegu valgele tahkele ainele või pulbrile ega süstige vedelikku kiiresti, kuna siis tekib õhuke mullid. Lahus võib mõne minuti vältel näida hägune või vahutav. See on ootuspärane ja selle pärast ei pea muretsema.
- Kogu valge pulbri lahustamiseks liigutage PegIntron'i viaali kergete pöörlevate liigutustega, jättes süstlanõela ja selle küljes oleva süstla seniks viaali.
- **Ärge raputage!** Pöörake viaal õrnalt põhi ülespoole, kuni kogu viaali põhjas olev pulber on lahustunud.
- Kogu sisu peaks nüüd olema täielikult lahustunud.
- Pöörake viaal õiget pidi ja laske õhumullidel, kui neid on, lahuse pinnale tõusta. Kui kõik õhumullid on lahuse pinnale tõusnud, peab lahus olema selge, väikeste ringitaoliselt kogunenud mullikestega pinnal. Saadud lahus kasutage ära viivitamatult. Kui te ei saa lahust kohe kasutada, võite seda hoida külmkapis kuni 24 tundi.

PegIntron'i annuse väljamõõtmine valmis süstelahusest

Pöörake viaal koos süstlaga käes tagurpidi. Veenduge, et nõelaots asetseb PegIntron'i valmislahuses. Teie teine käsi jääb vabaks, et liigutada kolbi. Tõmmake kolbi aeglaselt tagasi ja tõmmake süstlasse pisut rohkem lahust kui annus, mis arst teile kirjutas.

Hoidke süstalt koos nõelaga viaalis püstises asendis, nõel ülespoole. Eemaldage süstal pika nõela otsast, jätke nõel ravimipudelisse ja ärge puudutage süstlaotsa. Võtke lühike nõel ja asetage see kindlalt süstlale. Eemaldage süstlanõelalt nõelakaitse ja kontrollige, et süstlas ei oleks õhumulle. Kui te märkate õhumulle, tõmmake süstlakolbi veidi tagasi; koputage kergelt vastu süstalt, nõel ülespoole, kuni õhumullid kaovad. Nüüd suruge kolb aeglaselt asendisse, mis näitab teile määratud annust. Pange nõelakaitse tagasi nõela otsa ja asetage süstal koos nõelaga lamedale pinnale.

Veenduge, et lahus on toasoe (kuni 25 °C). Kui lahus on külm, soojendage süstalt peopesade vahel. Enne manustamist kontrollige valmislahust visuaalselt: ärge kasutage, kui märkate värvimuutust (muutust võrreldes lahuse algse värviga) või nähtavaid kübemeid. Nüüd olete valmis annust süstima.

Lahuse süstimine

Valige süstekoht välja. Parimad süstimiskohad on koed, millel on naha ja lihaste vahel rasvkoe kiht. Need on reis, õlavarre väliskülg (sellesse kohta süsti tegemiseks võib teil vaja minna teise inimese abi) ja kõht (välja arvatud naba või taljejoon). Kui olete eriti kõhn, kasutage süstimiseks ainult reit või õlavarre välimist külge.

Vahetage iga kord süstekohta.

Puhastage ja desinfitseerige nahk kohas, kuhu kavatsete süstida. Oodake, kuni piirkond kuivab. Eemaldage nõelakaitse. Ühe käega pigistage nahavolti sõrmede vahele. Teise käega hoidke süstalt nagu sullepead. Suruge nõel nahavolti umbes 45° nurga all. Pärast seda, kui nõel on sisestatud, eemaldage käsi nahavoldilt ja kasutage seda süstlakorpuse hoidmiseks. Tõmmake kolbi väga ettevaatlikult ühe käega tagasi. Kui süstlasse tungib veri, on nõel sattunud veresoonda. Ärge sellesse kohta süstige; tõmmake nõel välja ja korrake protseduuri. Süstige lahus koosse, vaheldes kergelt kolvile, kuni see on jõudnud lõppu välja.

Tõmmake nõel nahast otse välja. Vajadusel vajutage süstekohta mõneks sekundiks väikese sideme või steriilse marli abil kinni. Hoiduge süstekohta masseerimast, kui esineb verejooks, katke see plaastriga kinni.

Ühekordseks kasutamiseks mõeldud viaal, ampull ja süstlematerjalid tuleb kasutuselt kõrvaldada. Visake süstal ja nõel minema ohutult suletud pakendis.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

PegIntron 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
PegIntron 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
PegIntron 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
PegIntron 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
PegIntron 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
Alfa-2b-peginterferoon

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla teile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on PegIntron ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne PegIntron'i kasutamist
3. Kuidas PegIntron'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas PegIntron'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on PegIntron ja milleks seda kasutatakse

Selle ravimi toimeaine on interferoonideks kuuluvasse ravimiklassi kuuluv valk nimega alfa-2b-peginterferoon. Interferoone toodab teie keha immuunsüsteem, võitlemaks infektsioonide ja raskete haiguste vastu. Seda ravimit süstitakse teie kehasse, et see töötaks koos teie immuunsüsteemiga. Seda ravimit kasutatakse maksaviirusnakkuse – kroonilise hepatiit C – raviks.

Täiskasvanud

Selle ravimi, ribaviriini ja botsepreviiri kombinatsiooni soovitatakse kasutada teatud tüüpi kroonilise C-viirushepatiidi nakkuse (nimetatatakse ka HCV nakkuseks) korral 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel. Seda võib kasutada täiskasvanutel, kellel ei ole eelnevalt ravitud C-viirushepatiiti või kes on eelnevalt kasutanud ravimeid nimega interferoonid ja pegüleeritud interferoonid.

Selle ravimi ja ribaviriini kombinatsiooni soovitatakse 18-aastastele ja vanematele täiskasvanutele, keda varem nende ravimitega ravitud ei ole. See hõlmab ka täiskasvanuid, kellel on kliiniliselt stabiilne HIV-nakkus (inimese immuunpuudulikkuse viirus). Kombinatsiooni võib kasutada ka täiskasvanute raviks, kellel ravi mõne alfainterferooni või alfapeginterferooniga kombinatsioonis ribaviriiniga või ainult alfainterferooniga on juba ebaõnnestunud.

Kui teil on mõni haigus, mis muudab ribaviriini kasutamise ohtlikuks, või kui teil juba on selle kasutamisel probleeme esinenud, määrab teie arst teile tõenäoliselt ainult seda ravimit.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit kasutatakse kombinatsioonis ribaviriiniga 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kes varem kroonilise hepatiit C ravi ei ole saanud.

2. Mida on vaja teada enne PegIntron'i kasutamist

Ärge kasutage PegIntron'i

Informeerige oma arsti enne ravi alustamist, kui teie või teie eestkostel olev laps:

- olete alfa-2b-peginterferooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
- olete **allergiline** mõne interferooni suhtes.
- olete kogenud tõsiseid **probleeme südamega**.
- põete **südamehaigust**, mis ei ole viimase 6 kuu jooksul hästi ravile allunud.
- põete mõnda rasket haigusseisundit, mis teeb teid väga nõrgaks.
- põete autoimmuunset hepatiiti või mõnda muud **immuunsüsteemi häiret**.
- võtate mõnda immuunsüsteemi pärssivat (nõrgestavat) ravimit.
- põete kaugelarenenud ravile allumatut **maksahaigust** (v.a hepatiit C).
- põete **kilpnäärmehaigust**, mis ei allu hästi ravile.
- põete **epilepsiat** – haigusseisund, mis põhjustab krampe (haigusshooge, atakke).
- olete **telbivudiini** ravil (vt lõik "Muud ravimid ja PegIntron").

Te **ei tohi kasutada** PegIntron'i, kui mõni ülalnimetatud seisunditest kehtib teie või teie eestkostel oleva lapse korral.

Peale selle **ei tohi** lapsed ja noorukid seda ravimit **kasutada**, kui neil on esinenud **tõsiseid närvisüsteemi- või vaimse tervise probleeme**, näiteks rasket **depressiooni** või **enesetapumõtteid**.

Pidage meeles: palun lugege ka **ribaviriini** ja **botsepreviiri** pakendi juhislehe lõiku „Ärge võtke“ enne, kui kasutate neid kombinatsioonis selle ravimiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Raske allergilise reaktsiooni korral (näiteks hingamisraskused, vilistav hingamine või nõgeslööve) pöörduge viivitamatult arsti poole.

Enne ravimi võtmist pidage nõu oma arstiga, kui teil või teie eestkostel oleval lapsel:

- on esinenud mõni raske **närvisüsteemi- või vaimse tervise häire** või olete **kunagi kuritarvitanud uimastavaid aineid** (nt alkoholi või narkootikume). Selle ravimi kasutamine ei ole lubatud lastel ja noorukitel, kellel on praegu või on esinenud mõni tõsine psühhiaatiline haigus (vt ülaltoodud lõik „Ärge kasutage PegIntron'i“).
- ravitakse **vaimuhaigust**, või on varem ravitud mõnda muud närvi- või psüühikahäiret, sh **depressiooni** (nagu näiteks kurvameelsus, rusutud meeleolu) või **suitsidaalsusele või tapmisele kalduvat käitumist** (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).
- on kunagi olnud **strokesinfarkt** või **muu probleem südamega**.
- on **neeruhaigus**. Teie arst võib teile välja kirjutada tavalisest madalama annuse ning jälgida ravi vältel regulaarselt teie neerude verenäitajaid. Kui kasutate seda ravimit koos ribaviriiniga, peaks arst teid või teie eestkostel olevat last tähelepanelikumalt jälgima vere punaliblede arvu languse suhtes.
- on tsirroos või muud **maksaprobleemid** (v.a hepatiit C).
- on olnud **külmetuse** või mõne muu hingamisteede nakkusega seotud nähud nagu **palavik, köha** või **hingamisraskused**.
- on **diabeet** või **kõrge vererõhk**, võib raviarst paluda teil või teie eestkostel oleval lapsel silmi kontrollida.
- on olnud mõni tõsine **hingamist** või **verd mõjutav haigus**.
- on kahjustused nahal, **psoriaas** või **sarkoidoos**, mis võib selle ravimi kasutamise ajal süveneda.
- on kavatsus **rasestuda**, siis arutage seda oma raviarstiga enne selle ravimi kasutamist.
- on **siirdatud mõni organ**, kas neer või maks; interferoonravi võib suurendada äratõukereaktsiooni riski. Konsulteerige kindlasti oma arstiga.
- kui te saate samaaegselt **HIV-vastast ravi** (vt lõik „Muud ravimid ja PegIntron“).
- kui teil on käesolev või varasem B-viirushepatiidi infektsioon, sest arst võib soovida teid hoolikamalt jälgida.

Pidage meeles: palun lugege **ribaviriini** pakendi infolehe lõiku „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“ enne, kui kasutate seda kombinatsioonis selle ravimiga.

Hammaste ja suuga seotud probleeme on teatatud patsientidel, kes on saanud seda ravimit koos ribaviriiniga. Teil võib tekkida **igemehaigus**, mis võib viia hammaste väljalangemiseni. Teil võib tekkida **suukuivus** või **oksendamine**, kusjuures mõlemad võivad teie hambaid kahjustada. Oluline on oma hambaid kaks korda päevas põhjalikult harjata, pärast oksendamist suud hoolikalt loputada ja korrapäraselt hambaarsti juures kontrollis käia.

Ravi jooksul võib mõnedel patsientidel esineda **probleeme silmadega** või harvadel juhtudel nägemiskaotust. Enne ravi alustamist peab teie arst teie silmi kontrollima. Nägemisteravuse muutusest peate oma arsti informeerima ning viivitamatult silmi igakülselt kontrollida laskma. Kui teil on nägemisprobleem, mis võib põhjustada täiendavaid silmaprobleeme (nt suhkurtõbi või kõrge vererõhk), peate ravi jooksul regulaarselt käima silmi kontrollimas. Kui teie silmaprobleem muutub tõsisemaks või teil tekib uusi probleeme silmadega, siis teie ravi katkestatakse.

Ravi ajal PegIntron'iga võib teie raviarst teile soovitada täiendavat vedelikutarbimist, et vältida madala vererõhu teket.

Arst kontrollib teie verd enne ravi alustamist ja ravi jooksul, tagamaks, et raviga seotud kõrvaltoimete risk on ohutu ja tõhus.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei ole soovitatav kasutada alla 3-aastastel patsientidel.

Muud ravimid ja PegIntron

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui teie või teie eeskostel olev laps:

- kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid või vitamiine/toidulisandeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid;
- olete nakatunud nii **inimese immuunpuudulikkuse viiruse** (olete HIV-positiivne) kui ka **C-hepatiidi viirusega** (HCV) ning saate ravi HIV-vastas(t)e ravimi(te)ga – [nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI)] ja/või kõrge aktiivsusega antiretroviirusravi (**HAART**)]. Teie arst jälgib teid nende seisundi märkide ja sümptomite osas.
 - Selle ravimi võtmine kombinatsioonis ribaviriini ja HIV-vastas(t)e ravimi(te)ga võib suurendada riski laktatsidoosi, maksapuudulikkuse ja kõrvalekallete tekkeks veres (punaste vereliblede, valgeliblede ja verd hüübima panevate rakkude, mida nimetatakse vereliistakuteks, arvu langus). Kaugelearenenud maksahaigusega patsientidel, kes saavad HAART-ravi, võib olla suurem risk maksafunktsiooni halvenemiseks, mistõttu ainult selle ravimi või selle ravimi ja ribaviriini kombinatsiooni lisamine raviskeemi võib seda riski suurendada.
 - **Zidovudiini** või **stavudiini** puhul ei ole kindel, kas ribaviriin muudab nende ravimite toimet. Seetõttu kontrollitakse regulaarselt teie vereanalüüse, veendumaks, et HIV-infektsioon ei ole süvenenud. Kui haigus siiski ägeneb, otsustab teie arst, kas ribaviriinravi on vaja muuta või mitte. Lisaks võib patsientidel, kes saavad selle ravimi ja ribaviriini kombinatsioonravi ja **zidovudiini**, esineda suurenenud oht aneemia (punaste vereliblede vähesus) tekkeks. Seetõttu ei ole zidovudiini kasutamine koos selle ravimi ja ribaviriini kombinatsioonraviga soovitatav.

Pidage meeles: palun lugege **ribaviriini** pakendi infolehe lõiku „Muud ravimid“ enne, kui kasutate seda kombinatsioonis selle ravimiga.

- võtate **telbivudiini**. Kui te võtate **telbivudiini** koos selle ravimiga või ükskõik millise süstitava interferooniga, siis on teie risk perifeerse neuropaatia (tuimus, surisemine ja/või põletuse aistingud kätes ja/või jalgades) tekkeks kõrgem. Need juhud võivad olla ka raskemad. Seetõttu ei tohi te seda ravimit samal ajal telbivudiiniga võtta.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Uuringutes tiinete loomadega on interferoonid mõnikord põhjustanud tiinuse katkemist. Selle ravimi toime rasedusele ei ole teada. Viljakas eas neiu või naised peavad ravi ajal selle ravimiga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Ribaviriin võib loodet väga raskelt kahjustada. Seetõttu peate nii teie kui teie partner vähimagi rasestumisvõimaluse korral kasutama seksuaalvahekorras olles **spetsiaalseid ettevaatusabinõusid**:

- kui te olete ribaviriini võttev viljakas eas **neiu** või **naine**:

peab teil enne ravi alustamist, igakuiselt ravi jooksul ja 4 kuu jooksul pärast ravi lõppu rasedustest olema negatiivne. Te peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ravi vältel ribaviriiniga ning 4 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.

- kui te olete ribaviriini võttev **mees**:

ei tohi te olla **kondoomi kasutamata** seksuaalvahekorras raseda naisega. Kui teie naissoost partner ei ole rase, aga on sünnitamisealine, peab ta tegema rasedustesti igal kuul kogu teie ravi vältel ning 7-1 kuul pärast ravi lõppu. Teie või teie partner peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ravi vältel ribaviriiniga ning 7 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.

Imetamine

Selle ravimi eritumine inimese rinnapiima ei ole teada. Seetõttu ei tohi te rinnalasi imetada selle ravimi kasutamise ajal. Pidage oma arstiga nõu.

Pidage meeles: palun lugege **ribaviriini** pakendi infolehe lõiku „Rasedus ja imetamine“ enne, kui kasutate seda kombinatsioonis selle ravimiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega kasutage ühtegi tööriista või masinat, kui tunnete end selle ravimi kasutamise ajal väsinuna, unisena või segaduses olevana.

PegIntron sisaldab sahharoosi

See ravim sisaldab sahharoosi. Kui teil esineb mõnede suhkrute talumatus, konsulteerige enne selle ravimi kasutamist arstiga.

See ravim sisaldab alla 1 mmol naatriumit (22 mg) 0,7 ml kohta, st on sisuliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas PegIntron'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Üldine teave selle ravimi võtmise kohta

Teie arst on määranud selle ravimi õige annuse vastavalt teie või teie eestkostel oleva lapse kehakaalule. Vajadusel võidakse annust ravi käigus muuta.

See ravim on ette nähtud nahaaluseks kasutamiseks. See tähendab, et ravim süstitakse lühikese nõela abil vahetult naha all asuvasse rasvkoesse. Kui te süstite endale ravimit ise, õpetatakse teile, kuidas süstimist ette valmistada ja süstida. **Selle infolehe lõpus on ära toodud üksikasjalikud juhised nahaaluseks manustamiseks (vt PAKENDI INFOLEHE LISA „Kuidas PegIntron'i pen-süstlit kasutada“).**

Valmistage annus vahetult enne kavandatavat süstimist ja kasutage seda viivitusteta. Uurige valmistatud lahust enne kasutamist hoolikalt. Lahus peab olema selge ja värvitu. Ärge kasutage lahust, kui selle värv on muutunud (algsega võrreldes teist värvi) või kui lahuses on osakeste tükke. Pärast endale süsti tegemist visake PegIntron'i pen-süstel (CLEARCLICK (ingl), selge plõks) koos sellesse jäänud lahusega ära. Juhiseid äraviskamiseks vt lõik 5 „Kuidas PegIntron'i säilitada“.

Süstige seda ravimit üks kord nädalas, kindlal nädalapäeval. Kindlal kellaajal ja nädalapäeval süstimine aitab teil ravimi manustamist meeles pidada.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Ärge ületage soovitatud annust. Kasutage ravimit nii kaua, kui on arsti poolt ette nähtud.

Kui teie arst kirjutab välja selle ravimi koos ribaviriini või ribaviriini ja botsepreviiriga, siis palun lugege ribaviriini ja botsepreviiri infolehti enne kombinatsioonravi alustamist.

Kasutamine täiskasvanutel – PegIntron kombinatsioonravis

Kui seda ravimit võetakse koos ribaviriini kapslitega, siis tavaline annus on 1,5 mikrogrammi kilogrammi kehakaalu kohta üks kord nädalas. Kui teil esineb neeruhaigus, võib sõltuvalt neerufunktsioonist teie raviannus olla väiksem.

Kasutamine täiskasvanutel – ainult PegIntron

Kui kasutatakse ainult seda ravimit, siis tavaliselt annuses 0,5 või 1,0 mikrogrammi kilogrammi kehakaalu kohta üks kord nädalas 6 kuu kuni 1 aasta jooksul. Kui teil esineb neeruhaigus, võib sõltuvalt teie neerufunktsioonist teie raviannus olla madalam. Teie arst määrab teile sobiva annuse.

Kasutamine 3-aastastel ja vanematel lastel ning noorukitel

PegIntron'i antakse kombinatsioonis ribaviriiniga. PegIntron'i annus määratakse kehapikkust ja -kaalu arvestava arvutuse alusel. Teie arst määrab teile või teie eestkostel olevale lapsele sobiva annuse. Ravi kestus on kuni 1 aasta, sõltuvalt arsti otsusest teie või teie eestkostel oleva lapse kohta.

Kõik patsiendid

Kui te süstite seda ravimit endale ise, veenduge, et teile välja kirjutatud annus on kasutatava ravimi pakendil selgelt ära toodud.

Kui te kasutate PegIntron'i rohkem kui ette nähtud

Informeerige sellest võimalikult kiiresti oma arsti või mõnda teist tervishoiutöötajat või teie eestkostel oleva lapse arsti või muud tervishoiutöötajat.

Kui te unustate PegIntron'i võtta

Võtke/manustage selle ravimi annus nii kiiresti kui see meelde tuleb, kuid ainult, kui unustatud annuse pidi võtma 1–2 päeva tagasi. Kui on juba peaaegu teie järgmise süsti aeg, ärge võtke kahekordset annust unustatud annuse korrastamiseks, vaid jätkake oma ravi nagu tavaliselt.

Kui te olete ebakindel, võtke ühendust oma arsti või apteekriga või teie eestkostel oleva lapse arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kuigi kõik nimetatud kõrvaltoimed ei pruugi esineda, võib nende ilmnemisel osutada vajalikuks arstiabi. Kui seda ravimit kasutatakse üksi, on mõne nimetatud kõrvaltoime esinemine vähem tõenäoline ning mõnda ei ole selle täheldatud.

Psühhiaatrilised seisundid ja kesknärvisüsteem:

Mõnel inimesel tekib seda ravimit üksi või ribaviriiniga kombineeritult kasutades depressioon ja mõnel juhul on tekkinud teiste inimeste elu ohustamise mõtteid, enesetapumõtteid või agressiivset käitumist (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu). Mõni patsient on sooritanud enesetapu. Pöörduge koheselt arsti poole, kui te märkate, et olete depressioonis või teil on enesetapumõtted või muutusi käitumises. Paluge oma pereliikmetel või lähedastel aidata teil märgata depressiooni või muutunud käitumise ilminguid.

Eriti *lapsed ja noorukid* kalduvad selle ravimi ja ribaviriini ravi ajal depressiooni langema. Kui märkate neil mingit ebaharilikku käitumuslikku muutust, depressiooni ilminguid või kui lapsel tekib soov end või teisi vigastada, konsulteerige otsekohe arstiga või pöörduge kiirabisse.

Kasvamine ja areng (lapsed ja noorukid):

Mõned lapsed ja noorukid üheaastase ravi kestel selle ravimi ja ribaviriini kombinatsiooniga ei kasvanud ega võtnud kaalus piisavalt juurde. Mõned lapsed ei saavutanud oma oodatavat kehapiikkust 1...5,5 aasta jooksul pärast ravi lõpetamist.

Informeerige otsekohe oma arsti, kui ravi jooksul märkate mõnda järgnevatest tõsistest kõrvaltoimetest:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st):

- hingamisraskused (sh hingeldus),
- masendustunne,
- unehäired, mõtlemis- või keskendumishäired, pearinglus,
- tugev kõhuvalu või -krambid,
- palavik või külmavärinad, mis algavad mõnenädalase ravi järel,
- valulikud või põletikulised lihased (mõnikord raskekujuliselt).

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st):

- valu rinnus, südame rütmihäired,
- meeltesegadus,
- raskused erksana püsimisel, tuimus- või pakitsustunne,
- valu alaseljas või küljes, raskused urineerimisel või kusinõuetus,
- probleemid silmade, nägemise või kuulmisega,
- raskekujuline või valulik naha- või limaskestade punetus,
- raskekujuline nina-, igemete või muust kehast lahtuv verejooks.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st):

- soov ennast vigastada,
- hallutsinatsioonid.

Harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st):

- krambid („atakk“),
- veri või hüübed väljaheites (või must, tõrvasarnane väljaheide).

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- soov teisi vigastada.

Teisteks kõrvaltoimeteks, millest on teatatud **täiskasvanutel** on:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st):

- masendus (depressioon), ärrituvus, unumisraskused või unetus, ärevustunne või närvilisus, keskendumisraskused, meeleolukõikumised, peavalu, pearinglus, väsimustunne, vappekülm, palavik, gripitaolised haigusnähud, viirusinfektsioon, nõrkus,
- hingamisraskused, neelupõletik (kurguvalu), kõha,
- kõhuvalu, oksendamine, iiveldus, kõhulahtisus, isupuudus, kaalukaotus, suukuivus,
- juuste väljalangemine, sügelus, nahakuivus, ärritus või punetus (ja harva nahakahjustus) süstekohal,
- vere punaliblede arvu langus (mis võib põhjustada väsimust, hingeldust, pearinglust), teatud tüüpi vere valgeliblede vähenemine (mis muudab teid erinevatele nakkustele vastuvõtlikumaks),
- valu liigestes ja lihastes, lihas- ja luuvalu.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st):

- vere hüübimist põhjustavate vereliistakuteks nimetatavate rakkude vähenemine, mis võib põhjustada verevalumite kerget tekkimist ja iseeneslikke veritsusi, kusi- ja uriiniveres (nagu podagra korral), madal kaltsiumitase veres;
- kilpnäärmetalitluse vähenemine (mis võib põhjustada väsimust või masendust, suurendada teie tundlikkust külma suhtes ja teisi sümptomeid), kilpnäärmetalitluse suurenemine (mis võib põhjustada närvilisust, kuumatalumatust ja liigset higistamist, kaalulangust, südamepekslemist, värisemist), näärmete turse (lümfiõlmeme turse), janu;
- käitumise muutumine või agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), ärrituvus, närvilisus, unisus, unehäired, ebaharilikud unenäod, huvi puudumine tegevuste vastu, huvi puudumine seksi vastu, erektsioonihäired, isu suurenemine, segasus, käte värisemine, hallkoorinatsioon, peapööritus (vertiigo), tuimus, valu või pakitsustunne, suurenenud või vähenenud puuetundlikkus, lihaspinge, jäsemete valu, artriit, migreen, suurenenud higistamine, silmade valu või infektsioon, nägemise hägustumine, silmade kuivus või pisaravool, kuumuse muutus/kuulmiskadu, kumin kõrvus;
- põskkoopapõletik, hingamisteede infektsioonid, ninakinnisus või vesine nohu, kõhahäired, ninaverejooks, ohatis (herpesviirus), seen- või bakteriaalsed infektsioonid, kõrvapõletik/kõrvavalu;
- seede- ja hingamisteede häired, punetus või haavandid suus, põletav tunne keelel, punetavad või veritsevad igemed, kõhukinnisus, kõhugaasid (kõhupuhitus), täiskõhutunne, hemorroidid, valulik keel, maitsemuutused, probleemid hammastega, liigne vedelikukaotus kehast, maksa suurenemine;
- psoriaas, tundlikkus päikesevalguse suhtes, nahapinnast kõrgema kiirgusega laiguliste kolletega lööve, nahapunetus või teised nahaprobleemid, näo turse, käte või jalgade turse, ekseem (põletikuline punetav sügelev kuiv nahk koos võimalike leemendavate kollidega), akne, nõgeslööve, ebanormaalne juuksestruktuur, küünte kahjustused, üliste naha valulikkus;
- rasked, ebaregulaarsed või puuduvad menstruatsioonid, ebanormaalselt vererohked ja pikaajalised menstruatsioonid, munasarja- või emeaprobleemid, rinnavalgu, seksuaalprobleemid, eesnäärmeärritus, suurenenud urineerimistunne;
- valu rinnus, valu paremal küljel roiete ümber, halb enesetunne, madal või kõrge vererõhk, nõrkustunne, õhetus, palpatsioon (südamepekslemine), kiire südametegevus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st):

- enesetapp, enesetapukatse, enda elu ohustamise mõtted, paanikahoog, luulud, hallutsinatsioonid,
- ülitundlikkusreaktsioon ravimi suhtes, südameinfarkt, kõhunäärme põletik, luuvalu ja suhkurtõbi,
- nn „cotton wool“-tüüpi laigud (valged ladestused võrkkestal).

Harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st):

- diabeetiline ketoatsidoos (erakorraline meditsiiniline seisund, mis on tingitud ketokehade kogunemisest veres kontrolli alt väljunud suhkurtõve tõttu),
- kramplid ja bipolaarne häire (meeleoluhäire, mida iseloomustavad vahelduvad kurvameelsuse ja erutuse episoodid),
- silma probleemid, sealhulgas nägemisteravuse muutused, võrkkestakahjustused, võrkkestaarteri ummistumine, nägemisnärv põletik, silma turse,
- südame paispuudulikkus, südame rütmihäired, perikardiit (südamepaunapõletik), lihaskoe ja perifeersete närvide põletik ja degeneratsioon, neeruprobleemid,
- sarkoidoos (haigus, mida iseloomustab püsiv palavik, kaalukaotus, liigeste valu ja turse, nahakolded ja näärmete turse).

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10 000st):

- aplastiline aneemia, insult (ajuveresoonekonna sündmused), toksiline epidermaalne nekrolüüs/Stevensi-Johnsoni sündroom/multiformne erüteem (spekter erineva raskusastmega, sealhulgas surmaga lõppevaid lööbeid, millega võivad seostuda villid suus, ninas, silmades ja teistel limaskestadel ning kahjustatud naha irdumine).
- teadvusekaotust on alfainterferoonidega esinenud väga harva, peamiselt suurte annustega ravitud eakatel patsientidel.

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- puhas punavere aplaasia (seisund, kus keha on lõpetanud punaste vereliblede tootmise või seda vähendanud). See põhjustab rasket aneemiat (kehvveresust), mille sümptomiteks võivad muuhulgas olla ebaharilik väsimus ja energiapuudus,
- näonärvihalvatus (ühe näo poole nõrkus ja allavajumine), rasked allergilised reaktsioonid, näiteks angioödeem (allergiline nahahaigus, mida iseloomustab nahka ja nahaaluskoe kihte, limaskesti ja mõnikord siseelundeid hõlmav koldeline turse), maania (liigne või põhjendamatu entusiasm), perikardiefusioon (vedeliku kogunemine perikardi (südamepauna) ja südame vahele), Vogt-Koyanagi-Harada sündroom (autoimmuunne põletikuline haigus, mis kahjustab silmi, nahka ja kõrvade, pea- ja seljaaju membraane), keele värvuse muutus,
- mõtted teiste elu ohustamise kohta,
- kopsufibroos (kopsude armistumine),
- pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon – haigus, mille korral kopsuveresooned on tugevalt ahenenud ja see põhjustab kõrge vererõhu veresoontes, mis viivad verd südamesse tagasi. Haigus võib tekkida eelkõige HIV-infektsiooni või raskete maksaprobleemide (tsirroos) riskiga patsientidel. See kõrvaltoime võib tekkida erinevatel ajahetkedel ravi ajal, tavaliselt mitu kuud pärast PegIntron'i ravi alustamist.
- B-hepatiidi reaktivatsioon HCV/HBV koinfektsiooniga patsientidel (B-hepatiidi korduv ägenemine).

Kui olete **HCV ja HIV samaaegse infektsiooniga täiskasvanud patsient**, kes saab HAART-ravi, võib selle ravimi ja ribaviriini lisamine teil suurendada laktatsidoosi, maksapuudulikkuse ja vere kõrvalekallete (hapnikku kandvate vere punaliblede, teatud valgeliblede, mis võitlevad infektsioonide vastu, ja vereliistakute, mis võimaldavad verel hüübida, arvu languse) kujunemise riski.

Järgnevad kõrvaltoimed (mida ei ole ülalpool loetletud) on esinenud selle ravimi ja ribaviriini kapslite kombinatsiooniga (täiskasvanud) HCV/HIV samaaegse infektsiooniga patsientidel, kes saavad HAART-ravi:

- suuõõne kandidiaas (suusoor),
- defektne rasvade ainevahetus,
- CD4-lümfotsüütide vähenemine,
- isu vähenemine,
- seljavalu,
- hepatiit,
- jäsemevalu,
- mitmesugused vereanalüüsides kõrvalekalded.

Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Järgnevad kõrvaltoimed on ilmnunud **lastel ja noorukitel**:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st):

- söögiisu vähenemine, pearinglus, peavalu, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu,
- jalgade väljalangemine, nahakuivus, valu liigestes ja lihastes, süstekoha punetus,
- ärrituvuse tunne, väsimustunne, halb enesetunne, valu, külmavärinad, palavik, gripilaadsed sümptomid, nõrkus, kasvukiiruse vähenemine (eakohases pikkuses ja kaalus),
- vere punaliblede vähenemine, mis võib põhjustada väsimust, hingeldust, pearinglust.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st):

- seeninfektsioon, külmetushaigused, ohatis, neelupõletik (kurguvalu), põskkoopapõletik, kõrvapõletik, köha, kurguvalu, külmatunne, silmavalu,
- vereliistakuteks nimetatavate vere hüübimist võimaldavate rakkude arvu vähenemine, mis võib põhjustada sinikate kerget tekkimist või iseeneslikke veritsusi, näärmete turse (lümfisõlmede turse), kilpnäärmeanalüüsides kõrvalekalded veres, kilpnäärmetalitluse vähenemine, mis võib põhjustada väsimus- või masendustunnet, suurendada teie tundlikkust külma suhtes ja teisi sümptomeid,

- soov või katse ennast vigastada, agressiivne käitumine, ärrituvus, viha, meeleolumuutused, närvilisus või rahutus, depressioon, ärevustunne, uinumiskrampid või unetus, emotsionaalne ebastabiilsus, halb unekvaliteet, unisus, tähelepanuhäired,
- maitsetundlikkuse muutused, kõhulahtisus, seedehäired, valu suus,
- minestamine, palpitatsioon (südamepekslemine), kiire südametegevus, õhetus, ninaverejooks;
- haavandid suus, huulte ketendus ja lõhed suunurkades, lööve, nahapunetus, sügelus, ekseem (põletikuline punetav sügelev ja kuiv nahk koos võimalike leemendavate kolletega), akne,
- seljavalu, lihas- ja luuvalu, jäsemevalu, kuivus, valu, lööve, ärritus või sügelus süstekohal.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st):

- valulik või raskendatud urineerimine, sagedane urineerimine, liigse valgu esinemine uriinis, valulikud menstruatsioonid,
- sügelev pärapuirkond (naaskelsabad või solkmehed), mao- ja soolelimaskestast põletik, igemepõletik, maksa suurenemine,
- ebanormaalne käitumine, emotsionaalsed häired, hirm, õudusunenäod, värinad, vähenenud puutetundlikkus, tuimuse või pakitsuse tunne, ühe või mitme närvi kulgu mööda kärguvalu, uimasus,
- silmalauaugude sisemist pinda vooderdava limaskestast veritsus, silmade sügelus, silmade valu, nägemise hägustumine, valguse talumatus,
- madal vererõhk, kahvatus, ebamugavustunne ninas, vesine nohu, vilisiv hingamine, hingamisraskused, valu või ebamugavustunne rinnus,
- naha punetus, -turse, -valu, vöötohatis, päikesevalguse suhtes tundlik nahk, nahapinnast kõrgemate laiguliste kolletega lööve, nahavärvuse muutus, nahaketendus, lihaskoe lühenemine, lihastõmbelused, näo valu, sinikate teke.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

Meeldetuletus täiskasvanud patsientidele, kellele on määratud see ravim kombinatsioonis botsepreviiri ja ribaviiriniiga: palun lugege nende pakendi infolehe lõiku „Võimalikud kõrvaltoimed“.

5. Kuidas PegIntron'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast „Kõlblik kuni:“ või „EXP“.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Kasutage valmislahus (lahus, mille pulbri ja vedeliku segamisega pen-süstlis valmistasite) otsekohe ära või 24 tunni jooksul, kui kasutamiskõlblik lahust on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C).

Ärge kasutage seda ravimit, kui te märkate pulbri juures värvi muutust. Pulber peab olema valge.

Valmislahus peab olema selge ja värvitu. Värvimuutuse või tahkete tükikeste olemasolu korral mitte kasutada. Pärast annuse manustamist tuleb PegIntron'i pen-süstel (CLEARCLICK) ja kogu selles olev allesjäänud lahus ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida PegIntron sisaldab

- Toimeaine on alfa-2b-peginterferoon.

PegIntron 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstel sisaldab valgu baasil mõõdetuna 50 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga pen-süstel 50 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni 0,5 ml lahuses.

PegIntron 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstel sisaldab valgu baasil mõõdetuna 80 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga pen-süstel 80 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni 0,5 ml lahuses.

PegIntron 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstel sisaldab valgu baasil mõõdetuna 100 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga pen-süstel 100 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni 0,5 ml lahuses.

PegIntron 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstel sisaldab valgu baasil mõõdetuna 120 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga pen-süstel 120 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni 0,5 ml lahuses.

PegIntron 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstel sisaldab valgu baasil mõõdetuna 150 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga pen-süstel 150 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni 0,5 ml lahuses.

- Teised koostisosad on:

Pulber: kahealuseline naatriumfosfaat (veevaba), ühealuseline naatriumfosfaat, sahharoos ja polüsorbaat 80.

Lahusti: süstevesi.

Kuidas PegIntron välja näeb ja pakendi sisu

See ravim on süstelahuse pulber ja lahusti (vedelik) pen-süstlis (CLEARCLICK).

Valge pulber ja selge ning värvitu lahusti paiknevad mõlemad ühekordseks kasutamiseks mõeldud pen-süstli kahekambrikses kolhapullis.

PegIntron on saadaval järgmistes pakendites:

- 1 pen-süstel süstelahuse pulbri ja lahustiga, 1 nõela (surudes kinnitatav nõel), 2 puhastustampooni;
- 4 pen-süstlit süstelahuse pulbri ja lahustiga, 4 nõela (surudes kinnitatav nõel), 8 puhastustampooni;
- 12 pen-süstlit süstelahuse pulbri ja lahustiga, 12 nõela (surudes kinnitatav nõel), 24 puhastustampooni.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 644 2000
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@med.f

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
med_cinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Infoleht on viimati uuendatud kuu AAAA.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

LISA PAKENDI INFOLEHELE

Kuidas PegIntron'i pen-süstlit kasutada

Järgnevad juhised selgitavad, kuidas kasutada pen-süstlit iseenda süstimiseks. Palun lugege juhiseid hoolikalt ning järgige neid samm-sammult. Teie tervishoiutöötaja juhendab teid, kuidas ennast süstida. Ärge püüdke ennast süstida enne, kui olete veendunud, et saite aru, kuidas kasutada pen-süstlit. Iga pen-süstel on ühekordseks kasutamiseks.

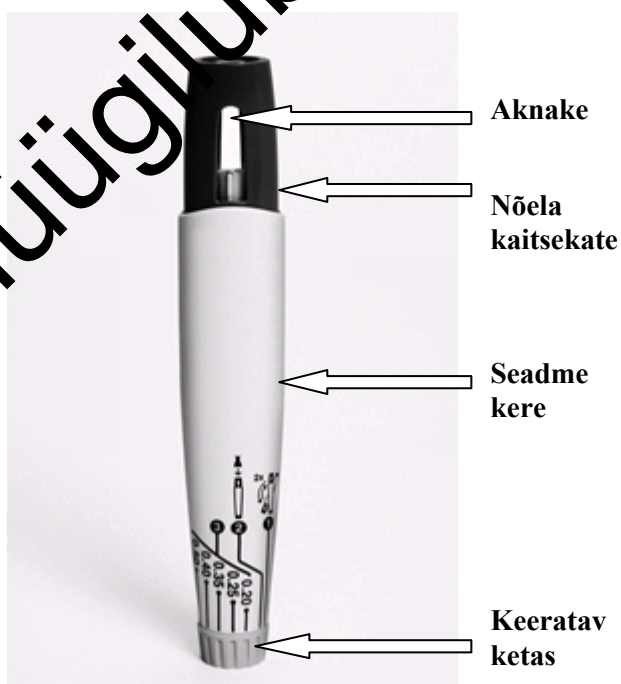
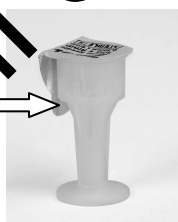
Valmistumine

- Leidke hästivalgustatud puhas sile tööpind nt laud.
- Võtke külmkapist pen-süstel. Vaadake pakendile trükitud kuupäeva pärast „Kõlblik kuni:“ või „EXP“, et veenduda kõlblikkusaja mittemöödumises. Ärge kasutage pärast kõlblikkusaeaga.
- Võtke pen-süstel karbist välja.
- Asetage pen-süstel siledale puhtale pinnale ja oodake kuni süstel soojeneb toatemperatuurile (kuid mitte rohkem kui 25 °C-ni). Sellele võib aega kuluda kuni 20 minutit.
- Peske oma käed korralikult seebi ja sooja veega. Hoidke oma tööala, oma käed ja süstekoht puhtad, et vähendada infektsiooni riski.

Teil läheb vaja järgmisi pakendisse lisatud vahendeid:

- pen-süstel (CLEARCLICK),
- nõel (surudes kinnitav nõel),
- 2 alkoholiga immutatud puhastustampooni.

Surudes
kinnitav
nõel



1. Segamine

- Hoidke pen-süstlit püsti keerav ketas allpool.

- Keerake ketas number 1 peale (vt joonis 1). Te võite kuulda plõksu.



Joonis 1

- SEGAMISEKS ÄRGE RAPUTAGE. Segamiseks keerake pen-süstel kaks korda taakesi pea alaspidi (vt joonis 2).



Joonis 2

- Vaadake aknakesest sisse. Enne kasutamist peab aknake olema läbipaistev ja värvitu. Esineda võib mõnesid mulle, kuid see on normaalne. Ärge kasutage seda, kui see on värvi muutnud või on näha osakesi.

2. Nõela kinnitamine

- Keerake ketas number 2 peale (vt joonis 3). Te võite kuulda plõksu.



Joonis 3

Pühkige alkoholiga immutatud puhastustampooniga üle pen-süstli tipu, kuhu kinnitatakse nõel (vt joonis 4).



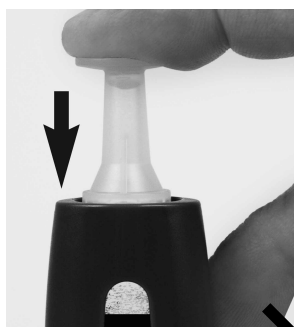
Joonis 4

- Eemaldage kollane paber nõela topsilt enne nõela (surudes kinnitatava nõela) kinnitamist pensüstlile (vt joonis 5).



Joonis 5

- Hoidke pensüstlit püstises asendis ja suruge nõel kindlalt alla (vt joonis 6). Te võite kuulda väikset heli nõela alla vajutamisel.



Joonis 6

- Eemaldage nõela tops. Te võite näha nõelast nirksemas nendike vedelikku (vt joonis 7). See on normaalne.



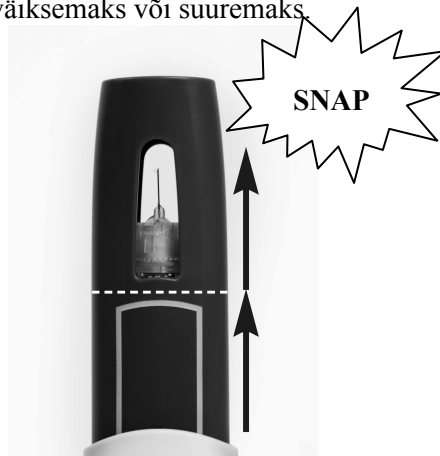
Joonis 7

3. Annuse valimine

- Keerake ketas teile määratud annusele (vt joonis 8). Te võite valimisel kuulda plõkse. Pange tähele! Valimisel nõela kaitsekate NAPSATAB ÜLES automaatselt (vt joonis 9). Enne süstimist võite valida mis tahes annuse vahel muutes seda väiksemaks või suuremaks.



Joonis 8



Joonis 9

Te olete valmis süstima

- Valige süstekoht oma kõhupiirkonda või reiele. Vältige oma nabapiirkonda ja vöökohta. Kui te olete väga kõhn, siis peate te süstimiseks kasutama ainult reit. Te peate iga kord ennast süstides kasutama erinevat süstekohta. Ärge süstige PegIntron'i alale, kus nahk on ärritunud, punane, verevalumiga, põletikus või armiline, venitusarmidega või muhklik.
- Pühkige üle süstekoha uue alkoholiga immutatud puhastustampooniga. Laske nahal õhu käes kuivada.
- Pigistage süstiks puhastatud piirkonnas nahavolt sõrmede vahele.
- Suruge pen-süstel vastu nahka nii nagu on näidatud joonisel 10. Kaitsekate liigub automaatselt tahapoole, et nõel saaks süstida ravimit.
- **Hoidke pen-süstlit naha vastas 15 sekundit.** Pange tähele! Sõltuvalt teie annusest plõksub pen-süstel kuni 10 sekundit. Täiendavad 5 sekundit tagavad annuse täieliku manustamise. Pange tähele! Kui pen-süstel võetakse nahalt ära, siis nõela kaitsekate lukustub omale kohale.



Joonis 10. Süst reide

Süstematerjalide hävitamine

Pen-süstel, nõel ja kõik süsti materjalid on ühekordseks kasutamiseks ja need tuleb ära visata pärast süstimist. Visake kasutatud pen-süstel ära ohutult suletuna anumasse. Küsi tervishoiutöötajalt või apteekrilt sobivat anumad.